

ANNEE: 2016

THESE N°: 53

COMPARAISON DE L'APROTININE
ET L'ACIDE TRANEXAMIQUE
DANS LA CHIRURGIE CARDIAQUE REDUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Iliass ER-RABHI

Né le 24 Octobre 1989 à Marrakech

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Chirurgie rédux – Saignement – Circulation extracorporelle.

JURY

Mr. A. BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

PRESIDENT

Mr. M. AIT HOUSSA

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. H. EL GHADBANE ABDEDAIM

Professeur d'Anesthésie Réanimation

JUGES

Mr. R. SAYEH

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAC
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSADID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A Allah

Tout puissant Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL
HASSAN*



Que Dieu le garde

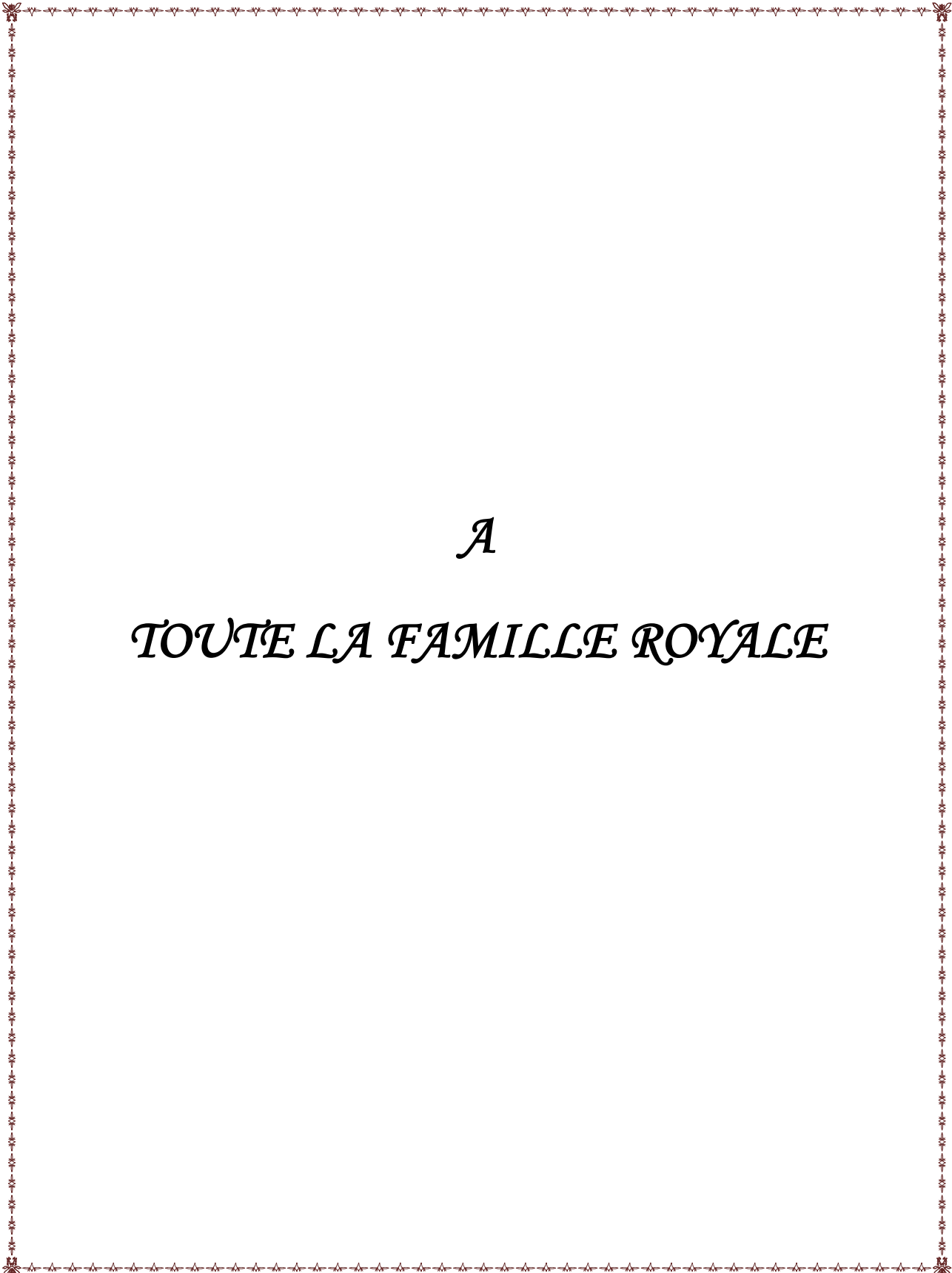
A

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège



A

TOUÏE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Bouchaib Aaroub

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération



A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HACHEMI L'KASSMI

Professeur de Biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel

Abdelouahed Baite

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel

Abdelaziz BOUSNANE

Commandant du groupement de formation et d'instruction

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A mes chers parents,

*A mon très cher père, **Errabhi driss** merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...*

*A ma très chère mère, **Berhil Hayat** merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...*

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

*A mes beaux-parents **Ali Frissa** et **Rkia Guedarri** merci pour votre soutien, votre gentillesse.*

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mes frères Errabhi yassine et Errabhi ayoub

*A mes beaux-frères Mohammed Frissa, Mohssine Frissa, Hicham Frissa
et Said Frissa ainsi que ma belle-sœur Meryem Frissa.*

*L'amour fraternel que je vous porte est sans égal, vos conseils et votre
amour m'ont soutenu tout au long de mes études et vos encouragements
on été pour moi d'un grand réconfort.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifie au cours des années et notre
fraternité demeure toujours intacte.*

*Que Dieu vous protège et vous assure bonne santé et une longue et
heureuse vie.*

A mon grand-père Berhil bouziane,

Que dieu vous protège.

*A la mémoire de mon grand-père Errabhi manssour, mes
grandes mères Mbarkça et Lkaida Moumni,*

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A tous les membres de la famille,

ce travail est le votre. Il est le fruit des liens sacrés qui nous unissent.

Retrouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A ma très chère femme,

Merci d'être là à côté de moi durant toutes ces années d'études, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci pour ton regard, pour ton sourire, pour ta bonne humeur, pour ta grande patience avec moi, pour ton écoute, pour la confiance que tu me portes, pour tes conseils,

Merci mon cœur de me donner tant de tendresse, pour les sourires que tu m'as permis de te donner, pour la beauté de la vie que tu m'as offerte,

Merci pour tes mots doux. Quel privilège immense j'ai que de partager avec toi tous ces moments intenses,

Je voudrais simplement te remercier d'exister et d'exister pour moi,

Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds.

Que dieu te benisse.

*Je remercie tous les Médecins-Officiers de l'Ecole Royale Du service De
santé Militaire que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant toutes ces années
d'études. Merci pour votre support et vos encouragements.*

*Je pense particulièrement à : Omar Chakir Naciri, Charaf bouabadi,
Chmitah Tarik, Anass Chbihi-Kaddouri, Mohammed Habib Cherradi,
Abdelillah Nait-abbou, Hamza Tobi, Mehdi Bahous, Mehdi Ajal,
Ashenoune Jyhad, Badr Jouabri, Abdelhak Idoudaoud, Abdelilah Idir,
Amine cherraoui, Mounir Jamali, Kamal Douk, Ennaboulsi Yassine,
Youssef Achegueri, Mounir Ibn Khaldoun, Hicham Bennani, Fasiki
Noureddine, Akkaboune Yahya, Alae Chakir*

Et tous les médecins, pharmaciens, dentistes Officiers,

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amitié, des profonds
sentiments fraternels qui nous unit et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passés ensemble.*

A mes amis,

Rachid EL AZAMI EL IDRISSI, Mohammed Eljai, Abdelkader Nachit, Aberrahime Boukdam, Abderrahim Maamar, El Mjiri Youssef, Mekroui Mohammed, El Mrini Abdelmalek, El Msdri Youssef, El Mbrouk Hassan, Omar Zehrouni, Alae Rdad, Amine Rachdi, Awab Sood, Hani Hafidi, Ayoub Abtti.

A qui je dédie ce travail pour vous remercier infiniment pour vos soutiens durant toute cette longue période.

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimations et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers pour vous.

A tous mes maîtres de l'enseignement primaire, de l'enseignement secondaire, et de l'enseignement supérieur,

En témoignage de mon affection et respect

A tous ceux qui sont chers.



Remerciements

A notre Maitre et président de thèse
Monsieur le médecin Colonel-Major Abdellatif
BOULAHYA,
Professeur d'enseignement supérieur en chirurgie cardio-
vasculaire,

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de
présider le jury de ce travail. J'ai pour vous l'estime et le respect
qu'impose votre compétence, votre sérieux et votre richesse
d'enseignement. Veuillez trouver, cher maitre, dans ce modeste travail,
l'expression de ma très haute considération et ma profonde gratitude.*

Je tiens à remercier notre maitre et Rapporteur de thèse,

Monsieur le Médecin-Colonel Professeur Mahdi

AIT-HUSSA,

Professeur agrégé de la chirurgie cardio-vasculaire,

Pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche malgré ses nombreuses charges. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés.

Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

À notre maître et juge de thèse,

Monsieur SAYAH Rochde,

Professeur agrégé en chirurgie cardio-vasculaire,

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude.*

*A notre maitre et juge de thèse,
Le Médecin Lt-Colonel Hatim Elghadbane Abdedaim,
Professeur agrégé en Anesthésie réanimation*

Je suis très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que
je porte à votre personne.*

Veillez croire à mes sincères remerciements.

*À notre maître et juge de thèse,
Le Médecin Colonel A. BELMEKKI,
Professeur agrégé en Hématologie biologie*

*C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury
de notre thèse. J'étais toujours impressionné par vos qualités humaines
et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, mon dévouement et mon éternelle
reconnaissance.*

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure N°1 : Représentation schématique d'un circuit complet de CEC avec tous ses éléments.

Figure N°2 : cascade de coagulation.

Figure N°3: Activation de la cascade coagulatoire lors d'une lésion tissulaire telle que la plaie opératoire.

Figure N° 4 : Activation par la voie de contact.

Figure N° 5 : Structure primaire de l'aprotinine.

Figure N° 6 : Activité anti-fibrinolytique.

Figure N° 7 : structure de l'acide tranexamique.

Figure N° 8 : structure de l'acide epsilon amino-caproïque.

Figure N° 9 : formule structurale de la desmopressine.

Liste des graphiques

Graphique N°1: Comparaison des facteurs de risque cardiovasculaires des deux groupes.

Graphique N°2 : type de chirurgie.

Graphique N°3 : type de CEC.

Graphique N°4 : comparaison du saignement, de la transfusion et des paramètres biologiques postopératoires.

Liste des tableaux

Tableau N°1 : caractéristiques et cliniques des deux groupes.

Tableau N° 2 : Données de l'échographie trans-thoracique dans les deux groupes.

Tableau N°3 : causes de ré-opération.

Tableau N°4 : les principaux gestes opératoires.

Tableau N°5 : type de CEC.

Tableau N°6 : Données opératoires et postopératoires dans les deux groupes.

Liste des abréviations :

CEC	: circulation extracorporelle
VWF	: facteur de Von Willebrand
TXA2	: thromboxane A2
ATP	: adénosine triphosphate
ADP	: adénosine diphosphate
NO	: monoxyde d'azote
PDF	: produit de dégradation de la fibrine
t-PA	: activateur tissulaire du plasminogène
PAI	: inhibiteur des activateurs du plasminogène
CIVD	: coagulation intra-vasculaire disséminée
RAS	: résistance artérielle périphérique
HT	: hémocrite
HB	: hémoglobine
UI	: unité internationale
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
FDA	: agence américaine du médicament
OR	: odds ratio
EACA	: l'acide epsilon amino-caproïque
ECR	: essai clinique randomisé

ISPOT	: groupe d'étude internationale de transfusions péri-opératoires
PFA	: fonction plaquettaire analyseur
UE	: union européenne
IV	: intra-veineuse
EPV	: endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire
ETO	: échographie trans-oesophagienne
CCF	: commissurotomie à coeur fermé
CCO	: commissurotomie à coeur ouvert
IVA	: interventriculaire antérieure
VG	: ventricule gauche
CIV	: communication interventriculaire
IM	: insuffisance mitrale
PAC	: pontage Aorto-coronarien
CAV	: communication auriculo-ventriculaire
PCC	: péricardite chronique constrictive
VD	: ventricule droit
VCI	: veine cave inférieure
VCS	: veine cave supérieure
TEG	: thromboélastogramme
TCA	: temps de céphaline activée
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine

AMM	: autorisation de mise en marché
ECT	: temps d'écarine
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
INR	: international normalized ratio
TP	: temps de prothrombine
BIS	: bispectral
NIRS	: Near infrared Spectrometry
IPP	: inhibiteur de la pompe à proton
TVI	: tronc veineux innominé
NYHA	: new York heart association
BDC	: bas débit cardiaque
PSA	: produits sanguins allogénés
DMV	: défaillance multiviscérale

Sommaire

Partie théorique	1
I. Introduction généralités.....	2
II. Effets physiopathologiques de la CEC sur l'hémostase	4
1. schéma général de la CEC :.....	4
2. Physiologie de l'hémostase :	5
a. Hémostase primaire :	6
b. Coagulation :.....	10
c. Fibrinolyse :.....	12
3. Effets physiopathologiques de la CEC sur l'hémostase :.....	14
a. l'hémodilution :	14
b. Activation de la coagulation :.....	16
c. Fibrinolyse au cours de la CEC :.....	20
III. Principaux anti fibrinolytiques	22
1. L'aprotinine :.....	22
2. L'acide tranexamique :.....	27
3. L'acide epsilon amino-caproïque :	31
4. Desmopressine :.....	36
IV. Intérêt des anti-fibrinolytiques :	42
V. Impact économique :.....	47
VI. Causes de réintervention :	51
A. Chirurgie valvulaire	51
1. Dysfonction de prothèses :.....	51
2. Reprise après chirurgie valvulaire conservatrice :	56
3. Autres :	56
B. Chirurgie coronaire :.....	57
C. Reprise chez un patient ayant eu une chirurgie de l'aorte thoracique : 7-25%	59

D. En pathologie congénitale :	60
E. Reprise pour péricardite chronique constrictive chez un opéré du cœur	61
F. Autres :	62
VII. Anesthésie de la chirurgie cardiaque réduit :	63
VIII. Gestion péri-opératoire des médicaments de l'hémostase et de la coagulation :	67
A. Gestion de l'anticoagulation :	68
1. Héparine :	68
2. Protamine :	76
B. Moyens de réduction pharmacologique du saignement :	77
1. Antifibrinolytiques :	77
2. Drogues procoagulantes :	77
a. Desmopressine :	77
b. Facteur VII activé recombinant (rVIIa) :	77
C. Agents antiplaquettaires :	78
1. Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens :	78
2. Thiénoxyridines : ticlopidine et clopidogrel :	79
3. Antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa :	80
Partie pratique	83
I. Introduction / objectifs :	84
II. Matériels et méthodes	84
A. Méthodologie de travail :	84
1. Critères d'inclusion :	85
2. Critères d'exclusion :	85
B. Matériels et méthodes :	85
1. Préparation à la chirurgie :	85

2. Installation du malade :.....	86
3. Anesthésie :	87
4. Protocole opératoire :.....	88
5. La gestion postopératoire :.....	91
6. Définitions :.....	91
III. Analyse statique :.....	92
IV. Résultat :.....	92
V. Discussion.....	104
Conclusion	110
Résumés	112
Références	116

Partie théorique

I. Introduction généralités

Les ré-interventions en chirurgie cardiaque restent un challenge accompagné d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité péri-opératoire. Objectivement les patients référés pour une ré-intervention sont plus âgés, ont une gêne fonctionnelle plus importante, des facteurs de comorbidité plus marqués et souvent référés à la chirurgie à un stade tardif [1,2].

Le saignement post opératoire demeure l'une des préoccupations majeures de la chirurgie cardiaque, cette dernière nécessitant la mise en place d'une circulation extra corporelle afin de maintenir une oxygénation optimale.

La qualité de l'hémostase chirurgicale est l'élément déterminant pour réduire le saignement et la transfusion de sang homologue [3].

La gestion de l'hémostase est un souci quotidien en chirurgie cardiaque car presque toutes les interventions sont menées sous couvert d'un traitement anticoagulant voire anti agrégant plaquettaire en cas de chirurgie coronarienne , en effet la circulation extra corporelle entraine une réaction inflammatoire systémique associée à une coagulopathie multi factorielle liée au contact du sang avec des surfaces non endothélialisées représentées par la matériel non biologique utilisé dans le circuit extra corporel qui justifie la mise en place d'un traitement anticoagulant à forte dose .

De plus, l'hémodilution provoquée par l'amorçage de la CEC peut activer la fibrinolyse, exposant les patients à un risque hémorragique post opératoire accru [4].

Le saignement per ou post opératoire représente la principale complication en chirurgie cardiaque, selon les séries, 2 à 6 % des patients opérés vont subir une ré- intervention pour hémorragie post opératoire, c'est un facteur prédictif indépendant de mortalité péri opératoire.

De plus, le saignement associé ou non à une reprise chirurgicale s'accompagne d'un prolongement de la durée de séjour, d'une augmentation de l'utilisation de produits sanguins entraînant un surcout important.

L'usage systématique des anti-fibrinolytiques réduit les pertes sanguines per- opératoires et postopératoires d'ordre biologique, évite la transfusion sanguine et ses complications.

Plusieurs anti-fibrinolytiques sont utilisés (naturel ou synthétique). L'objectif de notre étude est de comparer l'efficacité de l'Aprotinine par rapport à l'Acide tranexamique chez les patients réopérés pour chirurgie valvulaire.

II. Effets physiopathologiques de la CEC sur l'hémostase

1. schéma général de la CEC :

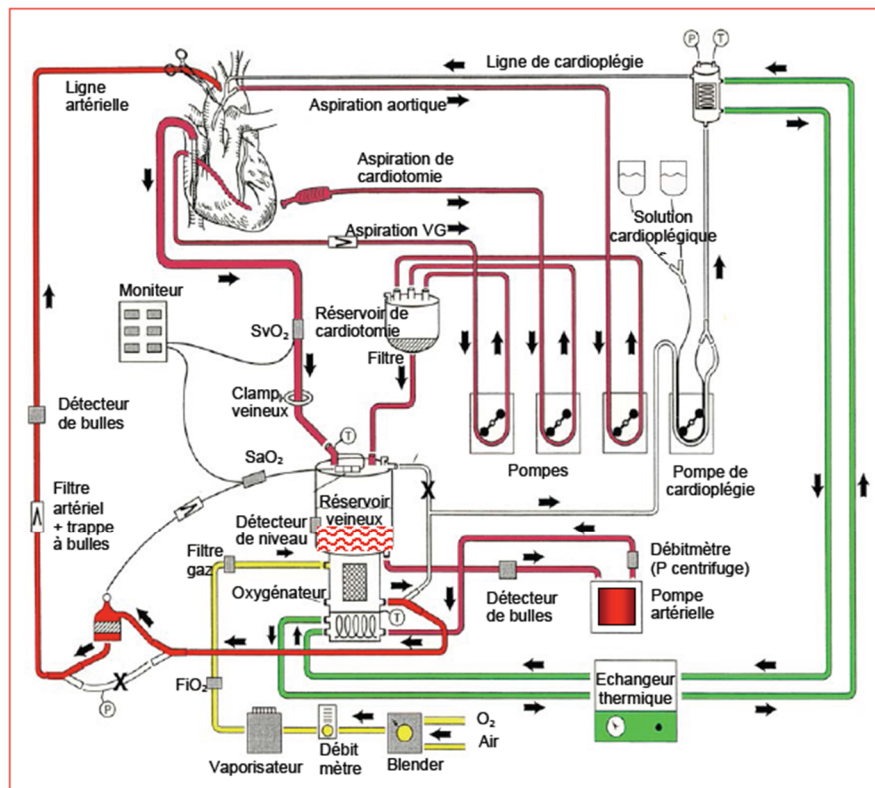


Figure N° 1 : Représentation schématique d'un circuit complet de CEC avec tous ses éléments. En rouge : circuit de sang. En vert : circuit de l'eau et de l'échangeur thermique. En jaune : circuit des gaz frais. Blender : mélangeur O₂/air. X: court-circuit clampé (adapté de Gravlee GP,ed. Cardiopulmonary bypass: Principles and practice, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, p 70).

Par rapport aux machines historiques, les systèmes actuels sont à la fois plus sûrs et plus sophistiqués, mais ils contiennent toujours les mêmes éléments :

- Un réservoir veineux
- Un oxygénateur
- Un échangeur de chaleur
- Une pompe

Leur but est triple : maintenir la perfusion systémique, assurer les échanges gazeux pour l'O₂ et le CO₂ et régler la température. Le sang est drainé du coté veineux systémique et réinjecté dans l'aorte ou dans une grande artère une fois oxygéné ; la circulation pulmonaire est court-circuitée. Tout le matériel en contact direct avec le sang est à usage unique (tuyau, réservoir, oxygénateur, etc.). Le débit théorique assuré est de 2.0 à 2.5 L /Kg/min. La pression artérielle est en général maintenue entre 60 et 90 mm Hg. [5]

2. Physiologie de l'hémostase : [8]

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase [6,7] répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

- hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes ;
- hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes ;

- fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures.

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance.

a. Hémostase primaire :

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. Le clou plaquettaire, ou thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation.

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF).

L'hémostase primaire met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un « clou plaquettaire », ou thrombus blanc, venant obstruer la brèche vasculaire. Ses caractéristiques sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, requérant une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique.

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire :

- la vasoconstriction ;
- l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium;
- l'activation et la sécrétion plaquettaire ;
- l'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire.
- Temps vasculaire :

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase. La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires. De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA2, entretiennent ou accroissent la vasoconstriction.

-Temps plaquettaire :

Adhésion plaquettaire :

Il s'agit d'un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale. L'adhésion plaquettaire est permise par la fixation du VWF au collagène qui s'arrime à la membrane plaquettaire par son récepteur, la gpIb. Différentes

glycoprotéines plaquettaires participent également à cette adhésion des plaquettes, qui est un préalable indispensable à leur activation. En effet, l'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs conduit à la transduction d'un signal intra-cytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire.

Activation plaquettaire :

L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique. Il s'agit de processus actifs nécessitant de l'énergie, sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité intracytoplasmique des ions calcium (Ca^{++}) indispensables à l'activation du système contractile actine-myosine.

Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Les granules intra-cytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant. Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA₂) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique. Par ailleurs, la plaquette activée génère de nombreuses substances pharmacologiquement actives à partir de ses phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique. Celui-ci est métabolisé par la phospholipase A₂ pour aboutir à la TXA₂, puissant agent

vasoconstricteur et proagrégant, et à d'autres prostaglandines modulant les activités plaquettaire et vasculaire.

Un autre phénomène essentiel se déroulant au cours de la phase d'activation plaquettaire est le phénomène de « flip-flop » membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation.

Agrégation plaquettaire :

L'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA₂, l'adrénaline ou la sérotonine.

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter-plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la GPIIb/IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant ici aussi énergie et disponibilité de Ca⁺⁺. Si les phénomènes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont individualisables in vitro, ils se déroulent simultanément in vivo avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire active conduisant au clou plaquettaire hémostatique.

b. Coagulation :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle.

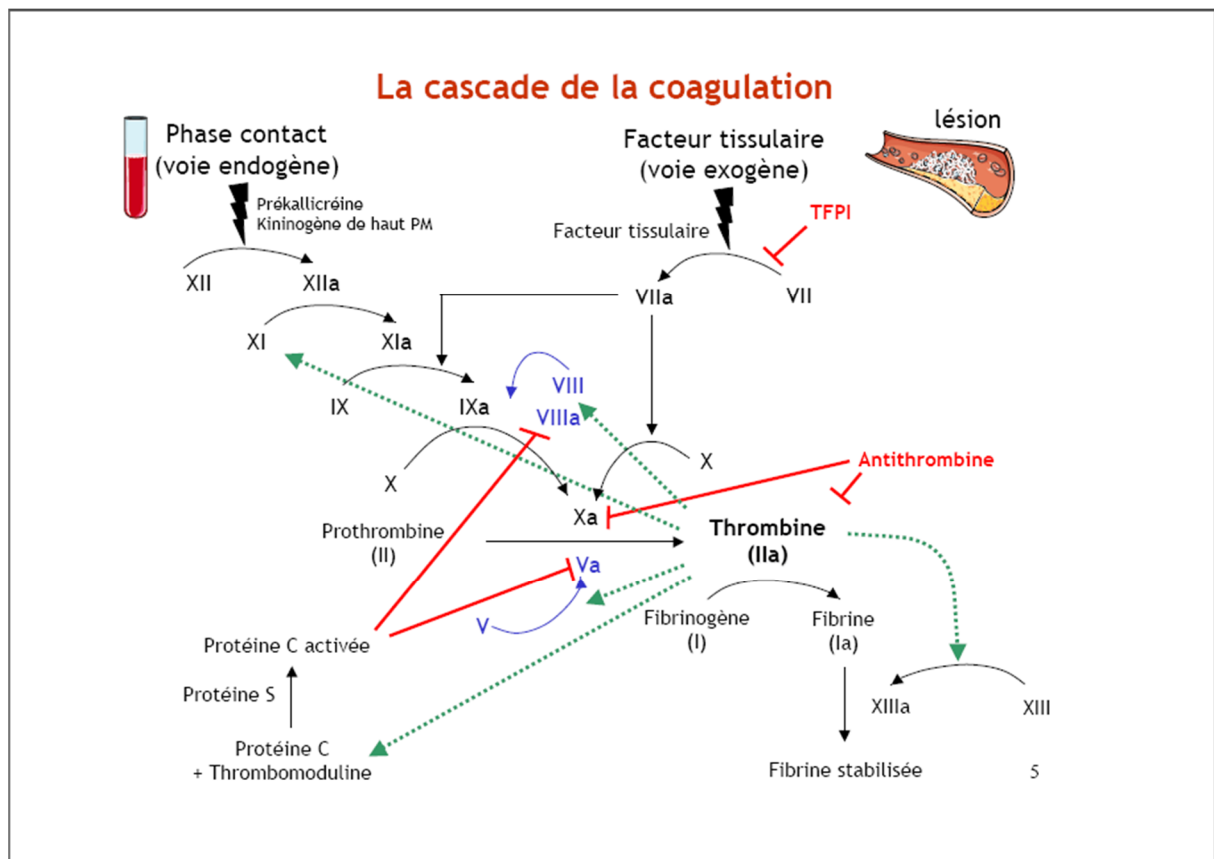


Figure N° 2 : cascade de coagulation (Benjamin RICHARD, Inserm U698, 2013).

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro-activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire.

La coagulation in vivo se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire.

L'ultime étape de la coagulation repose sur la génération de son enzyme clé, la thrombine, protéine aux multiples fonctions. Son rôle à ce stade repose sur la transformation du fibrinogène en un gel de fibrine qui est la finalité même de la cascade de la coagulation, mais la thrombine interagit aussi sur de nombreux systèmes tels que l'hémostase primaire, l'inflammation ou la fibrinolyse.

Phénomène complexe, la coagulation in vivo est régie par un certain nombre de principes fondamentaux :

- elle est définie par une cascade de réactions enzymatiques dont les facteurs circulent dans le plasma à l'état de précurseurs inactifs qui sont activés par une hydrolyse partielle de leur chaîne protéique démasquant le site actif ;
- elle s'opère localement au contact des surfaces phospholipidiques des membranes plaquettaires ou vasculo-pariétales ;
- elle est amplifiée par l'activité de cofacteurs catalytiques et par des boucles de rétroactivation enzymatique ;
- elle est contrôlée par un système de régulation très précis lié à l'existence de protéines inhibitrices de la coagulation et d'un système de destruction secondaire du caillot de fibrine, la fibrinolyse.

Plusieurs étapes sont identifiées :

- 1re étape : déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII ;
- 2e étape : activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase ;
- 3e étape : formation de la thrombine ;
- 4e étape : formation du réseau de fibrine insoluble.

c. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine .La fibrinolyse est bâtie sous la même conception que le système de coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlé par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise.

L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif, le plasminogène, glycoprotéine d'origine hépatique. Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de la plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme le produit de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique.

La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes équilibrés d'activation et d'inhibition de l'activité de plasmine.

Les activateurs principaux du plasminogène sont le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et la pro-urokinase. Le t-PA est une sérine protéase d'origine endothéliale dont l'activité protéolytique sur le plasminogène est déclenchée lors de son adsorption sur la fibrine. La sécrétion vasculaire de t-PA est initiée par de nombreux stimuli d'activation de cellules endothéliales : thrombine, cytokines pro-inflammatoires, anoxie, acidose, stase La pro-urokinase ou activateur urinaire du plasminogène, est le second activateur du plasminogène présent dans de nombreux tissus mais dont le rôle physiologique est moins connu que celui de t-PA.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de plasmine proprement dits et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène. L'alpha-2-antiplasmine est la principale protéine à activité anti-plasmine ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par les cellules hépatiques qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine. Le PAI de type 1 ou PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI) ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le t-PA et l'u-PA par formation d'un complexe covalent. Le PAI-1 est majoritairement localisé dans les granules alpha des plaquettes, et libéré lors de l'activation plaquettaire qui initie le processus de l'hémostase. Le PAI de type 2 est un autre inhibiteur synthétisé par le placenta au cours de la grossesse.

Ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son

rôle réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire.

Une hyper fibrinolyse primitive pathologique avec syndrome hémorragique peut s'observer au décours d'interventions chirurgicales intéressant les organes très riches en activateurs de plasminogène. Il existe par ailleurs des tableaux de fibrinolyse secondaire à des processus pathologiques de CIVD se développant au cours de certaines hémopathies ou états septiques graves.

3. Effets physiopathologiques de la CEC sur l'hémostase :

La CEC agit directement sur l'hémostase par l'hémodilution, l'activation et la consommation des facteurs de l'hémostase, la fibrinolyse et la modification du métabolisme plaquettaire.

a. l'hémodilution :

le mélange du sang avec le liquide d'amorçage (1.0 – 1.5 L de solution hydro-électrolytique) est responsable d'une hémodilution majeure qui abaisse soudainement l'hématocrite aux environs de 25% et qui diminue la pression colloïdo-osmotique de 40% [9]. C'est la cause principale de la chute de pression enregistrée au début de la CEC. La pression remonte ensuite parce que l'hypothermie provoque une stimulation des résistances artérielles périphériques (RAS) et parce que la viscosité augmente à mesure que la température du sang baisse. La chute de la pression osmotique aggrave la fuite liquidienne extracellulaire dans l'espace interstitiel des poumons, du cœur, du foie, des reins, des viscères abdominaux et des muscles.

L'hémodilution est avantageuse sur plusieurs plans :

- Elle améliore la microcirculation en baissant la viscosité sanguine, ce qui est capital en hypothermie ; la viscosité reste stable lorsque l'Hématocrite en pourcent est égal à la valeur de la température en degrés C°

- Elle diminue le besoin en sang et les complications associées à la transfusion

- Elle est bien tolérée puisque la consommation de l'oxygène tissulaire est diminuée à froid.

En CEC normo thermique, un Ht de 18% suffit juste à remplir les besoins en oxygène d'un malade endormi et curarisé [10]. Lorsque l'Hb est inférieure à 70 g/l, le flux sanguin cérébral augmente de 45% et le flux plasmatique rénal s'élève dans la zone corticale, mais la réserve coronarienne diminue de 50% et la perfusion splanchnique est à la limite de l'ischémie [11-12].

L'hémodilution n'est bénéfique que dans certaines limites. Un Ht inférieur à 22%, par exemple, est facteur prédictif indépendant de morbi-mortalité postopératoire [13]. L'Ht a un impact particulier sur la fonction cérébrale et la fonction rénale. Les troubles cognitifs deviennent plus importants lorsque l'Ht minimal est de 15-17% [14]; seul un hématocrite supérieur à 28% assure un statut neurologique postopératoire normal [15]. Chez l'enfant, le score neurologique et de développement psychomoteur sont meilleurs lorsque l'Ht en CEC est élevé (28%) que lorsqu'il est bas (21%) [16]. D'autre part, la fonction rénale s'aggrave linéairement avec la baisse de l'hémoglobine lorsque l'hématocrite est inférieur à 30% [17]. Un Ht de 25-28% en cours de la CEC est donc la limite inférieure de sécurité pour garantir la reprise fonctionnelle des organes.

L'hémodilution liée au volume du liquide d'amorçage de la CEC et l'utilisation excessive d'un récupérateur-laveur-centrifugeur de sang ont été reconnu comme des facteurs qui augmentent le saignement.

b. Activation de la coagulation :

La coagulation est un phénomène local, normalement déclenché par une lésion tissulaire qui rompt la barrière de l'endothélium. Quatre processus physiologiques sont en jeu [18,19]

- Bouchon plaquettaire. La lésion endothéliale permet un contact entre les facteurs tissulaires (VonWillebrand, GPIb/V/IX) et les plaquettes circulantes ; celles-ci passent du repos à la phase activée. Les plaquettes activées s'amassent entre elles en se reliant par les attaches de leurs récepteurs GPIIb/IIIa avec le fibrinogène. Les plaquettes activées et la lésion de l'endothélium fournissent une surface de phospholipides chargés négativement qui est la plate forme sur laquelle se bâtit la cascade de la coagulation.

- Cascade de la coagulation : l'exposition du facteur tissulaire dans la lésion endothéliale active le facteur VII circulant en F VIIa, ce qui met en marche la chaîne de coagulation (voie extrinsèque) pour aboutir à la transformation de la prothrombine (F II) en thrombine (F Iia) ; celle-ci potentialise l'activation des plaquettes et de la coagulation par rétroaction dans une boucle amplificatrice (stimulation des facteurs Va VIIIa qui à leur tour stimulent les facteurs XIa et Xa) .La thrombine transforme le fibrinogène circulant en fibrine ; celle-ci va stabiliser le bouchon plaquettaire et le transformer en thrombus solide grâce à l'action du facteur XIII activé qui crée des ponts entre les molécules de fibrine .

- Les cellules endothéliales normales agissent comme régulateurs pour empêcher la propagation des thrombis au-delà de la zone lésée. Elles libèrent

une série de facteurs inhibiteurs de plaquettes et de la cascade coagulatoire (antithrombine, NO, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) qui interrompent la voie de la coagulation et la contiennent au site de la lésion.

- Fibrinolyse : l'endothélium libère également l'activateur tissulaire du plasminogène qui se lie à la fibrine et transforme le plasminogène en plasmine ; cette dernière va lyser la fibrine et va la rompre en fragments sans activité coagulatoire (D-dimères).

Indépendamment de toute lésion tissulaire, la CEC déclenche directement la formation de thrombine et de fibrine. Cinq minutes après son début, le taux de thrombine et de fibrine soluble est déjà augmenté de 20 fois, alors que ces substances ne se rencontrent normalement qu'au niveau d'une plaie et non dans la circulation systémique [20]. Là aussi 4 phénomènes interviennent [21]:

- Le système de contact : au contact de surfaces étrangères chargées négativement comme le verre ou les plastiques , le Facteur XII (Hageman) se clive en F XII activé qui transforme la prékallikréine en kallikréine , les kininogènes en bradykinine et le Facteur XI en F XI a ; ce dernier processus aboutit à la formation de thrombine par la voie intrinsèque de la coagulation . F XIIa active également la voie du complément et favorise la transformation de plasminogène en plasmine, provoquant la fibrinolyse.

- Les plaquettes sont stimulées par le contact avec les surfaces étrangères et par l'excès de thrombine en circulation ; elles adhèrent aux surfaces, y forment des amas et sécrètent de la thromboxane A2 vasoconstrictrice. Leur nombre diminue de 30-50% au cours d'une CEC [22]. Leur fonction est réduite en hypothermie, mais de manière réversible au réchauffement.

- La fibrinolyse : le taux de plasmine circulante augmente de 10-20 fois pendant la CEC ; la vitesse de formation et la vitesse de dégradation de la fibrine sont équivalentes, ce qui revient à une consommation accrue de fibrinogène sans formation de caillots [23].

- La réaction inflammatoire : les leucocytes sont activés par les surfaces étrangères ; ils vont alors sécréter du facteur tissulaire qui contribue au développement de la cascade coagulatoire et à la production de thrombine .Les surfaces étrangères stimulent aussi la voie alternative du complément (la voie classique est déjà activée par le F XIIa) ; les facteurs C3a et C5a se lient aux leucocytes circulants et contribuent à leur activation.

Les leucocytes activés s'infiltrant entre les cellules endothéliales et produisent des radicaux libres, superoxydes et des enzymes lysosomiques ; c'est la cause de lésions endothéliales, d'augmentation de perméabilité capillaire, d'accumulation liquidienne extracellulaire et de syndrome inflammatoire systémique. Les lésions imparties aux plaquettes et aux facteurs de coagulation (dénaturation protéique) sont directement liées à la durée de CEC, à la profondeur de l'hypothermie, aux aspirations, et au contact avec l'air (réservoir veineux, aspirations).

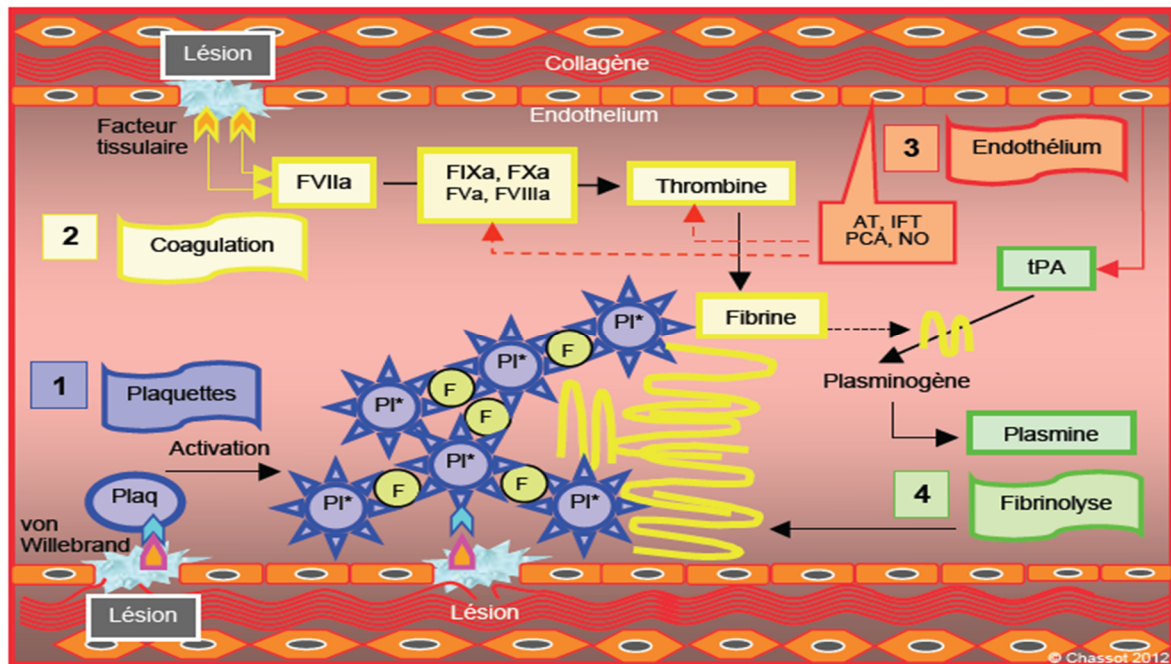


Figure N° 3 : Activation de la cascade coaguloire lors d'une lésion tissulaire telle que la plaie opératoire. Quatre processus sont en jeu. **1 :** bouchon plaquettaire (en bleu). Le facteur von Willebrand est mis au contact des plaquettes par la lésion endothéliale ; celles-ci passent du repos (Plaq) à la phase activée (PI*). Les plaquettes activées s'accumulent entre elles en se reliant par les attaches de leurs récepteurs GPIIb/IIIa avec le fibrinogène (F). **2 :** cascade de la coagulation (en jaune). L'exposition du facteur tissulaire dans la lésion active le Facteur VII circulant en FVIIa, ce qui met en marche la chaîne de la coagulation pour aboutir à la transformation de la prothrombine en thrombine ; celle-ci potentialise la coagulation par rétroaction dans une boucle amplificatrice (stimulation des facteurs Va et VIIIa qui à leur tour stimulent les facteurs XIa et Xa). La thrombine transforme le fibrinogène circulant en fibrine ; celle-ci va stabiliser le bouchon plaquettaire (filaments jaunes) et le transformer en thrombus solide grâce à l'action du facteur XIII activé (F XIIIa) qui crée des ponts entre les molécules de fibrine. **3 :** les cellules endothéliales normales agissent comme régulateurs (en rouge) pour empêcher la propagation de la coagulation au-delà de la zone lésée. Elles libèrent une série de facteurs inhibiteurs (antithrombine AT, protéine C active PCA, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire IFT, NO) qui interrompent la voie de la coagulation. **4 :** fibrinolyse (en vert). L'endothélium libère également l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui se lie à la fibrine et transforme le plasminogène en plasmine ; cette dernière va lyser la fibrine (SNIECINSKI RM, CHANDLER WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2011; 113:1319-33).

c. Fibrinolyse au cours de la CEC :

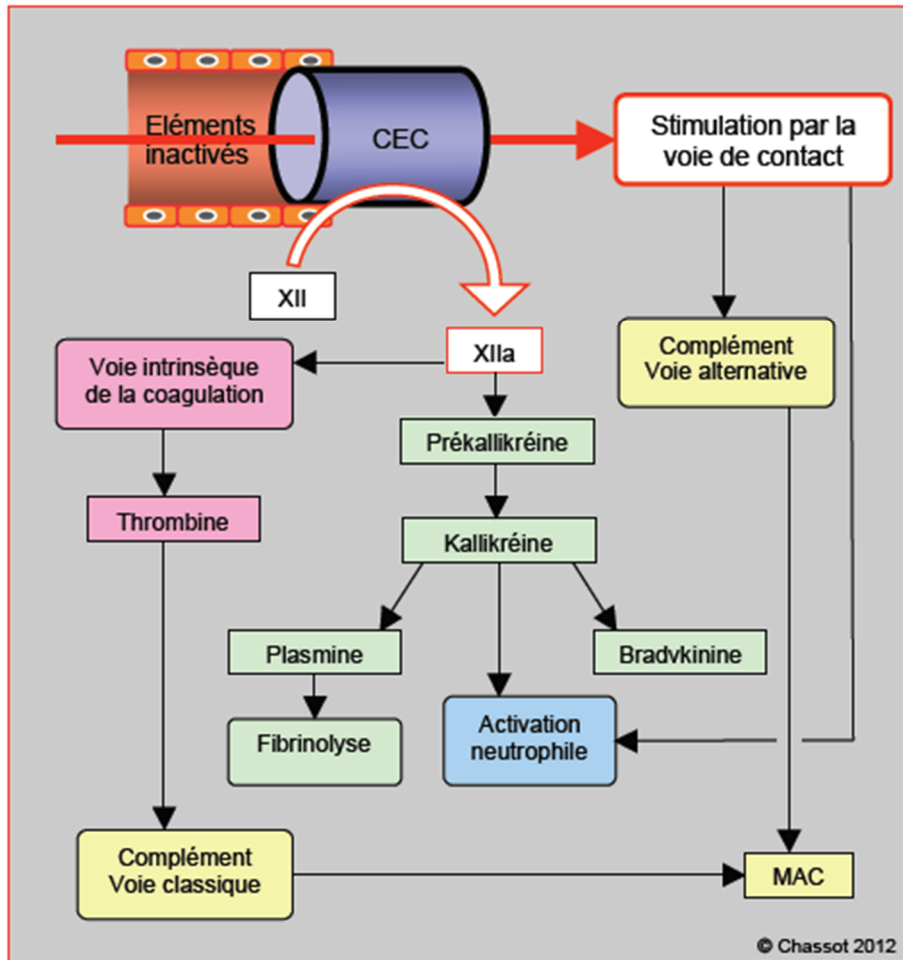


Figure N° 4 : Activation par la voie de contact. Dans un vaisseau bordé d'endothélium intact, les facteurs circulent sous forme inactive. Mais en présence de surfaces chargées négativement (verre, métaux ou plastiques), le Facteur XII se clive en F XIIa (activé). Celui-ci transforme la prékallikréine en kallikréine, les kininogènes en bradykinine et le facteur XI en F XIa ; ce dernier processus forme la thrombine par la voie intrinsèque de la coagulation. Le F XIIa favorise aussi la transformation de plasminogène en plasmine, provoquant la fibrinolyse. Le contact active directement le complément par la voie alternative, et indirectement par le F XIIa (voie classique). MAC (*membrane attack complex*) : complexe protéique qui attaque les membranes cellulaires, résultat ultime des voies du complément (précis d'anesthésie cardiaque, chapitre 7, 2013)

La CEC est le cas le plus emblématique de la stimulation par la voie de contact. En présence de surfaces chargées négativement comme le verre, les métaux ou les plastiques, le Facteur XII se clive en F XIIa (activé). Celui-ci transforme la prékallikréine en kallikréine, les kininogènes en bradykinine et le facteur XI en F XIa ; ce dernier processus aboutit à la formation de thrombine par la voie intrinsèque de la coagulation. Le F XIIa favorise aussi la transformation de plasminogène en plasmine, provoquant la fibrinolyse: le taux de plasmine circulante augmente de 10-20 fois pendant la CEC ; la vitesse de formation et la vitesse de dégradation de la fibrine sont équivalentes, ce qui revient à une consommation accrue de fibrinogène sans formation de caillots. Le contact active directement le complément par la voie alternative, et indirectement par lF XIIa (voie classique). D'autres phénomènes de la CEC concourent au déclenchement du complément, comme le relargage d'endotoxines et la formation de complexes héparine-protamine. La voie cellulaire est également stimulée par le contact, soit par l'intermédiaire du facteur XIIa et de la kallikréine, soit directement par l'activation des neutrophiles. Mais le circuit extracorporel ne possède pas d'endothélium pour limiter ces différentes réactions, qui peuvent donc prendre une ampleur excessive et se distribuer dans tout l'organisme.

Au cours d'une CEC, la stimulation inflammatoire conduit donc à un état instable caractérisé par une série de phénomènes parmi lesquelles : Production de plasmine et stimulation de la fibrinolyse (élévation des D-dimères).

III. Principaux anti fibrinolytiques

1. L'aprotinine :

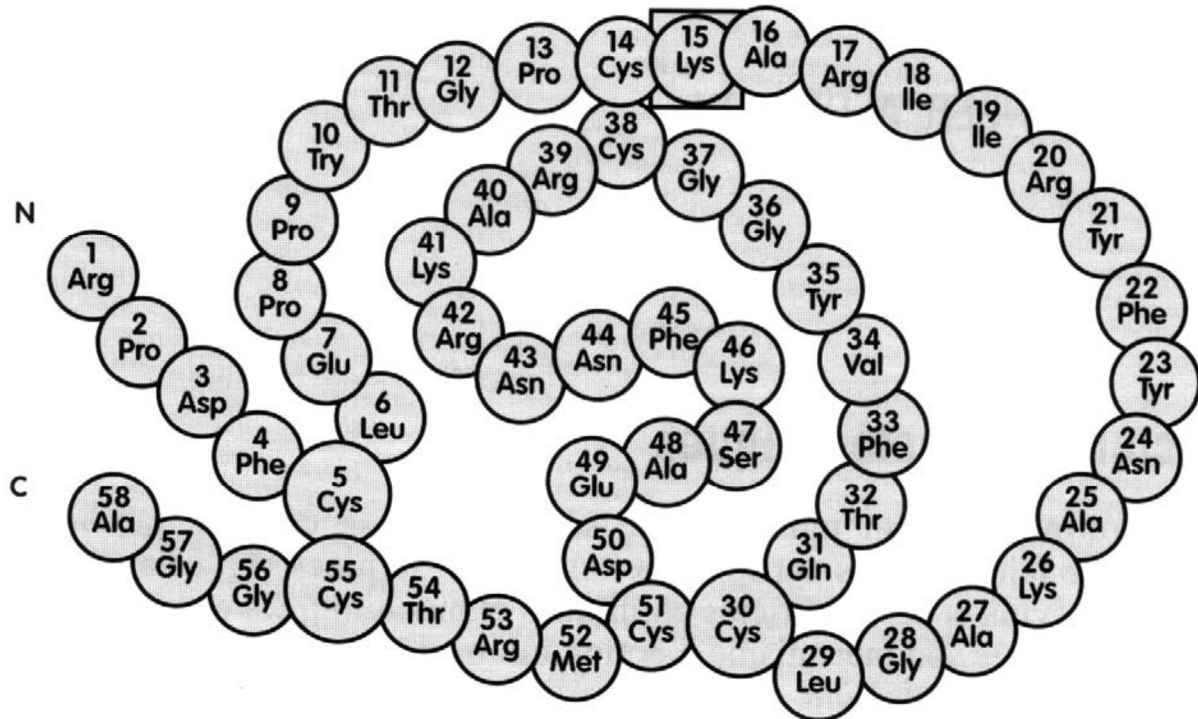


Figure N° 5 : Structure primaire de l'aprotinine (M.C. Laxenaire, P. Dewachter, P.M. Mertes, C. Pecquet. Allergie à l'aprotinine, Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002 ; 42 : 104-13).

L'aprotinine est extraite d'organes bovins où elle est contenue dans les mastocytes tissulaires : poumon, pancréas, glandes parotides [24], isolée en 1930. A cet égard, elle a été utilisée dans le traitement des pancréatites aiguës pendant les années 60. Elle a des effets anti inflammatoires, mais freine aussi la synthèse de NO [25].

En 1987, Royston a décrit une diminution importante des hémorragies après chirurgie cardiaque (268 ml versus 1509 ml) sous l'effet de traitement

prophylactique à haute dose (6 millions UI) d'aprotinine [26]. On a par la suite trouvé des résultats similaires avec des doses de 2 millions UI seulement [27].

L'aprotinine est un polypeptide de poids moléculaire 6 512 daltons, constitué d'une seule chaîne de 58 acides aminés, repliée sur elle-même et stabilisée par trois ponts disulfures. La structure tridimensionnelle de l'aprotinine est celle d'une molécule piriforme dont les radicaux hydrophobes sont rassemblés à l'intérieur de la molécule, tandis que les radicaux hydrophiles sont exposés à la surface. La molécule d'aprotinine a une structure compacte résistante aux températures très élevées et aux agents dénaturants tels qu'acides, bases, solvants organiques ou enzymes protéolytiques [24]. Le point isoélectrique de l'aprotinine est élevé (= 10,5) expliquant sa forte basicité. Cette propriété peut être responsable de la libération d'histamine après administration par voie intraveineuse à fortes doses, comme en chirurgie cardiaque et induire des réactions anaphylactoïdes.

Elle a une activité inhibitrice à large spectre : très puissante vis-à-vis de la kallicréine, trypsine, chymotrypsine, plasmine, plus faible pour l'urokinase. Ces propriétés sont à la base des applications thérapeutiques [28] : inhibition des enzymes pancréatiques libérées dans la pancréatite aiguë ; effet anti fibrinolytique s'opposant à l'activation du système contact de la coagulation et du système fibrinolytique induite par la circulation extracorporelle lors de la chirurgie cardiaque ; effet anti fibrinolytique par inhibition de la plasmine en excès car non épurée par le foie dans la transplantation hépatique ; limitation de l'activation de la coagulation par la voie intrinsèque en inhibant la kallicréine [28].

Il est certain que l'aprotinine diminue significativement les pertes sanguines, particulièrement dans les situations à haut risque hémorragique comme les ré opérations et les patients sous antiplaquettaires [29, 30, 31]. L'aprotinine exerce aussi une action protectrice sur les fonctions plaquettaires, les neutrophiles, diminue la réponse inflammatoire généralisée [28], et baisse environ de moitié l'incidence des séquelles neurologiques dans certaines études [30, 31, 32], mais pas dans toutes [33, 34].

L'aprotinine est généralement décrite comme étant plus efficace que les autres antifibrinolytiques en termes de limitation de la perte sanguine et a suscité de très nombreux travaux en chirurgie cardiaque et un grand nombre d'études fait état de son efficacité [35, 36].

Néanmoins, si l'efficacité de l'aprotinine est bien documentée in-vitro, les bénéfices cliniques restent un sujet de controverse, son utilisation soulève encore des questions: sa prescription doit-elle être systématique ou réservée aux patients à risque hémorragique? Quelle est la posologie idéale?

L'aprotinine est responsable de réactions anaphylactiques 0.1-3% des patients. Le risque et l'intensité de la réaction sont augmentés en cas d'exposition dans les 6 à 12 mois qui précèdent, ce qui demande beaucoup de vigilance lors de reprise chirurgicale dans l'année qui suit une première opération en CEC [37].

L'aprotinine inhibe la vasodilatation des artéioles glomérulaires afférentes. Cette vasoconstriction pré glomérulaire peut s'ajouter à la vasodilatation des artéioles efférentes post glomérulaires induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : elle réduit encore d'avantage la perfusion glomérulaire et la fonction excrétrice rénale chez les patients sous IEC. Une étude clinique a

démontré une association significative entre la combinaison aprotinine+IEC et l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque (incidence 3.5%) [38]; l'incidence d'élévation de la créatinine supérieur a 200 $\mu\text{mol/L}$ est de 11.8% dans la combinaison aprotinine+IEC au lieu de 5% chez les patients sans aprotinine (OR 2.9). Une augmentation du taux de dysfonction rénale sous aprotinine se retrouve dans plusieurs études [30, 34, 39], particulièrement en cas de dosage élevé [29].

Il y a quelques années, trois études, groupant respectivement 898, 4374, 3876 patients et utilisant un score de propension pour comparer les groupes, sont venues jeter le trouble dans l'habitude extrêmement répandue d'administrer de l'aprotinine préventivement à la majorité des malades de chirurgie cardiaque. La première compare les effets de l'aprotinine (6 millions UI) à ceux de l'acide tranexamique (50-100 mg/Kg) [39]. L'efficacité des deux substances en terme d'hémorragies et de transfusions est identique, mais les complications rénales sont plus fréquentes avec l'aprotinine (24% versus 17%, $p=0.01$) ; cette association est renforcée chez les patients présentant une dysfonction rénale préopératoire. La deuxième étude a démontré que l'utilisation de l'aprotinine (dose supérieure à 2millions d'UI) est associée à un accroissement du risque d'insuffisance rénale, d'infarctus par rapport à l'acide tranexamique, à l'acide epsilon-amino-caproïque ou à un placebo [34]. L'aprotinine augmente le taux d'insuffisance rénale (5.5% versus 1.8%), d'ictus (4.5% versus 1.6%), d'évènements cardiaques (20.4% versus 13.2%), et de mortalité (2.8% versus 1.3%). Ces effets sont doses sont dose-dépendants. Aucune de ces complications n'est augmentée dans les autres groupes. La diminution de l'hémorragie n'est pas significative (753 ml versus 827 ml avec le placebo et 676 ml avec l'acide

tranexamique). La troisième étude reprend les observations de la deuxième mais avec un suivi de 5 ans ; la mortalité des patients ayant reçu de l'aprotinine (20.8%) est significativement supérieure à celle du groupe de contrôle (12.7%) (Hasard ratio 1,48), alors que la mortalité des patients ayant reçu de l'acide tranexamique ou de l'acide epsilon-amino-caproïque est inchangée [40]. Ces deux dernières études ont été très critiquées à cause de leurs biais de sélection ; de plus, elles sont en contradictions avec les principales méta-analyses publiées à la même époque [41]. Dans les trois études, la dose d'aprotinine utilisée est de 2-4 millions d'unités.

En février 2006, la FDA a recommandé de limiter l'utilisation de l'aprotinine aux situations dans lesquelles le bénéfice d'une réduction de l'hémorragie est essentiel au traitement médical et surpasse les risques potentiels de toxicité [42].

Début novembre 2007, une grande étude canadienne (BART) a démontré un accroissement de mortalité et de complications dans groupe aprotinine par rapport aux groupes acide tranexamique et acide ε-amino-caproïque (risque relatif augmenté jusqu'à 40%) [43]. Même si elle diminue un peu plus les saignements que les deux substances, l'aprotinine augmente le risque de décès dans les hémorragies massives. En conséquence, la firme Bayer a retiré le Trasylool du marché mondial le 6 novembre 2007.

La rapidité de ce retrait a beaucoup surpris, d'autant plus que l'étude de BART présente de sérieuses faiblesses méthodologiques et que le poids de l'évidence dans la littérature penche en faveur de l'aprotinine dans les pontages aorto-coronariens et chez les malades sous anti-thrombotiques [44]. Bien que les

autorités sanitaires européennes et canadiennes aient clairement indiqué que les bénéfices de l'aprotinine surpassent ses risques en chirurgie cardiaque [45].

L'aprotinine est indiquée pour les adultes en cas de Syndromes hémorragiques fibrinolytiques. Prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé (ré intervention, patient sous antiagrégants plaquettaires).

La posologie : Ne pas dépasser 7 000 000 UIK au total. Dose test : 1 ml (10 000 UIK) 10 min avant la dose thérapeutique. Poursuite du traitement en l'absence de toute réaction. Fibrinolyse aiguë : 500 000 UIK à 1 000 000 UIK. Insuffisance rénale : pas d'adaptation posologique nécessaire.

2. L'acide tranexamique :

L'acide tranexamique est un dérivé synthétique de la lysine [46]. Il est utilisé en chirurgie cardiaque comme anti fibrinolytique afin de réduire le saignement postopératoire, la fibrinolyse étant induite par le contact du sang avec l'air et les séreuses. Son poids moléculaire est de 157 daltons et sa structure moléculaire n'expose théoriquement pas aux accidents allergiques de type Immunologique. Il est beaucoup moins coûteux que l'aprotinine [46]. Le mécanisme d'action de l'acide tranexamique est le plus souvent extrapolé à partir des études effectuées avec l'acide epsilon amino-caproïque et les investigations intéressant spécifiquement l'acide tranexamique sont restreintes.

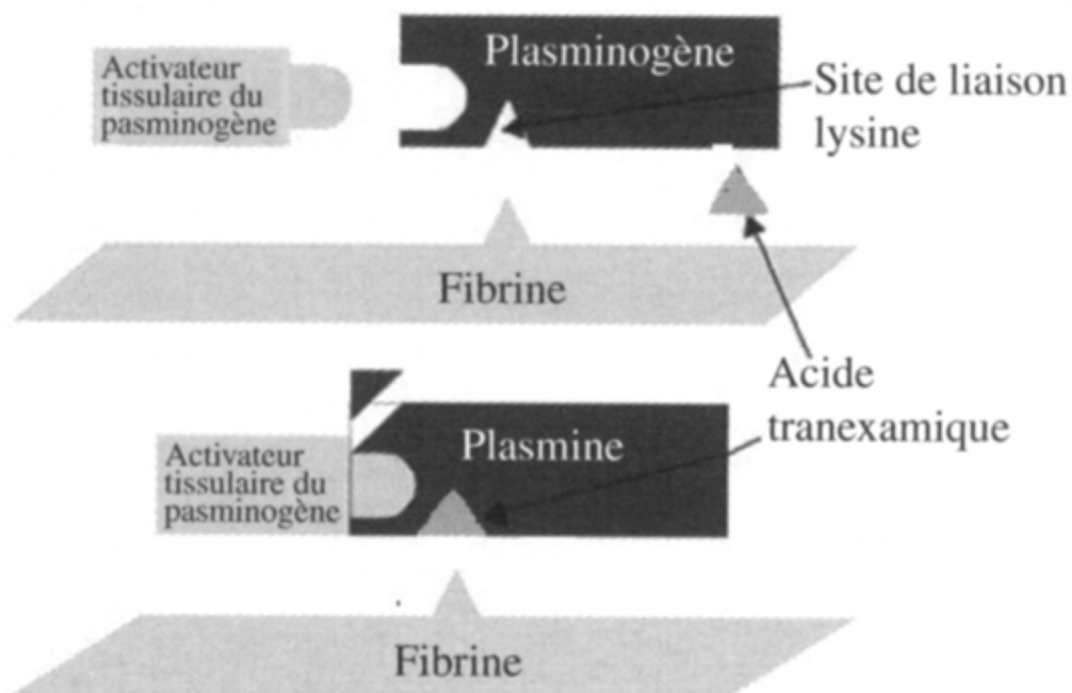


Figure N° 6 : Activité anti-fibrinolytique

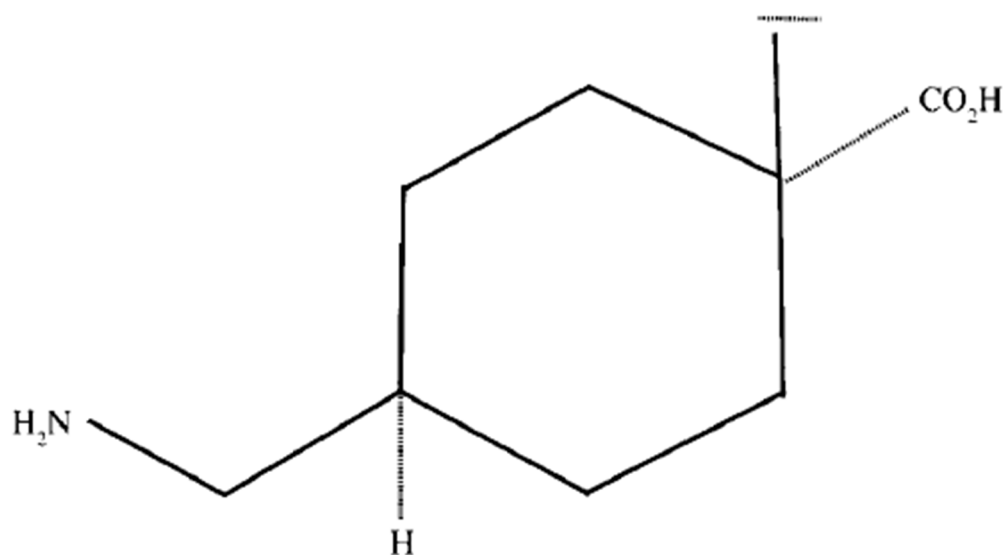


Figure N° 7 : structure de l'acide tranexamique

(Figure 6 et 7 : C. Lisetta L'acide tranexamique en chirurgie cardiaque ITBM-RBM 27 (2006) 26-30)

Il entraîne une inhibition précoce de la fibrinolyse. Il se fixe de façon réversible sur les sites lysine du plasminogène, inhibant la formation du complexe ternaire plasminogène-fibrine-tPA. Le plasminogène bloqué par l'acide tranexamique ne peut pas se transformer en plasmine active au contact de la fibrine. L'acide tranexamique est un inhibiteur indirect de la fibrinolyse. Il agit essentiellement sur le plasminogène et non sur la fibrine. Il inhibe la fibrinolyse intra péricardique et protège l'hémostase [46].

Sous l'effet de la plasmine, le récepteur plaquettaire du facteur Willebrand (VWF) la glycoprotéine Ib (GPIb) serait clivée [47], inhibant l'adhésion du VWF. L'effet anti plasmine de l'acide tranexamique protège ainsi la fonction plaquettaire.

Ces propriétés permettent à l'acide tranexamique d'être utilisé cliniquement comme agent anti fibrinolytique dans le traitement d'hémorragies fibrinolytiques systémiques ou locales. L'acide tranexamique a prouvé également son efficacité dans la chirurgie cardiaque réduit [48, 49].

Une étude observationnelle mono centrique portant sur 4191 patients [50] montre que l'administration de l'acide tranexamique est un facteur indépendant de diminution de pertes sanguines, d'exposition aux produits dérivés de sang, de ré-intervention pour saignement sans augmentation de la durée de séjour en soins intensifs.

Une méta-analyse étudie l'effet de l'acide tranexamique en chirurgie de revascularisation myocardique sous CEC. Il est montré une réduction

significative du nombre de transfusions érythrocytaires par rapport au groupe de patients recevant un placebo [51].

La posologie de l'acide tranexamique est extrêmement variable. Elle débute de 10 à 20 mg/Kg en dose de charge suivie ou non d'une perfusion continue de 1mg/Kg/h [52, 53], jusqu'à 150 mg/Kg [54]. La posologie habituelle est de 10 mg/Kg en injection intraveineuse directe suivie par une perfusion continue à 1 mg/Kg/h pendant 10 heures [55] ou plus simplement de 15 mg/Kg avant l'incision chirurgicale et 15 mg/Kg 4 heures plus tard, c'est-à-dire après l'injection de protamine. Une seule injection de 30 mg/Kg est parfois pratiquée [56].

La comparaison entre la perfusion continue et l'injection de deux bolus d'acide tranexamique ne montrent pas de supériorité d'une des deux méthodes d'administration. Les taux plasmatiques d'acide tranexamique inhibent la fibrinolyse, les bilans de coagulation sont similaires et les pertes sanguines identiques [57].

L'augmentation des doses accroît le risque de convulsions post opératoires jusqu'à 7 fois. Dans une étude portant sur 4883 patients et utilisant un dosage modéré (24 mg/Kg), le risque de convulsions est augmenté de 70% (OR 1.70) et la mortalité de 90% (OR 1.89) dans le groupe sous acide tranexamique par rapport au groupe témoin ; ces différences sont plus marquées dans la chirurgie à cœur ouvert que dans la chirurgie coronarienne [58].

L'action de cette molécule est préventive ce qui explique son inefficacité lorsqu'elle est employée après l'acte chirurgical.

Si la formation de plasmine a été déjà induite avant l'intervention, l'acide tranexamique sera moins bien efficace. C'est le cas des dissections aortiques ou des ruptures des gros vaisseaux [46].

3. L'acide epsilon amino-caproïque :

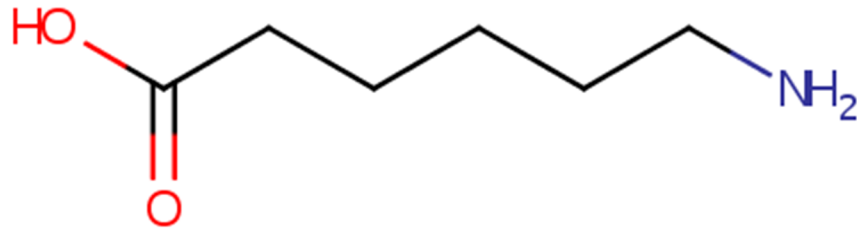


Figure N° 8 : structure de l'acide epsilon amino-caproïque (Sun Z, Chen YH, Wang P, Zhang J, Gurewich V, Zhang P, Liu JN: The blockage of the high-affinity lysine binding sites of plasminogen by EACA significantly inhibits prourokinase-induced plasminogen activation. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Apr 29;1596(2):182-92).

L'EACA a été utilisé en chirurgie cardiaque depuis les années 1960 [59], c'est un inhibiteur des activateurs du plasminogène de petit poids moléculaire, analogue de la lysine qui est aussi couramment utilisé pour inhiber la fibrinolyse excessive et réduire la perte de sang après la chirurgie cardiaque avec CEC [60, 61]. Depuis 1979, plusieurs études ont rapporté un effet bénéfique de l'EACA pour traiter ou prévenir l'hémorragie postopératoire [62-63]. Le principal avantage de l'EACA sur deux autres agents fibrinolytiques est son prix. Au Canada, à des doses allant de 10 à 20 g, le coût de l'EACA est inférieur à 90 \$

canadiens. Ainsi, l'introduction dans la pratique de tous les jours est facilement réalisable.

L'acide amino-caproïque est plus efficace lorsque les niveaux sont maintenus au-dessus de la cible thérapeutique pendant la durée de la CEC et au début du post CEC [64], le sous dosage, en particulier dans certains protocoles de bolus seul, pourrait conduire à l'inhibition de la fibrinolyse incomplète et peut expliquer son efficacité variable lors de l'évaluation de la réduction de la perte de sang [60, 64].

En contraste avec l'aprotinine, très peu a été rapporté sur les effets d'analogues de la lysine, tels que l'acide amino-caproïque, sur la réponse inflammatoire.

De nombreux chercheurs ont évalué l'efficacité de l'EACA [65, 66, 67, 68]. En étudiant 40 patients subissant primaire pontage coronarien (PAC), quotidien et ses collaborateurs [65] ont démontré que, par rapport à un groupe témoin, les patients ayant reçu une dose de 30 g d'EACA avait diminué la perte de sang et la transfusion. Dans une analyse rétrospective par la Jordanie et ses collègues [66], l'utilisation EACA réduit le pourcentage de patients qui ont reçu des globules rouges de 53%, le nombre d'unités utilisées par patient de 57%, le pourcentage de patients qui ont reçu des plaquettes de 66%, et le nombre d'unités de plaquettes administré par patient de 68%. En outre, les patients avaient un EACA ont un temps opératoire réduit après avoir été sevrés de la CEC, ainsi que moins de nouvelles explorations.

Dans une méta-analyse en utilisant la transfusion comme la variable de résultat, Laupacis et Fergusson [69] constaté que EACA eu aucun effet significatif sur la proportion de patients transfusés, malgré un rapport de cotes

considérablement inférieur à 1,0 (OR, 0,20; IC à 95%, entre 0,04 1.12). Les auteurs ont attribué ce manque d'importance au fait que l'analyse comprenait seulement trois études randomisées, contrôlées (y compris 118 patients) et à l'utilisation de différents dosages.

Une autre méta-analyse récente, par Munoz et ses collaborateurs [70], qui a examiné l'EACA et l'utilisation d'aprotinine en chirurgie cardiaque, inclus neuf essais de EACA, ce qui a réduit la perte de sang de 35%. En comparaison avec le groupe placebo, le groupe EACA avait 61% moins de transfusions (réduction moyenne, 0,74 U) et était seulement 32% plus susceptibles d'avoir besoin de sang (ou, 0,32; IC 95%, 0,15 à 0,69; P = 0,004). Les auteurs concluent que, malgré de grandes différences dans les gammes de dosage entre les études, l'EACA, qui est sensiblement moins cher que l'aprotinine, est tout aussi efficace. Ils ont trouvé peu de preuves de complications liées à la thrombose, y compris les accidents vasculaires cérébraux et MI, dans les deux groupes. Au contraire, les deux groupes ont tendance à avoir une réduction considérable du risque d'accident vasculaire cérébral postopératoire, bien que ce résultat ne soit pas significatif.

Les études ont souvent inclus un petit nombre de patients et sont très hétérogène en ce qui concerne les schémas posologiques et la perte de sang/transfusion exigences du groupe de contrôle. Un certain nombre d'études ont documenté une réduction variable dans des pertes de sang postopératoires moyenne de 200 ml [71, 72].

La possibilité de réduire les besoins en produits sanguins est toutefois, incohérent, certaines études indiquant peu ou aucun avantage. La méta-analyse par Henry et coll. ont identifié 10 ECR permettant l'évaluation de l'efficacité de

l'EACA sur l'exposition au sang allo génique comparativement au placebo ou aucun traitement en chirurgie cardiaque [73]. Le risque relatif pour l'exposition au sang allo génique était significativement réduite (0,65; intervalle de confiance de 95 % (IC) ¼ 0,47-0,91).

Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre méta-analyse [74], qui a constaté que l'EACA a eu tendance à réduire le risque relatif de ré-opération de purge, bien que de façon non significative [73].

Les données sur la chirurgie cardiaque pédiatrique ont été récemment analysées par Eaton [75]. Il y a quatre ECR et une étude de cas-témoins emboîtés disponible, toutes rapportent une diminution significative en per opératoire et/ou des pertes de sang postopératoires [76, 77]. Environ les deux tiers des 606 patients qui ont reçu l'EACA dans ces études ont été recrutés dans le même centre et souffrait d'une cardiopathie congénitale cyanogène. Une diminution dans les exigences de transfusion sanguine a été trouvée dans les trois procès exécutée à ce centre [78, 79].

Toutes les études ayant fourni des données sur la ré-exploration saignements trouvé considérablement réduit avec EACA [77, 78]. La variabilité de l'efficacité EACA pour réduire la perte de sang en chirurgie cardiaque peut être liée à la variabilité schémas posologiques et les concentrations de sang. Doses de charge varie de 80 mg à 15 g, ou 50-150 mg/ kg, et les doses d'entretien varient de 1 g/h à 2 g/h ou 12,5 mg/ kg/ h-30 mg /kg/ h, infuse sur diverses périodes de temps avec des quantités variables de la drogue ajouté dans le circuit de dérivation [73].

Il n'y a pas d'étude de résultat de dose de l'EACA en chirurgie cardiaque, et donc le dosage optimal est incertain. La cible à atteindre des concentrations de

peut être dérivé des résultats de Frederiksen et al qui a étudié la Cinétique EACA et surveillé caillot de lyse dans le sang total et de plasma riche en plaquettes des volontaires normaux. L'inhibition semi-maximale (CI50) de la fibrinolyse a été obtenue à la valeur médiane de 73,4 mg/ml [80]. Butterworth et al ont étudié la pharmacocinétique de l'EACA pendant pontage coronarien (CABG). Ils ont proposé un régime de dosage d'assurer des concentrations stables EACA dépassement de cette valeur IC50 chez tous les patients [81].

Basé sur la cinétique dérivés, ils ont supposé que une première 20min dose de charge de 50 mg/ kg avant CEC avec une perfusion d'entretien de 25 mg/ kg/h feriez susceptibles établir et de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique (de deux à quatre fois supérieure à la IC50) chez tous les patients adultes [81]. Dans une étude plus tard, le modèle est mis a jour et prédit que la dose initiale de 70 mg/ kg et une perfusion d'entretien de 30 mg/ kg serait plus approprié [82].

Une étude de pharmacocinétique similaire chez les enfants âgés de 9 mois à 4 ans est venue conclure que doses de poids ajustée en chirurgie cardiaque pédiatrique devrait être plus élevée que chez les adultes pour atteindre le même objectif (dose cible de charge initiale de 75 mg/ kg, une dose d'amorçage de pompe de 75 mg/ kg avec une infusion de 75 mg/ kg/ h) [83]. Des doses supérieures ont été utilisées dans les publications les plus récentes chez les adultes [72,84].

Toutefois, des variations considérables dans les taux plasmatiques sont observés après l'administration d'un poids donné ajusté dose EACA [72, 81, 82, 85]. Surtout, comme l'EACA est excrété par les reins, la fonction rénale entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées après la CEC [81].

Dans une étude contrôlée contre placebo randomisée, en double-aveugle, Slaughter et associés ont démontré que EACA diminue fibrinolyse 3 heures après la CEC (réduction de 50% de la concentration de D-dimères; $P < 0,005$) et une diminution des saignements (35% de réduction par rapport avec placebo, $p < 0,05$), mais aucune différence n'a été constatée entre les groupes dans la génération de la thrombine ou péri-opératoire de fibrine. Ces résultats suggèrent qu'il existe au moins un potentiel pour un état d'hypercoagulabilité ou thrombotique péri opératoire chez les receveurs EACA qui sont génétiquement prédisposés à cette condition. Bien que les essais cliniques aient échoué à montrer une preuve définitive que la thérapie EACA peut conduire à une thrombose, il existe de nombreux rapports de cette complication dans la littérature [86, 87].

4. Desmopressine :

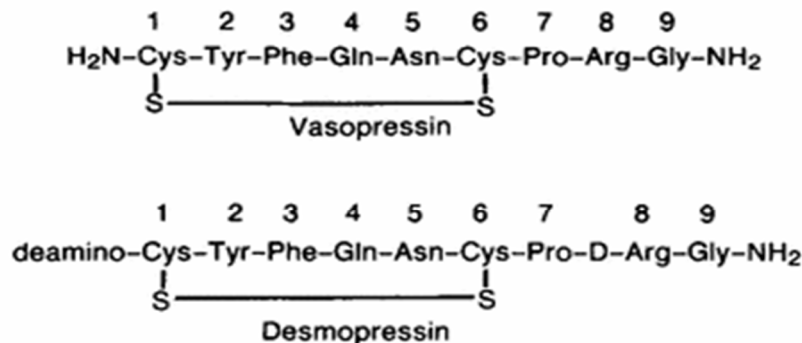


Fig. 1. Structural formulae of vasopressin and desmopressin (1-mercaptopropionic acid-8-D-arginine vasopressin).

Figure N° 9 : formule structurale de la desmopressine (Hans Vilhardt, Basic pharmacology of Desmopressin A review. Drug investigation 2 (suppl. 5) : 2-8, 1990)

L'acétate de desmopressine (de la vasopressine 1-désamino-8-D-arginine ou DAVP) est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique de la vasopressine arginine qui a été initialement consacré au traitement du diabète insipide central [59], avec l'avantage que, à la différence de la vasopressine, il ne produit pas de vasoconstriction ni aucune augmentation de la pression artérielle et de la contraction de l'utérus ou gastro-intestinale, de sorte qu'elle est bien tolérée lorsqu'elle est administrée à l'homme. Grâce à une action directe sur les récepteurs V2 endothéliales, la desmopressine soulève facteur VIII et le facteur de von Willebrand (FVW) des concentrations plasmatiques chez des volontaires sains. L'augmentation des concentrations de FVW est liée à une libération à partir de sites de stockage intracellulaire endothéliale et de non pas à la synthèse de novo. Ainsi, cet effet est rapide, transitoire et diminue avec des injections répétées à intervalles courts (tachyphylaxie). Cet agent augmente également de façon transitoire des niveaux plasmatiques prostacycline et t-PA. Elle a des effets supplémentaires, mais manque de clarté sur l'hémostase [88].

En 1977, la desmopressine a été utilisée pour la première fois chez des patients atteints d'hémophilie A légère et la maladie de von Willebrand (MVW) pour la prévention et le traitement des saignements, d'abord pendant les extractions dentaires et ensuite pendant une intervention chirurgicale majeure, démontrant que FVIII autologue et VWF soulevé dans le plasma du patient par la perfusion intraveineuse de desmopressine pourraient remplacer efficacement les facteurs allo-géniques dérivées de plasma. Après l'étude clinique originale interprétée en Italie, la desmopressine a été utilisé dans de nombreux autres pays, et l'Organisation mondiale de la Santé a inclus dans sa liste de médicaments essentiels. Un médicament qui pourrait être utilisé pour la

prophylaxie et le traitement dans de nombreux cas des troubles de la coagulation congénitaux les plus courants. L'absence de nécessité de produits sanguins était très attrayant, en raison de sa sécurité (pas de risque de transmission de maladies virales par le sang) et du coût (desmopressine est relativement peu coûteux, comparé à d'autres sources de FVIII et VWF) [59].

Les indications cliniques originales pour la desmopressine se sont ensuite élargies. Le composé a été utilisé dans des troubles impliquant une carence ou un dysfonctionnement du FVIII ou VWF, y compris les défauts congénitaux et acquis de la fonction plaquettaire et de telles anomalies acquises de l'hémostase fréquents que ceux associés à la maladie rénale chronique du foie et des saignements. Elle raccourcit le temps de saignement chez ces patients. La desmopressine a également été utilisée à titre prophylactique chez les patients qui ne possèdent pas les troubles de coagulation préopératoires spécifiques subissant des interventions chirurgicales majeures caractérisées par d'importantes pertes de sang et des besoins transfusionnels (en particulier cardiaques). Certaines de ces indications pour la desmopressine ont été renforcés par l'expérience accumulée; d'autres n'ont pas été soutenues par des essais cliniques ou remplacées par l'avènement de traitements plus efficaces [89, 90, 91, 92].

La dose habituelle est de 0,3 mg/kg en IV, et la perfusion doit être poursuivie pendant au moins 20 min. La demi-vie du composé administré IV est 4-5 h chez des volontaires sains [59].

La desmopressine a été étudiée principalement en chirurgie cardiaque, car la CEC conduit à des altérations de la fonction plaquettaire. L'hypothèse que le composé diminue les saignements et minimise les besoins de transfusion dans ce

type de procédure a été soutenue par les résultats des essais initiaux [93]. Cependant, des études ultérieures n'ont trouvé aucun bénéfice [94].

Là encore, l'administration prophylactique a été trouvée efficace pour réduire les transfusions sanguines dans des études antérieures, mais pas dans les ECR les plus récents [95,96].

Six méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont examiné l'efficacité de la desmopressine sur la transfusion sanguine en chirurgie majeure. Quatre d'entre eux ont porté sur les procédures cardiaques. L'ancien n'a trouvé aucune réduction des besoins de transfusion sanguine. Le groupe d'étude internationale de transfusions péri-opératoires (ISPOT) a conclu que la desmopressine n'a eu aucune influence significative sur la proportion de patients transfusés, mais il a suggéré que son administration pourrait être bénéfique chez les patients prenant de l'aspirine [97]. La méta-analyse par Levi et al a conclu que l'agent n'a pas d'influence sur la mortalité, la ré-opération pour l'hémostase ou sur la proportion de patients transfusés [87].

La méta-analyse effectuée récemment par Crescenzi et al a inclus 38 essais [98]. Pour la première fois, la desmopressine réduit légèrement la perte de sang et les besoins transfusionnels (près de 0,3 unités par patient en moyenne). Le taux de ré-opération pour l'hémostase en chirurgie cardiaque est plus faible, mais la réduction est non significative ((OR) de 0,63; IC à 95% 0,36 à 1,08; p=0,09).

Plusieurs articles ont suggéré qu'il existe des groupes de patients qui bénéficient de la desmopressine probablement en raison d'un dysfonctionnement plaquettaire [97, 99]. Une des causes la plus fréquente est la thérapie anti plaquettaire, une source bien connue de la perte de sang excessive et exigences accrues de transfusion après une chirurgie cardiaque. In vitro, la desmopressine

peut inverser la dysfonction plaquettaire induite par l'aspirine, comme indiqué par la fonction plaquettaire analyseur 100 (PFA-100) [100]. Il améliore la fonction plaquettaire in vitro chez les patients traités avec des agents plus agressifs anti plaquettaires tels que les inhibiteurs de GPIIb-IIIa (eptifibatide, tirofiban et abciximab) [100]. Au début des années 1990, trois essais cliniques contrôlés contre placebo ont trouvé le composé efficace pour réduire la perte de sang et / ou des besoins transfusionnels chez les patients traités par l'aspirine bénéficiant d'un pontage coronaire [101, 102]. Dix ans plus tard, un essai clinique randomisé [103], a remis en cause les résultats précédents.

Le risque de saignement est plus élevé chez les patients sous traitement antiplaquettaire, habituellement clopidogrel en combinaison avec de l'aspirine, qui est utilisé aujourd'hui. Le nouveau traitement pourrait porter un risque de saignement encore plus élevé. Le bénéfice de la desmopressine dans la réduction de la perte de sang après la chirurgie cardiaque chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été prouvé. Cependant, un rapport de cas par Ranucci et al suggère qu'il peut partiellement inverser les effets antiplaquettaires de clopidogrel combinée avec de l'aspirine [104]. A 20 min en perfusion IV de la desmopressine 0,3 mg/kg la fonction plaquettaire est améliorée de 48,3% à 71,3% évaluée par la cartographie des plaquettes à thromboélastographie [104].

Salzman et al [105] et Czer et al [106] constatent que la desmopressine réduit la perte de sang dans le cadre de la chirurgie à cœur ouvert mais certains auteurs ont récemment rapporté une relation possible entre la desmopressine et des épisodes thrombo emboliques ou d'infarctus du myocarde [107].

Les effets indésirables de la desmopressine comprennent des maux de tête, tachycardie, rougeur du visage, des douleurs abdominales, des tremblements et

transpiration pendant ou peu après l'administration par voie intraveineuse. Ces symptômes sont très courants, mais sont généralement la conséquence de la perfusion intraveineuse rapide, et les symptômes disparaissent rapidement après le ralentissement, voire l'arrêt temporairement, la perfusion. L'incidence de ces effets indésirables relativement mineurs augmente avec la dose de desmopressine. L'hyponatrémie, maux de tête, et les convulsions sont les réactions les plus fréquemment rapportées.

L'efficacité et l'innocuité de la desmopressine chez les patients de chirurgie cardiaque n'est pas établie et ne semble pas être en passe de devenir une molécule de choix dans la prise en charge du saignement en post opératoire de chirurgie cardiaque [108, 109]. Si l'effet sur la maîtrise du saignement est discutable, le risque d'infarctus du myocarde est augmenté de 2,4 fois [110]. Une méta-analyse incluant 12 études contrôlées randomisées sur l'utilisation de la desmopressine en chirurgie cardiaque rapporte une incidence d'infarctus du myocarde de, 4,4% dans le groupe traité contre 1,6% dans le groupe témoin (OR 2,07 ; $p = 0,19$) [111].

Chez les patients opérés alors qu'ils sont sous aspirine, l'administration prophylactique de desmopressine ne modifie pas le volume de saignement [112]. Cette absence d'effet a été récemment confirmée par l'absence d'amélioration de la réactivité plaquettaire des patients sous aspirine opérés de pontages coronariens et traités par desmopressine [113]. La dose recommandée est de 0,3 mg/kg à infuser en 30 minutes.

En résumé, la desmopressine peut être envisagée lorsque l'on soupçonne un saignement à une dysfonction antiplaquettaire [98].

Toutefois, cette proposition ne repose pas sur des preuves et des études appropriées sont nécessaires pour évaluer les avantages pour la prévention des saignements ainsi que ses risques chez les patients chirurgicaux traités avec des agents anti plaquettaires. Dans l'attente de la disponibilité de ces données, aucune recommandation ferme n'est faite sur ses indications appropriées [59].

IV. Intérêt des anti-fibrinolytiques :

Mis à part le traumatisme de la chirurgie, des saignements chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque peut résulter de troubles du système hémostatique. Le mécanisme le plus important qui contribue à un défaut hémostatique sont les suivants: (1) la perte de plaquettes et une insuffisance de la fonction plaquettaire en raison de la CEC, (2) hémodilution avec des concentrations de facteurs de coagulation du plasma associés diminué, (3) la neutralisation incomplète de l'héparine donnée pendant la CEC, (4) un surdosage de sulfate de protamine (qui peut lui-même inhiber la coagulation), (5) l'utilisation préopératoire des anticoagulants ou antiplaquettaires, (6) l'amélioration de l'activité du système de fibrinolytique, en partie en raison de faire circuler les activateurs du plasminogène, et (7) faibles niveaux de facteurs anticoagulants physiologiques, ce qui entraîne une consommation continue de facteurs de coagulation [114].

L'équilibre normal entre les facteurs pro thrombotiques et anti thrombotiques dans la circulation sanguine est perturbée pendant la chirurgie cardiaque, en particulier lors de l'institution de la circulation extracorporelle qui provoque une réponse immunitaire au matériel synthétique [115]. Les plaquettes sont un élément clé dans la réponse initiale par le corps pour sceller la perturbation vasculaire. Les plaquettes adhèrent au collagène sous-endothélial

vasculaire et sont immobilisés par le facteur de von Willebrand. Cela conduit à l'activation des plaquettes, ainsi que les variations des récepteurs plaquettaires (par exemple, la glycoprotéine IIb / IIIa), ce qui augmente l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium. Une variété de protéines circulantes : pro-coagulants et anticoagulants est également impliquée dans la réponse à une lésion vasculaire et de l'activation plaquettaire. Activateur du plasminogène tissulaire, qui est synthétisé par l'endothélium vasculaire est intégralement lié à la cascade de coagulation.

L'institution de la circulation extracorporelle perturbe cette série complexe d'événements grâce à une combinaison de la fonction plaquettaire altérée et la fibrinolyse accrue associée à la voie de contournement (c.-à-circulation extracorporelle) [116]. En outre, médicaments comme l'aspirine qui sont fréquemment administrés pour leurs effets antiagrégants plaquettaires chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus peuvent aggraver l'hémorragie qui survient pendant la chirurgie cardiaque. Bien que la dysfonction plaquettaire joue un rôle important dans les changements de coagulation associés avec CEC, il y a un débat quant à savoir si elle est le défaut de coagulation primaire [117].

En plus de l'aspirine, d'autres facteurs qui peuvent augmenter le risque de saignement per opératoire et postopératoire sont : la chirurgie prolongée, ré-opération, nombre de transfusions sanguines, le volume de globules rouges, et l'âge du patient. Les deux derniers facteurs sont particulièrement prédictifs de saignement et la nécessité subséquente pour la transfusion [118]. Il existe d'autres facteurs de risque préopératoire (par exemple, la chirurgie d'urgence, dysfonctionnement rénal, le sexe féminin, la maladie coronaire principale gauche et la dysfonction ventriculaire gauche), qui augmentent le risque de

complications liées à la chirurgie et, éventuellement, les besoins transfusionnels [118].

Agents pharmacologiques qui sont capables de promouvoir l'hémostase ou de fibrine formation ou qui peuvent bloquer l'activité fibrinolytique peut interférer avec l'équilibre entre l'activation de la coagulation et de l'anti coagulation physiologique [119]. Bien que la correction spécifique de ces troubles de la coagulation soit très efficace et souhaitable, il est souvent difficile à réaliser car le défaut sous-jacent n'est pas toujours immédiatement apparent, et de nombreux mécanismes peuvent être présents simultanément.

Les transfusions sanguines qui sont nécessaires à la suite de cette hémorragie ont des complications associées (par exemple, la transmission du virus, réaction hypotensive) et les coûts. Par conséquent, un certain nombre de médicaments ont été étudiés pour réduire le saignement et des besoins transfusionnels associés chez les patients subissant une chirurgie cardiaque. En particulier, l'acide aminocaproïque, l'acide tranexamique, la desmopressine, et de l'aprotinine ont fait l'objet de plusieurs enquêtes randomisées et méta-analyses, et ces médicaments font l'objet de cet examen. L'acide tranexamique a des similitudes et une activité similaire à l'acide aminocaproïque structurelles, de sorte que les deux médicaments ont été souvent considérés comme équivalent, aux fins de méta-analyses publiées. D'autres agents, tels que les œstrogènes conjugués, qui ont été étudiés dans les enquêtes non randomisées, non contrôlées, ne sont pas abordées [120].

La desmopressine (1-désamino-8-D-arginine) est un analogue de la vasopressine qui, malgré les différences moléculaires mineures, a conservé ses propriétés antidiurétiques, mais a moins d'effets vaso-actifs [121]. La

desmopressine provoque la libération du contenu des corps de Weibel Palade des cellules endothéliales-associés, y compris les grands multimères de facteur de von Willebrand, qui sont relativement actif dans la promotion de l'adhésion des plaquettes à la paroi du vaisseau.

Traitement anti fibrinolytique : Les agents qui exercent une activité anti fibrinolytique comprennent l'aprotinine et le groupe d'analogues de la lysine [119, 120]. L'aprotinine est un polypeptide de 58 acides aminés, principalement dérivé de poumon de bovin, de la glande parotide, ou du pancréas, qui inhibe directement l'activité de diverses serine protéases, y compris la plasmine, les facteurs de coagulation ou des inhibiteurs, et les constituants du système kallikréine-kinine et de l'angiotensine. Les lysines analogues tels que l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique sont des inhibiteurs de la fibrinolyse [120]. L'action anti fibrinolytique d'analogues de lysine est basée sur la liaison compétitive de ces agents à des sites de liaison de lysine d'un caillot de fibrine, ainsi en compétition avec la liaison du plasminogène. Liant la fibrine au plasminogène, il retarde la conversion du plasminogène en plasmine et après la fibrinolyse de plasmine médiée, qui procède ensuite à un rythme lent et inefficace [114].

Variations moléculaires subtiles entre les différents analogues de lysine peuvent avoir des conséquences importantes pour leur capacité d'inhiber la fibrinolyse. En effet, l'acide tranexamique est au moins 10 fois plus puissant que l'acide aminocaproïque [114]. L'efficacité des agents anti fibrinolytiques dans la chirurgie cardiaque a été évaluée dans plusieurs revues systématiques [121, 122, 123]. Le groupe Cochrane [123] a analysé 211 ECR avec 20,781 participants qui ont été publiés avant Juillet 2006. La grande majorité des essais (147/211) a

inclus des patients subissant une chirurgie cardiaque. Quatre-vingt dix-huit études ont évalué l'aprotinine en 5750 patients répartis au hasard aprotinine et 4394 patients contrôle. ECR de l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque étaient beaucoup moins nombreux: 53 ECR (3836 patients) a enquêté sur l'acide tranexamique, et à seulement 14 ECR (801 patients) ont étudié l'acide aminocaproïque.

Les deux agents aprotinine et l'acide tranexamique réduisent la transfusion de sang allo-génique d'environ 30% et ont aidé à économiser environ 1 unité de sang par opération, avec une tendance non statistiquement significative vers une réduction similaire avec un acide aminé-caproïque. Ces chiffres doivent être interprétés avec prudence, cependant, en raison de la variation importante entre les centres dans les techniques d'économie de sang et des pratiques de transfusion, par exemple en raison de différents déclencheurs de transfusion. Fait important, les méta-analyses montrent que l'utilisation d'agents anti-fibrinolytique peut entraîner une 2 à 3 fois la réduction de la nécessité de ré intervention chirurgicale à la suite d'une hémorragie.

La sécurité de l'aprotinine a été interrogée par une étude de 4374 patients ayant subi un pontage coronarien électif [124]. Par rapport aux patients témoins non traités, l'aprotinine (mais ni l'acide aminocaproïque ou tranexamic acid) a doublé la survenue d'une insuffisance rénale sévère, l'augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque de 55%, et a été associée à une augmentation de près de 2 fois d'événements cérébrovasculaires. Par la suite, des résultats similaires ont été trouvés dans 2 autres études [125, 126].

Une enquête observationnelle menée par le fabricant dans 67.000 patients subissant une chirurgie cardiaque. Un essai prospectif randomisé comparant l'aprotinine et lysine analogues en 2331 patients à haut risque de chirurgie cardiaque a confirmé un taux de mortalité supérieur de 30 jours dans le groupe de l'aprotinine (6,0%), contre 3,9% dans le groupe de l'acide tranexamique et de 4,0% dans le groupe de l'acide aminocaproïque [127].

Sur la base de tous ces résultats, la Food and Drug Administration des États-Unis a suspendu la licence de l'aprotinine aux États-Unis, et le fabricant stoppé la distribution mondiale de l'agent. Dans l'ensemble, l'acide tranexamique (le plus fréquemment utilisé 3-10g de dose totale, généralement distribuée comme une dose de charge de 2-7 g et une dose d'entretien de 20-250 mg / h) est l'agent anti fibrinolytique le plus approprié pour une utilisation dans un risque élevé de chirurgie cardiaque.

V. Impact économique :

Les risques, les coûts et les pénuries épisodiques de produits sanguins ont conduit à des tentatives pour minimiser la perte de sang pendant tous les types de chirurgie. En outre, lorsque l'équilibre hémostatique est modifié en faveur de saignement, les chirurgiens peuvent passer une quantité considérable de temps lors de l'opération de recherche de saignement sources. Bien que les tentatives de chirurgie cardiaque sans effusion de sang aient réduit le taux de transfusion moyenne d'un patient typique de 2-3 unités de globules rouges, environ un tiers des patients va perdre plus de 1 L de volume de sang dans les premières 24 heures après l'opération (une grande partie de à travers des tubes de drainage thoracique) [115].

L'ampleur actuelle des coûts de transfusion. Selon la collecte de sang États-Unis et enquête sur l'utilisation pour l'année 2006, le coût du produit pour les globules rouges était \$ 3,2 billion [129]. Ceci, cependant, ne représente qu'une partie de la charge financière globale de la transfusion. En plus du coût du produit, il y a beaucoup d'autres éléments de coûts impliqués [130, 131].

Les panélistes de la Conférence de consensus de sang ont reconnu les limites de cette méthode et ont proposé que la prochaine itération pour déterminer la totalité des coûts liés à la transfusion soit l'analyse des coûts de processus, aussi connu comme coûts par activité [132]. Par la suite, cette méthode a été appliquée dans le contexte chirurgical à 4 centres. Dans les 2US hôpitaux, les coûts totaux par unité transfusés étaient 726 \$ et 1 183 \$, ce qui représente 3,2 à 4,8 fois le coût d'acquisition pour les globules rouges [133].

Tel que déterminé à partir du volume de 3,2 milliards \$ des coûts pour les globules rouges et le taux limite inférieure de 1: 3.2, le coût direct lié à une transfusion extrapolée pour les fournisseurs de soins de santé des États-Unis pourrait être de 10,2 milliards \$, avec une limite supérieure de 15,4 milliards \$. Ce chiffre, cependant, ne comprend pas les éléments qui contribuent au coût sociétal total de sang, y compris les coûts de donateurs, hémovigilance, la perte de productivité, et à mi-parcours à la transfusion néfastes à long terme [134]. Même sans tenir compte de ces facteurs supplémentaires, le coût de transfusions représente une dimension économique importante. Des études de coûts sur la base d'activités pour les transfusions de plasma et de plaquettes sont encore nécessaires pour avoir une image plus complète.

L'ampleur future des coûts de transfusion. L'écart grandissant entre l'offre et la demande pour les composants sanguins allogéniques devrait augmenter le

coût de la transfusion. Le côté de l'offre est de plus en plus sous pression en réponse un changement de rapport entre le don et la population. Pour mesurer l'effet de ce changement, une mesure socioéconomique appelée ratio de dépendance de l'âge peut être appliquée sous une forme légèrement modifiée. Il divise la population âgée de 65 ans chômeurs par la population active âgée de 15 ans à 64 ans, multiplié par 100.

Le ratio de dépendance des personnes âgées en 2005 pour 25 pays de l'Union européenne était de 24,8, ce qui signifie qu'une moyenne de 24,8 personnes âgées dépendait 100 personnes qui travaillent. Au cours des 20 dernières années, le rapport de l'UE a augmenté d'environ 20 à 25. Selon les tendances migratoires et natalité et de mortalité dans les pays à haut indice de développement humain, il va monter à près de 40 au cours des 20 prochaines années [135]. Avec léger changement, cette mesure a été introduite comme un ratio de dépendance totale transfusion, concernant la population non-sang donneur d'individus.

Contrairement à d'autres domaines de la pharmaco-économie, la littérature montre un manque de preuves pour déterminer les coûts et les effets de la plupart, sinon tous, les modalités de gestion du sang des patients. Certaines études ont étudié le rapport coût-efficacité des transfusions de globules rouges allo-géniques, mais aucune n'a été fondée sur des analyses de coûts de processus. D'autres ont comparé autologue avec transfusions de globules rouges allo-géniques ou déleucocytés avec transfusions de globules rouges mais ne sont pas contre les modalités de gestion du sang des patients. Plus important encore, il y a peu de preuves d'un effet positif de la transfusion de globules rouges à l'exception des situations extrêmes ou aiguës hémorragiques [136].

Au contraire, un grand nombre d'études observationnelles a montré qu'une transfusion peut être associée indépendamment d'une manière dose-dépendante, avec une mortalité accrue et de la morbidité, y compris les infections nosocomiales, la septicémie, la pneumonie, les événements ischémiques, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, une lésion pulmonaire aiguë, et défaillance multiviscérale, ainsi que l'augmentation d'admission en réanimation, au soins intensifs et la durée prolongée du séjour à l'hôpital [137, 138, 139, 140, 141].

Bien que les preuves manquent encore pour déterminer le rapport coût-efficacité des modalités de gestion du sang de patients, les cliniciens et les administrateurs de l'hôpital ne devaient pas ignorer le fait que les programmes de gestion du sang des patients ont entraîné des économies en termes de transfusions de globules rouges allogéniques [142, 143].

Prohemostatic agents peuvent fournir le plus d'avantages chez les patients à haut risque de saignement; Cependant, on sait peu sur les procédures et les sous-groupes de patients qui pourraient davantage bénéficier d'interventions prohemostatic. Dûment validées, des outils de surveillance pour guider les interventions prohemostatic sont également nécessaires.

VI. Causes de réintervention :

A. Chirurgie valvulaire

1. Dysfonction de prothèses :

Les patients porteurs de prothèse valvulaires sont exposés à des complications variées et multiples qui sont parfois graves et mettent souvent en jeu le pronostic vital. Ces complications sont généralement à l'origine d'un dysfonctionnement des prothèses et nécessitent souvent une réopération (réintervention chirurgicale).

- *Thrombose de prothèse (mitrale souvent, rarement aortique) :*

Accidents brutaux, souvent dramatiques, avec œdème aigu pulmonaire, ou syncope, ou état de choc, voire mort subite ou très rapide. Des embolies périphériques sont souvent survenues dans les jours ou les semaines précédentes. Son incidence exacte est difficile à établir, mais elle varie en général entre 0.1%/patient/année et 6%/patient/ année selon les séries [144, 145]

- *Endocardite infectieuse sur prothèse : mitrale – aortique :*

Les endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire (EPV) occupent une part croissante au sein des endocardites. En fonction de leur délai de survenue, on distingue deux tableaux cliniques et bactériologiques : les EPV précoces et les EPV tardives. L'ETO reste d'une contribution fondamentale au diagnostic.

Le traitement est le plus souvent médico-chirurgical.

La fréquence relative des EPV varie selon les séries de 12 % à 35% [146, 147]. L'incidence varie entre 0.2 et 0.8 % par année-patient. Cette incidence est maximale autour de la cinquième semaine après le remplacement valvulaire,

décroit ensuite progressivement pour se stabiliser à partir de la deuxième année [148].

Les EPV précoces ; surviennent moins de 02 mois après l'intervention, elles s'observent chez 0.4 à 1.2% des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire prothétique [149]. Elles se présentent souvent sous la forme d'un tableau fébrile aigu, mais elles sont parfois difficiles à dépister dans un contexte d'infection sévère, à participation pluri viscérale et notamment médiastinales.

Les EPV tardives ; apparaissent au delà de 02 mois après l'intervention et s'observent avec une incidence de l'ordre de 0.5/100 patients-année [149, 150, 151].

Elles ne se distinguent guère des endocardites infectieuses sur valves natives dans leurs manifestations cliniques dont la fièvre est le maître symptôme. Ainsi toute fièvre persistante inexpliquée doit faire suspecter une endocardite chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque. De même, l'apparition d'un nouveau souffle de régurgitation ou la majoration d'un souffle préexistant doivent faire évoquer une désinsertion de prothèse d'origine infectieuse.

La plupart des études retient la nécessité d'un traitement chirurgical. Mais en l'absence d'étude prospective et randomisée comparant le traitement médical seul au traitement associant chirurgie et antibiothérapie, il est difficile d'établir des recommandations formelles ; néanmoins on peut repartir les indications chirurgicales comme tel [152] :

- Indications formelles

- endocardite prothétique compliquée d'insuffisance cardiaque liée à une dysfonction prothétique
- syndrome infectieux persistant sous antibiothérapie
- Indications admises
- Endocardite prothétique compliquée : dysfonction prothétique sévère (obstruction ou fuite péri-prothétique) abcès péri-prothétique sévère ou fistule, persistance d'une végétation volumineuse et / ou mobile après un épisode embolique en absence de contre indication neurochirurgicale
- Endocardite à staphylocoque doré ou endocardite fongique
- Indications discutées
- Endocardite postopératoire non compliquée
- Endocardite non compliquée avec grande végétation (>15mm)

- *Pannus fibreux* :

Le pannus est une prolifération du tissu fibreux d'origine inflammatoire qui progresse à partir de l'anneau valvulaire natif envahit le pourtour de la prothèse et gêne le jeu de l'élément mobile de la prothèse, plus fréquente en cas de prothèse mécanique que biologique, et survient généralement dans un délai de 10 à 15 ans après le remplacement valvulaire [153].

La proportion exacte est inconnue pour plusieurs raisons en particulier les patients sont souvent asymptomatiques sur le plan clinique et le pannus est non visualisable à l'échocardiographie. Dans une étude récente japonaise de 54 patient porteurs de prothèses valvulaires aortiques type St Jude Médicale, totalement asymptomatiques, à l'échocardiographie, 29.6% présentent une ouverture limitée des 2 ailettes et 5 patients sont réopérés à cause d'un gradient transprothétique élevé [154] certaines études estiment cette fréquence entre 31%

et 59 % lorsque le pannus est isolé alors que cette incidence varie entre 8% et 44% lorsqu'il est associé à une thrombose [155, 156, 157, 158].

Le traitement est chirurgical et consiste en un changement de la prothèse. La mortalité opératoire avoisine 20 % et la ré-intervention pour récurrence est toujours possible.

- Désinsertion de prothèse en dehors de l'EPV :

La désinsertion de prothèse est une complication grave, particulièrement fréquente en cas d'interventions itératives. Elle correspond anatomiquement à un détachement partiel de la prothèse par rapport à l'anneau natif, dont la conséquence est une fuite para-prothétique d'importance variable.

Elle concerne 1% à 5% des cas. Elle est plus fréquente dans les premiers mois postopératoires, et peut être liée à un lâchage de sutures. Mais lorsque la désinsertion apparaît tardivement, elle est souvent secondaire à une endocardite infectieuse. Cependant, il faut distinguer la désinsertion de prothèse des petites fuites para prothétiques que l'on observe habituellement en période postopératoire précoce, avant endothélialisation complète de l'anneau. Le pronostic des fuites minimales ou modérées est généralement correct, sauf en cas d'hémolyse importante.

La ré-opération pour désinsertion permet une guérison dans 76% des cas avec une mortalité opératoire précoce de 5.7% [159]. Cette mortalité hospitalière est un peu plus élevée 10 % d'après certaines études [160]. La survie à 5 ans des patients réopérés pour désinsertion varie entre 70 et 95%, de même que la mortalité à long terme [161, 162].

Les fuites minimales à modérées, sans retentissement clinique important, relèvent d'une surveillance médicale. En l'absence d'endocardite infectieuse, une désinsertion de prothèse ne doit faire discuter une chirurgie itérative que lorsque la fuite est importante ou compliquée d'une hémolyse importante.

- Hémolyse [163, 164, 165] :

Un certain degré d'hémolyse est retrouvé avec toutes les prothèses valvulaires. Cette hémolyse peut être infra clinique, sans anémie, ou plus sévère avec anémie régénérative. Le facteur principal incriminé dans l'hémolyse est la turbulence du flux sanguin, provoquée par une fuite para-prothétique, la petite taille de la prothèse et la localisation aortique où le flux sanguin est plus rapide qu'en position mitrale. D'après une étude multicentrique sur 2246 ré-intervention publiée par Piehler et al [160], l'hémolyse est cause de ré-opération dans 2.3% des cas, avec une mortalité hospitalière de 9.6 %.

- Dégénérescence de bioprothèse :

Surtout la détérioration avec le temps essentiellement chez le sujet jeune et chez l'insuffisant rénale.

Il s'agit d'une détérioration tissulaire des bioprothèses ; survient inexorablement avec les années, avec deux mécanismes de dégénérescence primaire, très souvent associés:

- épaissement des feuillets et apparition de calcifications, avec sténose progressive
- déchirure, commissurale verticale, ou circonférentielle de la base, avec fuite valvulaire brusque.

Peut imposer la ré-intervention, dont la mortalité est plus importante (10%).

Deux facteurs interviennent essentiellement :

- *patient lui-même*

L'âge : dégénérescence est d'autant plus rapide que le patient est plus jeune.

Outre le jeune âge, surtout dans l'enfance ou l'adolescence, la grossesse et l'insuffisance rénale accélèrent également la dégénérescence des prothèses biologiques, de même l'hyperparathyroïdie

- *la position d'implantation* : les altérations apparaissent beaucoup plus rapidement en position mitrale.

2. Reprise après chirurgie valvulaire conservatrice :

- Resténose mitrale après une CCF :

L'incidence des resténoses après CCF varie selon les statistiques. Elle serait située entre 10 et 30% après 10 ans.

- Resténose mitrale après une CCO,
- Resténose mitrale après plastie mitrale,
- Apparition ou évolution de la maladie rhumatismale sur une autre valve comme la valvulopathie aortique (sténose > fuite),
- apparition d'une fuite tricuspide ou sténose après plastie tricuspide.

3. Autres :

- Evolution de la maladie rhumatismale sur une autre valve,
- Greffe oslerienne sur une autre valvulopathie native,

- Inversement évolution d'une fuite mitrale ou d'une sténose mitrale après remplacement valvulaire aortique,
- Apparition d'une fuite mitrale ischémique chronique ou infectieuse chez un patient ayant eu des pontages coronaires,
- Evolution d'un RA chez un patient ayant eu des pontages coronaires :

Le remplacement valvulaire aortique pour RA est la procédure chirurgicale la plus courante après le pontage coronaire. Les études épidémiologiques estiment la prévalence d'un RA à 5 % chez les sujets de plus de 75 ans, 3 % ayant une sténose aortique serrée, la moitié d'entre eux étant asymptomatiques.

Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des RA se développent sur une valve aortique tricuspide initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6e décennie. Le processus sous-jacent à la constitution de cette sténose aortique calcifiée a pendant longtemps été considéré comme dégénératif, mais des travaux récents sont en faveur d'un processus actif qui présente des similitudes avec le développement de la plaque d'athérome.

- Apparition d'une coronaropathie chez un patient porteur de prothèses valvulaire.

B. Chirurgie coronaire :

La réopération pour des pontages coronaires continue à jouer un rôle de plus en plus primordial dans la chirurgie coronaire. Actuellement, environ 10% des pontages coronaires aux USA sont des patient réduit (ayant déjà eu des pontages coronaires) [166].

- Certaines indications pour une reprise dans le but d'une rerevascularisation chirurgicale sont claires et évidentes et d'autres sont justifiées par des arguments logiques et convainquant, les indications évidentes comportent :

- l'existence d'une sténose $\geq 50\%$ sur un greffon veineux vascularisant une artère inter ventriculaire antérieure ou une large circonflexe ou une artère coronaire droite dominante et sous condition d'avoir une viabilité myocardique documenté,

- patients ayant une sténose du tronc commun gauche, ou patient tri tronculaire mais associé à une dysfonction du ventricule gauche.

- De même une IVA importante avec une sténose proximale serrée mais ayant les greffons occluses [167] ; Patients ayant un angor invalidant class III – IV de la Canadian classification CSC: Canadian society of cardiology [168],

- Thrombose des pontages coronaires ou évolution de la maladie athéromateuse sur d'autres artères coronaires natives,

- Apparition d'une complication mécanique d'un IDM : anévrysme du VG, un CIV post IDM, rupture cardiaque => urgence (mortalité élevée) :

- *IM ischémique* :

L'insuffisance mitrale (IM) ischémique se définit comme une fuite mitrale sur valve saine dont le mécanisme est lié au processus ischémique myocardique.

Souvent sous-estimée, sa présence (plus de 20 % des patients en post-infarctus), est source d'aggravation du pronostic à long terme et favorise la survenue de décompensations cardiaques. On distingue deux présentations cliniques différentes : l'IM ischémique aiguë par rupture de pilier et l'IM

ischémique fonctionnelle secondaire au remodelage ventriculaire. Si la sanction chirurgicale est de mise en cas de rupture de pilier, la conduite à tenir en cas d'IM ischémique fonctionnelle reste encore discutée dans la littérature. L'avènement de l'échocardiographie tridimensionnelle a permis une meilleure compréhension du mécanisme de cette fuite et de son traitement. La quantification de la fuite doit tenir compte de son caractère variable et de sa sensibilité aux conditions de charge. L'échographie de stress émerge d'ailleurs comme un moyen d'évaluation pronostique de cette fuite. Les traitements médicamenteux classiques de l'insuffisance cardiaque peuvent participer à la correction de cette fuite mais rarement de façon définitive. La chirurgie a bénéficié récemment de nouvelles techniques novatrices de plastie mitrale qui semblent donner de meilleurs résultats. Afin d'éviter le risque opératoire non négligeable chez ces patients à risque, de nouvelles techniques percutanées de plastie mitrale ont récemment vu le jour, semblant donner des résultats prometteurs. Il reste encore à définir la place et l'indication de ces différentes techniques dans le schéma thérapeutique de la fuite mitrale ischémique.

- Apparition d'une valvulopathie chez un patient porteur d'un PAC.

C. Reprise chez un patient ayant eu une chirurgie de l'aorte thoracique : 7-25% [169]

- Fuite aortique après intervention conservatrice (yacoub ; dystrophie ou endocardite infectieuse),
- Faux anévrysme anastomotique,
- Apparition d'une valvulopathie mitrale : IM dystrophique (Marfan), endocardite infectieuse,

- Coronaropathie : sténose sur anastomose des ostias coronaires, atteinte athéromateuse,
- Complication d'IDM, IM, Anévrisme, CIV,
- IAo après intervention de Ross,
- Insuffisance pulmonaire,
- IAo traumatique (AVP, cathétérisme),
- Endocardite infectieuse sur prothèse après intervention de Bentall.

D. En pathologie congénitale :

- récurrence de diaphragme sous aortique,
- sténose sous aortique après cure de CAV,
- sténose mitrale ou fuite mitrale après cure de CAV,
- défaut de patch de CIA,
- complications tardives après cure de tétralogie de Fallot : insuffisance pulmonaire, sténose de l'origine des artères pulmonaires. Sténose du tube Ventricule droit – artère pulmonaire, dérivation cavo-pulmonaire,
- -dysfonction des prothèses valvulaire cardiaque,
- endocardite infectieuse (sur patch),
- une cure complète après une chirurgie palliative.

E. Reprise pour péricardite chronique constrictive chez un opéré du cœur [170]

La péricardite constrictive chronique (PCC) est une pathologie rare dont le diagnostic reste difficile à établir. La PC se caractérise par un épaissement fibreux, parfois calcifié, du péricarde, à l'origine d'une altération de la compliance péricardique et d'une gêne au remplissage diastolique des cavités cardiaques. Les anomalies du remplissage ventriculaire entraînent directement une baisse du débit cardiaque et un engorgement veineux.

Elle complique 2-3% des chirurgies cardiaques ; essentiellement après chirurgie coronaire.

La radiographie pulmonaire recherchera des calcifications du massif cardiaque, la présence d'épanchements pleuraux. L'échocardiographie est l'examen de première ligne pour mettre en évidence la constriction et éliminer d'autres causes d'insuffisance cardiaque droite.

Le scanner thoracique est l'examen de référence pour rechercher des calcifications péricardiques et il permet de mesurer l'épaisseur péricardique. De même L'IRM, permet une bonne visualisation du péricarde ; ainsi elle peut montrer des petits épanchements péricardiques qui pourraient être pris pour un simple épaissement du péricarde. L'IRM est particulièrement intéressante car elle permet de visualiser ; en plus de l'épaissement du péricarde et sa localisation ;

- l'adhérence du myocarde au péricarde (tags) ;
- l'interdépendance VD-VG (ressaut septal, variations respiratoires) ;
- la dilatation de la VCI ;

- l'inflammation sur les séquences post-injection ;
- l'arrêt du remplissage rapide.

Le seul traitement efficace reste la chirurgie, Le geste consistera en une décortication la plus complète possible des ventricules, habituellement par sternotomie médiane, « d'un nerf phrénique à l'autre », en libérant les anneaux vasculaires (VCI, VCS et péricarde artériel). La mortalité est faible, de 6 %. Les résultats à long terme sont cependant décevants : 60 % des patients seulement récupèrent un profil diastolique normal (ce qui est corrélé à la diminution des symptômes).

Enfin, une longue période symptomatique avant la décortication compromet la récupération.

F. Autres :

- Dissection ou anévrisme de l'aorte, faux anévrisme thoracique chez un opéré du cœur
- endocardite infectieuse sur pacemaker chez un opéré du cœur
- Traumatisme thoracique : fermé ou plaie par arme blanche.
- Insuffisance cardiaque post chirurgie à cœur ouvert et repris pour assistance ou transplantation cardiaque
- Complication du TAVI (valve in valve) dissection aortique
- Accident de l'angioplastie (heart port stent) chez un valvulaire ou porteur de PAC
- La fracture d'une ailette ou du disque avec embolisation de l'élément rompu. Elle est devenue exceptionnelle.

VII. Anesthésie de la chirurgie cardiaque réduit :

Ces dernières années, une proportion croissante de patients âgés a été renvoyée pour la reprise de la chirurgie cardiaque malgré la morbidité plus haute et la mortalité associée à la chirurgie réduit. Cette population exige des considérations supplémentaires en planifiant leur anesthésie et le soin périopératoire, basé sur l'incidence plus haute de conditions préexistantes chez des patients âgés aussi bien que le risque chirurgical plus grand associé à la ré-entrée sternal [171,172].

La stratégie anesthésique préopératoire pour des patients subissant la reprise cardiaque implique non seulement des antécédents médicaux minutieux et l'examen physique, mais doit aussi prendre en considération les facteurs qui augmentent le risque périopératoire. Des patients subissant la reprise cardiaque sont souvent plus vieux, présentant une moyenne de 7-13 ans après leur greffe d'artère coronaire ou la procédure de valve [171] et est caractérisé par une incidence accrue de conditions de comorbidités, comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique et la maladie athérosclérotique.

Les patients avec la maladie d'artère coronaire et une histoire d'événements cérébro-vasculaires vont plus probablement souffrir de complications postopératoires, comme l'infarctus du myocarde. Un examen du cathétérisme le plus récent et des rapports d'échocardiographie, la radiographie thoracique et le feuilletage de tomographie calculé révèle des informations importantes, comme le les greffes antérieures et le myocarde qu'ils fournissent, la mesure d'anomalies de valve, le dysfonctionnement ventriculaire, la pathologie aortique et la distance de structures cardiovasculaires vitales au sternum postérieur.

Il y a des préparations spécifiques nécessaires pour la chirurgie réduit, en plus des moniteurs standards utilisés pour la chirurgie cardiaque. Ces préparatifs incluent grand accès intraveineux, tant ci-dessus qu'au-dessous du diaphragme, en prévision de la perte de sang potentielle et le besoin de la transfusion urgente, le placement de défibrillateur externe vu le risque grand d'arythmies pendant sternotomie et la dissection.

Le sang correspondant doit être disponible dans la salle d'opération et vérifié avant l'incision et la dose appropriée d'héparine doit être préparée. Une ligne artérielle placée avant l'induction pour un contrôle précis de l'état hémodynamique. On devrait contrôler la pression artérielle fémorale car dans ce type de chirurgie on peut avoir une durée longue de la circulation extracorporelle avec la sous-estimation associée de tension centrale en raison du spasme artériel radial.

Un cathéter d'artère pulmonaire fournira les informations de valeur chez la majorité des patients candidats à une chirurgie cardiaque réduit, en particulier ceux avec le dysfonctionnement ventriculaire sous-jacent, la maladie valvulaire, ou l'hypertension pulmonaire. L'utilisation d'échocardiographie trans-œsophagienne (le TEE) comme outil de diagnostic et de contrôle qui permet l'évaluation continue du remplissage ventriculaire, la fonction valvulaire et myocardique. De plus, on pourrait envisager d'utiliser une oxymétrie cérébrale pour les patients à haut risque.

La préoccupation la plus grande est au moment de la Réentrée sternale car le risque accru du traumatisme suite à la Négligences des structures sous-jacentes, qui peuvent être adhérentes à la surface postérieure du sternum. La radiographie thoracique latérale préopératoire, TDM, ou l'imagerie par

résonance magnétique (MRI) peut être utile dans la détermination et la mesure d'adhérences. Les structures incluent en danger de préexistences aux greffes coronaires, le ventricule droit. Quand endommagé, il peut y avoir l'hémorragie catastrophique ou le début aigu d'ischémie avec la décompensation rapide et l'arythmie en raison de sévère atteinte de la perfusion et la fonction myocardique.

En cas d'une telle blessure, une pression artérielle moyenne doit être maintenue pour assurer la perfusion adéquate aux organes vitaux en minimisant la perte de sang supplémentaire jusqu'à ce que le contrôle soit établi ou le patient est émergence placé sur CEC. De temps en temps, la cannulation via l'artère fémorale ou axillaire précédera la sternotomie, basé sur le risque du patient, pendant la réentrée. Après sternotomie, le temps de dissection chirurgical est prolongé secondairement à la formation d'adhérence (adhésion).

Pendant l'exposition, il y a le potentiel pour le saignement significatif, le développement d'arythmies et le début d'ischémie en raison de la manipulation de greffes coronaires et l'embolisation de débris athéromateux dans les vaisseaux coronaires distaux avec ischémie myocardique transmurale ultérieure. La vigilance particulière aux variations hémodynamique, l'électrocardiogramme (ECG) et des nouvelles anomalies de mouvements murales, comme vu sur le TEE, doit être maintenue (entretenue) pendant ce temps.

Le défi et le risque supplémentaire de performances des chirurgies réduit continuent dans la période de CEC. Il y a des problèmes uniques liés à la protection myocardique qui mène à une incidence plus grande (super) de dysfonctionnement ventriculaire et l'infarctus postopératoire. Le dysfonctionnement ventriculaire est une cause significative de morbidité et de

mortalité. Ceci peut être dû à un temps ischémique prolongé, l'embolisation coronarienne, la revascularisation incomplète, ou la protection myocardique inadéquate malgré l'utilisation de cardioplégie rétrograde pour fournir les territoires servis par des vaisseaux occlus. Traitement d'échec ventriculaire implique le support par les inotropes, vasodilatation pulmonaire et, probablement, l'aide ventriculaire mécanique.

La présence de fonction ventriculaire gauche détériorée est préopératoire un facteur de risque indépendant pour la mortalité accrue après la chirurgie, ou il peut avoir l'étiologie semblable avec le dysfonctionnement droit. Les patients avec dysfonctionnement ventriculaire vont plus probablement exiger l'assistance hémodynamique avec vasopresseurs, inotropes, ou des dispositifs mécaniques, comme une pompe à ballonnet intra-aortique, pour sevrer la CEC. L'attention doit aussi être donnée au développement potentiel de régurgitation mitrale ischémique, qui peut exiger la réparation supplémentaire.

La période de post-CEC est souvent caractérisée par le besoin continu d'inotropes et un trouble de la coagulation significatif. En plus de la dissection plus vaste et la durée plus longue de la CEC associés à la chirurgie réduite, l'étiologie de saignement élevé inclut la thérapie anticoagulante préopératoire, la dysfonction des plaquettes causées par la CEC, l'hémodilution, l'hypothermie et la fibrinolyse. On recommande l'utilisation d'agents antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique ou l'acide epsilon aminocaproïque pour diminuer le saignement péri-opératoire avec des ajustements de dose en cas d'insuffisance rénale. Le saignement péri-opératoire devrait être traité tôt pour éviter la morbidité supplémentaire associée à la réentrée médiastinale.

Les signes cliniques de troubles de la coagulation, aussi bien que les mesures répétitives de numération plaquettaire avec des tests rapides, comme un thromboélastogramme (TEG), devraient guider l'administration de produit sanguin. Dans des cas rares, le facteur VII recombinant peut être utile pour le contrôle d'anomalies de coagulation, mais ne devrait pas être en première intention.

En postopératoire, il y a une incidence plus haute de choc et d'infarctus du myocarde, l'insuffisance respiratoire exigeant la ventilation mécanique prolongée et l'insuffisance rénale dans le fait de faire subir aux patients âgé une chirurgie cardiaque réduit. Cependant, les résultats à courts et à long terme des procédures cardiaques réduit se sont améliorées en raison des progrès des techniques chirurgicales, augmentation de l'expérience et l'attention plus grande au management péri-opératoire.

Ceci a mené à un risque acceptable pour des patients âgés malgré le fait que refaire la chirurgie est un facteur de risque significatif pour la mortalité opératoire [172]. De plus, des approches différentes, comme une thoracotomie droite pour la chirurgie de la valve mitrale ou thoracotomie gauche pour la revascularisation coronaire, peuvent réduire encore le risque de la réentrée sternale chez des patients bien sélectionnés.

VIII. Gestion péri-opératoire des médicaments de l'hémostase et de la coagulation :

Après deux décennies d'une gestion établie et bien rodée des médicaments de l'hémostase et de la coagulation en péri-opératoire de chirurgie cardiaque, des développements récents nécessitent de reconsidérer ces pratiques et de les faire évoluer. L'héparine demeure un médicament essentiel, disponible sous

forme injectable et intervenant dans le traitement de surface des circuits. Néanmoins, son règne absolu et solitaire a pris fin avec l'émergence de nouvelles molécules et l'apparition de nombreux inhibiteurs : inhibiteurs de la fibrinolyse déjà anciens et de pratique commune, inhibiteurs du Xa avec les héparines de bas poids moléculaire, inhibiteurs de la thrombine avec les hirudines, l'argatrabon et les concentrés d'antithrombine III, inhibiteurs plaquettaires parmi lesquels les anti-GpIIbIIIa sont en plein essor.....

Dans la recherche d'un équilibre entre thrombose et saignement, le maniement de ces nouveaux agents fait l'objet de nombreuses études. Les résultats publiés sont de plus en plus nombreux et permettant de guider ces nouvelles pratiques, même si les recommandations sont encore rares et les questions en suspens toujours légion.

A. Gestion de l'anticoagulation :

1. Héparine :

L'héparine non fractionnée demeure aujourd'hui, et cela depuis 40 ans, la molécule de référence pour l'anticoagulation per opératoire en chirurgie cardiaque car elle est efficace, immédiatement réversible, généralement bien tolérée et peu coûteuse.

C'est une substance naturelle extraite industriellement de poumon de bœuf ou d'intestin de porc. L'effet anticoagulant résulte d'une part de sa liaison avec l'antithrombine qui a une action inhibitrice lente et progressive mais, une fois couplée à l'héparine, change de conformation, ce qui lui confère une action anticoagulante immédiate ; d'autre part sa longueur de chaîne joue un rôle dans l'inhibition de la thrombine. L'élimination se fait par deux voies : la voie

endothéliale, par l'intermédiaire d'une héparinase, et la voie rénale, plus lente. Cela explique que la demi-vie plasmatique de l'héparine augmente avec la dose.

Une enquête réalisée en 1998 par le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose a montré que, sur 23 centres français interrogés, il n'existe aucun consensus concernant ses modalités d'administration [173]. Elle est soit injectée par le chirurgien, directement dans l'oreillette, soit par l'anesthésiste, en intraveineux par l'intermédiaire d'un cathéter central.

Pour la chirurgie cardiaque à cœur ouvert, une dose de charge initiale avant la mise en route de la CEC est le plus souvent déterminée en fonction de la masse corporelle du patient, entre 300 et 400 UI/Kg. D'éventuelles réinjections complémentaires de 5000 à 10000 UI sont réalisées en fonction des résultats du premier test biologique de surveillance, en pratique quand le temps de coagulation activée (ACT) est inférieur à 400 secondes : 5000 UI sont alors injectées dans la pompe au démarrage. Par la suite, des réinjections régulières sont réalisées, de façon systématique ou en fonction du monitoring biologique, lorsque la durée de la CEC se prolonge [173].

Pour la chirurgie à cœur battant, il n'existe pas non plus de consensus. Un protocole classique pourrait proposer 150 UI/Kg avant le premier clampage mammaire et 150 UI/Kg à la fin des pontages, avec un objectif d'ACT entre 350 et 400 secondes.

Le monitoring de l'anticoagulation per opératoire est systématique. Chacun des tests disponibles ne mesure qu'un aspect de l'activité de l'héparine :

- L'ACT ou Activated Clotting Time est la méthode la plus souvent employée. Exemple typique de la biologie décentralisée, il est réalisé avec

facilité au bloc opératoire par des appareils automatisés. C'est le temps de coagulation à 37 °C d'un échantillon de sang total en présence de calcium et d'un activateur de la voie intrinsèque, le Kaolin (KACT) ou la Céliste (CACT). Des ACT sont réalisés de façon régulière : le premier, servant de référence, doit être réalisé avant toute héparine, de préférence après l'incision chirurgicale. En effet, après sternotomie, et probablement à la suite de la libération de substances thromboplastine-like, la valeur de l'ACT diminue [174]. Le deuxième ACT est mesuré 5 minutes après l'injection d'héparine mais avant le départ en CEC, puis un ACT est effectué toutes les 30 minutes. Enfin, un ACT est fait après l'administration de protamine pour contrôler la neutralisation de l'héparine en attendant les résultats du bilan de coagulation réalisé au laboratoire [173]. L'interprétation des valeurs d'ACT est difficile, non seulement car le test est sensible à de nombreux facteurs mais aussi parce que la valeur seuil est mal établie et reste discutée. Néanmoins, un objectif de 450 à 480 secondes, établi sur des études anciennes, est souvent retenu [173] mais aucune étude évaluant les complications thrombotiques et hémorragiques ne l'a validé. Pour interpréter les variations de valeurs de l'ACT, il est nécessaire, d'une part qu'un coefficient de variation de la mesure de l'ACT, évalué entre 10 à 15 % [174], soit pris en compte et, d'autre part, que l'ACT de référence et l'ACT analysé soient réalisés sur le même appareil.

- Héparinémie : la mesure de l'héparinémie, activité exprimée en UI/mL, permet de s'affranchir des variations d'ACT liées à la CEC, ce qui explique que certaines équipes l'ont choisie comme test de monitoring. Elle peut être réalisée selon deux méthodes, sur sang total ou sur plasma, avec des résultats très différents. Néanmoins, cette méthode souffre de sa lenteur (au moins 30 minutes), ce qui la rend peu adaptée en routine. L'injection de protamine, si

l'ACT et le TCA se corrigent, une activité anti-Xa circulante persiste car la protamine ne neutralise pas partiellement l'activité anti-Xa de l'héparine [175]. Ce test ne peut pas évaluer de façon fiable l'action des HBPM. Héparinémie plasmatique (UI/mL)=héparinémie sur sang total (UI/mL) multipliée par 100/[100- hématocrite (%)] [173]. Enfin le dernier inconvénient est l'absence de valeur cible d'héparinémie validée en cours de la CEC. Il est proposé de conserver entre 2 et 5,4 UI/mL, si une activité anti-IIa est considérée, ou entre 3,3 et 6,5 UI/mL, si l'activité anti Xa est mesurée [175]. On rappellera que, en cas d'ACT spontanément allongé par un inhibiteur ou un déficit en facteur de coagulation avant même le démarrage de la CEC, l'héparinémie reste alors le seul test de monitoring interprétable.

La résistance à l'héparine est mal établie et varie d'un auteur à l'autre [173,176]. Elle correspond à un allongement insuffisant de l'ACT après une dose donnée d'héparine : ACT < 480 s après 400 UI/Kg [9], ACT < 480 s après 450 UI/Kg. Le mécanisme de cette résistance est dû à un déficit congénital [178] ou acquis en antithrombine. L'augmentation du nombre des plaquettes peut aussi être une cause de résistance à l'héparine. Il a été montré aussi une augmentation des cas de résistance à l'héparine, sans réduction de l'activité de l'antithrombine, chez les patients ayant reçu des perfusions préopératoires d'héparine. Le groupe de travail du GEHT circulation extracorporelle et hémostase délocalisée a proposé en 2000, pour les cas de persistance de l'ACT inférieur à 400 s après bolus de 10000 UI d'héparine, de réaliser un dosage rétrospectif d'antithrombine et une héparinémie plasmatique en peropératoire. Parfois l'administration de plasma frais congelé ou d'antithrombine dérivée du plasma est nécessaire pour restaurer la réponse à l'héparine [176].

L'administration de 75 UI/Kg d'antithrombine humaine recombinante permettait d'obtenir 81% des cas des valeurs d'ACT supérieures à 480 secondes selon Avidan et al [176].

Le rebond héparinique est la réapparition d'une activité anticoagulante après une neutralisation adaptée par de la protamine, est mis en évidence par une nouvelle prolongation des valeurs de l'ACT. Son incidence est variable d'une étude à l'autre mais est estimée jusqu'à 50% [179]. L'injection postopératoire de protamine permet d'abolir ce rebond.

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : la TIH est une pathologie rare dont la fréquence s'élève néanmoins en milieu de cardiologie, jusqu'à atteindre 3% [173]. C'est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps, souvent d'isotype IgG qui reconnaît dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire modifié par l'héparine. Ils génèrent une activation plaquettaire intense et une activation de la coagulation pouvant conduire à des thromboses veineuses ou artérielles. La TIH doit être évoquée devant une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L, une diminution de la numération plaquettaire initiale de plus de 40% survenant après administration d'héparine ou une absence de ré ascension de la numération plaquettaire en postopératoire de CEC. Le délai de survenue de cette thrombopénie est une des 3 particularités de la TIH : il est typiquement de 5 à 8 jours après le début de l'héparinothérapie mais peut être long et survenir après la 3^{ème} semaine ou, au contraire, plus court chez les patients déjà exposés à l'héparine lors des 3 mois précédents. La deuxième particularité réside dans la fréquence des accidents thrombotiques veineux ou artériels : thrombose veineuse profonde. La thrombopénie doit être confirmée en urgence, par la suite faire les tests biologiques de détection des anticorps dirigés

contre les PF4 et les tests fonctionnels d'activation plaquettaire. La suspicion d'une TIH sur des arguments chronologiques, sémiologiques et biologiques doit entraîner l'arrêt de l'héparine et son remplacement par un autre anti thrombotique d'action immédiate.

Danaparoïde sodique (Orgaran) :

Le danaparoïde est un héparinoïde. Son activité antithrombotique est liée principalement à son activité anti-Xa, associée à une faible activité anti-IIa. La surveillance biologique de la tolérance du traitement consiste en une numération plaquettaire, quotidienne jusqu'à correction de la thrombopénie, puis bihebdomadaire durant le traitement. Il peut être prescrit à la fois pour le traitement prophylactique et curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH. Il peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse continue précédée d'un bolus. Son élimination est rénale d'où la nécessité d'un ajustement de doses en cas d'insuffisance rénale. La surveillance de l'efficacité du traitement se fait, par mesure de l'activité anti-Xa. Son association avec l'aspirine doit être prudente car elle peut induire une augmentation du risque hémorragique. La conférence en d'hémorragie grave recommande, de recourir à la transfusion de plasma frais ou des plaquettes, en cas d'hémorragie massive, d'envisager la plasmaphérèse [180].

Hirudines :

La lépirudine (Refludan) est une hirudine recombinante, d'élimination essentiellement rénale. Ses effets antithrombotiques sont liés à l'inhibition directe de la thrombine, empêchant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine et l'activation plaquettaire. Selon l'AMM, son administration nécessite un bolus intraveineux de 0,4 mg/Kg suivi d'une perfusion continue de 0,15

mg/Kg/h. En pratique, il semble préférable de supprimer le bolus pour limiter les risques hémorragique et anaphylactique [181,182]. En cas de surdosage, elle doit être arrêtée car il n'existe pas d'antagoniste. Une hémorragie massive doit faire envisager une hémofiltration ou une hémodialyse. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments recommande, depuis 2002, de préférer un autre anticoagulant chez les patients ayant déjà été exposés à la lépirudine.

Antagonistes de la Vitamine K (AVK) :

Ils ne doivent pas être utilisés seuls en remplacement de l'héparine car ils exposent à un risque thrombotique par réduction de la synthèse non seulement des facteurs vitamine K-dépendants mais aussi de la protéine C. Les AVK sont mis en route lors de la réascension plaquettaire, sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace.

Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) :

Sont contre-indiquées en cas de TIH.

Transfusion plaquettaire :

N'est pas recommandée car elle peut favoriser le processus de consommation ou la survenue de thromboses comme l'ont rapporté quelques cas cliniques [181]. Elle n'est pas indiquée en prophylaxie en absence de saignement et est à réserver aux situations à haut risque hémorragique.

Antécédents de TIH :

Habituellement la réexposition à l'héparine d'un patient ayant présenté une TIH est déconseillée [182] mais la CEC représente un cas particulier. En effet, dans la TIH, les anticorps sont souvent transitoires avec une négativation des tests d'activation plaquettaire et des tests immuno-enzymatiques en 50 à 80

jours respectivement [181]. Les cas cliniques décrivant ces réexpositions n'ont pas rapporté de nouvelle TIH chez ces patients [181]. Ainsi, les données sur le faible risque de réexposition brève de l'héparine ainsi que l'expérience limitée du maniement des autres anticoagulants et leur absence de réversibilité pour une chirurgie à haut risque hémorragique rendent envisageable l'administration de l'HNF, restreinte à la procédure chirurgicale [180,181]. Chez les patients aux antécédents de TIH sans anticorps anti-PF4 détectables, la conférence d'experts a proposé l'emploi de l'héparine seule pendant l'intervention et le recours à la lépirudine ou au danaparoïde sodique, sans héparine associée, en pré et postopératoire. L'aspirine ne doit pas être utilisée seule après pontage aorto-coronaire [180]. Pour les patients ayant des anticorps détectables, la prise en charge sera similaire à celle des TIH en cours.

TIH en cours :

Les interventions non urgentes seront reportées pour attendre la disparition des anticorps. Pour les interventions qu'on ne peut pas différer et en l'état actuel des connaissances, la lépirudine ou de l'HNF associée à un antiplaquettaire puissant sont les solutions à envisager en première intention pour l'anticoagulation lors de la CEC. L'héparine seule est interdite [180]. Si la fonction rénale est normale et qu'un monitoring par ECT est disponible, la lépirudine peut être employée. La surveillance nécessite des ECT répétés toutes les 15 min en cours de CEC. En cas d'altération de la fonction rénale ou d'absence de monitoring par ECT, l'association d'HNF à un antiplaquettaire puissant tels que l'iloprost, l'époprosténol ou le tirofiban, est envisageable.

Stratégies postopératoires :

Le relais après antiplaquettaires ou lépirudine per opératoires est effectué par danaparoïde sodique par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en cas de bas débit cardiaque, ou la lépirudine à la posologie initiale de 0,05 à 0,1 mg/Kg/h adaptée secondairement. Lorsque l'anticoagulation doit être prolongée, le relais pour un traitement anticoagulant oral par AVK a lieu sur plusieurs jours, sous couvert du danaparoïde ou de la lépirudine, en évitant les fortes doses de charge.

2. Protamine :

La protamine est une substance complexe issue du sperme de saumon et d'autres espèces de poissons. Elle a une activité faiblement anticoagulante et antiplaquettaire. Néanmoins elle est utilisée pour sa capacité à neutraliser l'héparine. Son délai d'action est bref, l'héparine étant neutralisé en moins de 5 min. L'ACT est le recours le plus fréquent pour la confirmation de la neutralisation.

Le dosage nécessaire à la neutralisation est mal défini. Il dépend du protocole du service, de la dose d'héparine initiale et des réinjections. Le plus souvent, il est établi par l'emploi d'un ratio variant de 1 à 1.3 entre la dose de Protamine et la dose de l'héparine administrée, soit 1 à 1,3 mg de protamine pour chaque dose de 100 UI d'héparine, à perfuser en 5 à 15 min. Il peut être secondaire à l'estimation de la concentration finale de l'héparine par mesure sur sang complet [183]. 8 études ont évaluées les effets cliniques d'une diminution des doses de protamine [183] : 4 d'entre elles ont montré une réduction des pertes sanguines ou des besoins transfusionnels mais les 4 autres n'ont pas retrouvés ces résultats. La place de protamine dans le rebond héparinique a été discutée antérieurement.

Les effets secondaires de la protamine sont multiples. Les réactions de type I caractérisées par une hypotension pulmonaire et systémique, sans baisse du débit cardiaque. Les réactions de type IIA caractérisées par une baisse des pressions de remplissage et une hypotension systémique et pulmonaire. Les réactions de type III caractérisées par une hypertension artérielle pulmonaire.

De nouvelles molécules, telles que le facteur 4 plaquettaire recombinant, la lactoferrine et l'héparinase, sont en cours d'investigation [183]. Si elles apparaissent comme des alternatives potentielles à la protamine, en particulier chez les patients allergiques ou aux antécédents d'accidents à la protamine, leur place reste à préciser.

B. Moyens de réduction pharmacologique du saignement :

1. Antifibrinolytiques :

L'aprotinine et les analogues de la lysine sont traités dans le chapitre (principaux antifibrinolytiques).

2. Drogues procoagulantes :

a. Desmopressine :

La desmopressine est traitée dans le chapitre (principaux antifibrinolytiques).

b. Facteur VII activé recombinant (rVIIa) :

Le rVIIa a une activité antifibrinolytique et une action sur l'hémostase primaire en activant les plaquettes, ce qui explique la nécessité d'une concentration minimale de plaquettes (> 20 G/L).

Le rVIIa, obtenu à partir des cellules purifiées de rein de hamster, a été développé initialement pour la prise en charge de l'hémophilie congénitale ou

acquise avec inhibiteurs des facteurs VII et IX. Dans la dernière décennie il est apparu comme agent hémostatique universel non seulement pour la prise en charge des épisodes hémorragiques liés à d'autres désordres de l'hémostase, mais aussi pour les patients sans anomalies préexistantes de la coagulation. En chirurgie cardiaque, il a été employé avec succès pour contrôler des hémorragies aiguës. L'administration d'une ou deux doses de 90 à 120 µg/Kg a permis d'obtenir une hémostase satisfaisante dans des cas cliniques, sans signe évident d'activation systémique de l'hémostase. Enfin, le risque thrombotique, principal effet secondaire, est jusqu'à présent mal évalué.

C. Agents antiplaquettaires :

En chirurgie cardiaque, comme dans toutes les autres chirurgies, la gestion des médicaments inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire, utilisés en prévention de la thrombose coronaire ou périphérique mais aussi dans d'autres indications en particuliers rhumatologiques, expose au dilemme entre thrombose et saignement.

Tout patient traité par agents antiplaquettaire doit être considéré comme ayant une thrombopathie médicamenteuse [184].

1. Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire. Elle inhibe la production de thromboxane A₂, puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. L'inhibition de la cyclo-oxygénase par les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont le flubiprofène, est réversible, sa durée dépendant de la demi-vie du médicament, variable d'un AINS à l'autre (4 à 5 heures pour le flubiprofène).

Malgré de nombreuses études aux résultats contradictoires, l'effet de l'aspirine sur le saignement péri-opératoire reste débattu. Bélisle et Hardy ont conclu, lors de l'analyse de 52 articles traitant 10000 patients dans 70 centres, que le saignement postopératoire augmentait peu, de moins de 300 mL dans la plupart des études [185].

La gestion préopératoire de l'aspirine implique de mettre en balance le risque hémorragique per et postopératoire lié à sa poursuite avec le risque thrombotique secondaire à récupération progressive des fonctions plaquettaires après arrêt. La conférence d'experts stipule que, en cas de pontage aorto-coronaire après angioplastie coronaire percutanée, il est souhaitable de ne pas interrompre le traitement avant l'intervention et de continuer le traitement dès les premières heures postopératoires. Elle précise que, en chirurgie cardiaque, chez les patients sous anti-agrégants plaquettaires, l'utilisation en prophylaxie de l'acide tranexamique ou de l'aprotinine diminue le saignement postopératoire et de façon identique l'exposition transfusionnelle [184].

La prise en charge d'un saignement péri-opératoire inclut non seulement la transfusion de plaquettes, faite à la posologie de $0,5 \text{ à } 0,7 \cdot 10^{11}$ plaquettes pour 7 Kg de poids chez l'adulte, préférentiellement à la fin de la CEC après l'administration de protamine, mais aussi l'aprotinine et la desmopressine qui trouve sa place dans la conférence d'experts en cas de syndrome hémorragique important, en prenant en compte son risque thrombotique [184, 186].

2. Thiénopyridines : ticlopidine et clopidogrel :

La ticlopidine et le clopidogrel inhibent, par l'intermédiaire de leurs métabolites actifs, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en modifiant de façon irréversible l'un des récepteurs plaquettaires de l'ADP.

Le clopidogrel, d'action plus rapide et aux moindres effets secondaires en particulier hématologiques, a progressivement remplacé la ticlopidine. Il est utilisé dans le traitement de l'ischémie coronaire aiguë, en prévention secondaire après infarctus, accident vasculaire cérébral ou artérite, et ses indications s'élargissent peu à peu [187].

Peu de données concernant le risque hémorragique péri-opératoire lié aux thiénoopyridines, elles rapportent une augmentation du saignement en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle [184, 186].

Malgré l'augmentation du risque hémorragique, il semble recommandé de poursuivre le traitement car il existe, comme avec l'aspirine, un risque de rebond d'accident thrombotique lors de la régénération plaquettaire [184, 187]. En cas de pontage aorto-coronaire, dans les suites d'une pose de stent, il est souhaitable de ne pas interrompre le traitement avant l'intervention et de continuer dès les premières heures postopératoires [184].

La correction du temps de saignement par la desmopressine chez une patiente traitée par la ticlopidine a été rapportée [188].

3. Antagonistes des récepteurs GpIIbIIIa :

Trois types d'antagonistes des récepteurs GpIIbIIIa sont disponibles : l'abciximab, le plus ancien est un anticorps monoclonal dirigé contre le complexe glycoprotéique, tandis que l'éptifibatide et tirofiban sont des analogues, l'un peptidique et l'autre non peptidique, du récepteur ; ils entrent en compétition avec le fibrinogène et le facteur Willebrand pour la liaison au récepteur GpIIbIIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

L'administration d'abciximab pendant l'angioplastie coronaire réduit l'incidence d'infarctus de myocarde, de décès et diminue de 50% le recours à la chirurgie cardiaque en urgence. Néanmoins, certains patients ayant reçu ce médicament doivent être opérés en urgence, étant alors exposés à un risque hémorragique. Le risque hémorragique opératoire lié aux anti-GpIIbIIIa reste l'objet de discussions.

Plusieurs publications monocentriques ont rapporté une augmentation des pertes sanguines et des besoins transfusionnels chez les patients opérés de pontage peu de temps après avoir reçu de l'abciximab [189].

La transfusion plaquettaire apparait comme l'antidote à l'administration récente de l'abciximab, les plaquettes sont administrés après l'antagonisation de l'héparine, pour ne pas les soumettre aux effets du circuit de CEC, et issues d'un concentré d'aphérèse pour n'exposer le receveur qu'à un seul donneur. L'abciximab peut être éliminé par hémofiltration lors de la circulation extracorporelle.

Les trois agents diffèrent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques. Si l'abciximab est une molécule de haute affinité à demi-vie plasmatique très courte (30 minutes) mais à durée d'action prolongée sur son récepteur plaquettaire (48h avant agrégation normale), l'eptifibatide et le tirofiban sont quant à eux des molécules de faible affinité, à demi-vie plasmatique longue (100min) mais à plus courte durée d'action sur leurs récepteurs (délai de 8h pour une agrégation normale).

Avec l'émergence de ces nouvelles molécules, la gestion de l'hémostase et de la coagulation est devenue plus complexe, mais en même temps plus adaptée à la variété des situations rencontrées en péri-opératoire de chirurgie cardiaque,

permettant de fournir des réponses spécifiques à des situations particulières. Toutefois, de multiples zones d'ombre persistent, aussi bien dans le choix que dans le monitoring de ces médicaments, et d'autres études sont nécessaires pour les éclaircir et affiner les pratiques.

Partie pratique

I. Introduction / objectifs :

La ré-intervention chirurgicale à cœur ouvert demeure un risque potentiel en raison des complications postopératoire notamment hémorragique. La principale cause de ré-intervention est la dysfonction de prothèse être de plusieurs types. Mais les facteurs prédictifs du mauvais pronostic lors d'une ré-opération restent le retard diagnostic, l'intervention en urgence et l'HTAP.

L'usage systématique des anti-fibrinolytiques réduit les pertes sanguines per- opératoires et postopératoires d'ordre biologique, évite les transfusions sanguines et ses complications.

L'objectif de notre étude est de comparer l'efficacité de l'Aprotinine par rapport à l'Acide tranexamique chez les patients réopérés pour chirurgie valvulaire.

II. Matériels et méthodes

A. Méthodologie de travail :

Une fiche d'exploitation a permis de recueillir des informations relatives aux patients contenues dans les dossiers médicaux.

Le suivi des patients a été fait soit par convocation des patients soit par contact du cardiologue traitant.

Les principaux paramètres relevés étaient ceux concernant la première intervention chirurgicale, les données démographiques du patient lors de la reprise chirurgicale et le motif justifiant la ré-intervention ainsi que les données opératoires.

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant eu une intervention chirurgicale cardiaque ayant nécessité l'ouverture du péricarde selon la définition de l'Euroscore relative à la chirurgie cardiaque réduit : tout geste chirurgical ayant nécessité l'ouverture du péricarde en particuliers les patients ayant bénéficié d'une commissurotomie mitrale à cœur fermé via la thoracotomie antéro-latérale gauche ont été inclus.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients âgés de moins de 18 ans
- Les patients ayant eu une sternotomie pour chirurgie médiastinale sans ouverture du péricarde
- Les patients repris dans les suites immédiates d'une chirurgie à cœur ouvert mais d'un délai inférieur à 1 an.

B. Matériels et méthodes :

Selon une étude rétrospective, 215 patients ont subi entre janvier 1994 et décembre 2012 une chirurgie cardiaque réduit. Ces patients sont divisés en 2 groupes: le groupe Aprotinine (AP n=84) et le groupe Acide tranexamique (AT n=131). Les critères de jugement: le saignement, le changement des paramètres biologiques (hémoglobine, plaquettes, fibrinogène) et le besoin transfusionnel.

1. Préparation à la chirurgie :

La consultation pré-anesthésique permet d'évaluer la cardiopathie et son retentissement ; de chercher les comorbidités et de gérer le traitement médical.

Elle permet également de stratifier le risque opératoire selon l'euro-score. Un bilan est nécessaire, il inclut un ionogramme sanguin avec urée et créatinine, une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase (TP, INR, TCA et

fibrinogène), un bilan hépatique avec transaminases et bilirubines, une sérologie de l'hépatite virale, sérologie syphilitique et VIH, un groupe ABO rhésus et recherche des agglutinines irrégulières (RAI) et une demande de sang. La recherche d'éventuels foyers infectieux est nécessaire au niveau ORL, dentaire, urinaire et gynécologique.

L'intervention chirurgicale nécessite une préparation préalable avec réajustements thérapeutiques. Généralement, on arrête les digitaliques et les diurétiques 24h avant la chirurgie. Les IEC sont remplacés 48h avant par un inhibiteur calcique sauf en cas de dysfonction VG sévère. Les troubles ioniques, surtout les dyskaliémies sont corrigés. Les AVK sont relayés au moins 3jours avant la chirurgie par l'héparine sodique IV ou calcique sous cutanée. Les antidiabétiques oraux sont arrêtés et on a recours à l'insuline en fonction des chiffres de la glycémie capillaire.

La préparation du malade à l'intervention se fait la veille par une douche bétadinée et une prémédication à base d'Hydroxizine (Atarax) à la dose de 100mg en deux prises ou de benzodiazépine. Si nécessaire, il faut réaliser un rasage non traumatique du tronc et des cuisses suivi d'une douche à la Bétadine savonneuse.

2. Installation du malade :

Le patient est installé en décubitus dorsal, billot sous les épaules et patches de défibrillation externe sur les deux côtés du thorax. Le monitoring inclut un scope ECG, une saturation artérielle en O2, une pression artérielle invasive radiale, deux voies veineuses périphériques, une voie veineuse centrale, un sondage vésical, une température rectale et oesophagienne et un monitoring de

l'activité neurologique par Bispectral Index (BIS) ou Near Infra-Red Spectrometry (NIRS).

3. Anesthésie :

Après admission au bloc opératoire, le malade est installé en décubitus dorsale, après prise d'une voie veineuse périphérique, le monitoring se fait par :

- Cardioscopie avec surveillance des dérivations D II – V5 et monitoring automatisé du segment ST,
- Oxymétrie du pouls,
- Capnographie,
- Pression artérielle invasive via l'artère radiale ou fémorale pour surveillance continue de la PA,
- Voie veineuse centrale souvent jugulaire interne droite pour monitoring de la pression veineuse centrale et sert éventuellement à l'administration des drogues vasoactives,
- Monitoring de la diurèse par une SAD,
- Monitoring de température centrale par un thermomètre rectale et oesophagien,
- Monitoring du niveau de l'anesthésie par le bispectral (BIS),
- Antibiotrophylaxie par une céphalosporine 2ème génération + Aminoglycoside (céphalozine 2g IV puis 1 g à la 4ème heure), en cas d'allergie, on donne la vancomycine 15 mg/kg en dose unique,
- L'induction anesthésique est faite par titration utilisant un hypnotique (étomidate 0.25 à 0.4 mg/kg) ou propofol 2.5 mg/kg , un morphinique Fentanyl 3 à 5 µ/kg , un myorelaxant (pancuronium 0.1 mg/kg) ou cisatracurium 0.15 mg/kg .

- Avant l'intubation, on donne la lidocaine 1 à 1.5 mg/kg pour éviter la réaction sympathique lors de la laryngoscopie et l'intubation
- L'entretien de l'anesthésie se fait par une perfusion continue de propofol à la SAP et réinjection de morphiniques à la demande et en fonction des temps opératoires.
- Surveillance horaire de la glycémie et de la gazométrie
- Prévention du saignement par l'usage des antifibrinolytiques (acide tranexamique 15 mg/kg, répartis en deux prises : à l'induction et après protanisation ou par l'apritinine à la dose de 500 000 UIK (unité inhibitrice de kallikréine) donnée en bolus à l'induction anesthésique.
- Prévention de l'ulcère de stress par un IPP
- L'anti coagulation a été faite par l'héparine non fractionnée à raison de 300 UI/kg injectée dans le cathéter de la voie veineuse centrale pour maintenir un TCA (temps de céphaline activé) supérieur ou égale à 400 secondes , mesuré dans la salle opératoire par l'appareil HEMOCRON* (international technique Inc edison).

4. Protocole opératoire :

Le champ opératoire doit inclure, en plus des deux scarpas, la majeure partie de la face antérieure du thorax avec une ligne supérieure au-dessus du creux sus sternal, une ligne inférieure sus-ombilicale et des lignes latérales mamelonnaires ou médio-claviculaires. L'incision sternale reprend la cicatrice initiale mais tout en l'élargissant en haut et en bas pour éviter toute tension pariétale et faciliter la libération du sternum de la gangue fibreuse. Après dissection du creux sus sternal et de la région sous xiphoïdienne, la sternotomie est réalisée à la scie sauteuse et elle doit être prudente et non agressive afin

d'éviter toute plaie du VD, l'OD, la coronaire droite, l'aorte et le tronc veineux innominé (TVI).

La libération du sternum est progressive et prudente ; le chirurgien assistant se sert d'écarteurs à crochets pour soulever légèrement la berge sternale gauche puis droite tout en évitant toute tension excessive qui peut entraîner une laceration du VD qui est potentiellement mortelle. La libération du sternum se fait par bistouri électrique tout en restant collé au sternum et en se dirigeant vers la plèvre pour l'ouvrir. En regard du manubrium sternal, les veines mammaires internes croisent le sternum pour se rendre au TVI, d'où le risque de lésion lors de l'ouverture des plèvres. Cette ouverture pleurale a l'avantage de libérer le plus rapidement possible le sternum afin de mettre un écarteur sternal en toute sécurité, de défibriller le coeur en cas de fibrillation ventriculaire qui peut être induite par la manipulation du coeur par le bistouri électrique et par la même occasion réaliser un massage cardiaque interne salvateur en plus de l'évacuation d'éventuels épanchements pleuraux. L'écarteur sternal est mis en place et le thorax est écarté progressivement en gardant une attention particulière au risque de rupture du TVI en cas de dissection insuffisante.

La dissection et la libération des adhérences cardio-péricardiques est prudente et réalisée au bistouri électrique et au besoin au ciseau à pointe non traumatique. Elle débute d'abord par les sites de canulation et en 1er l'aorte ascendante qui est libérée du TVI et de la veine cave supérieure.

La dissection doit être prolongée vers la veine pulmonaire supérieure droite, site d'insertion du cathéter de décharge VG. Parfois, quand la dissection s'annonce laborieuse elle peut être continuée en extra-péricardique. La dissection finie, le péricarde est suspendu à l'écarteur par des fils tracteurs.

Il est plus prudent d'effectuer le contrôle des veines caves sous CEC. Cette dernière est installée après héparinisation générale à la dose de 300UI/Kg avec un contrôle du temps de coagulation activée (TCA) qui doit être supérieur à 400 secondes. La canulation aortique est classique et standard, alors que la canulation veineuse doit prendre en considération de réserver assez d'espace pour l'atriotomie. La CEC est complétée par une décharge VG à travers la veine pulmonaire supérieure droite et qui ne doit dépasser l'atrium gauche au risque de léser la prothèse mitrale.

La CEC est conduite le plus souvent en hémodilution partielle et hypothermie modérée à 32°C. Au départ de la CEC, il est possible que le retour veineux soit si important qu'il faut disposer de poches pour recevoir la quantité du sang qui déborde le réservoir. La CEC est conduite à un débit de 2-2,5l/min/m² de surface corporelle et une pression artérielle moyenne de 55-65mmHg. L'ultrafiltration permet de contrôler le niveau de volémie per et surtout post-opératoire.

L'espace aorto-pulmonaire n'est pas obligatoirement disséqué pour préparer le clampage aortique. La CEC est démarrée, le coeur vidé, l'aorte est clampée puis la cardioplégie cristalloïde froide à 4°C est injectée dans la racine aortique, ou directement dans les ostias coronaires selon le geste à réaliser. La protection myocardique est complétée par la réfrigération péricardique par dépôt de la glace pilée sur une compresse humide déposée sur le myocarde.

Ensuite le protocole opératoire sera conduit selon le type de chirurgie réalisée ; à la fin du geste chirurgical, L'aorte est déclampée et le cœur défibrillé spontanément ou par choc électrique. L'hémostase vérifiée et après réchauffement, au fur et à mesure que le cœur assure une efficacité

hémodynamique, la CEC est arrêtée progressivement. Dans le cas contraire, une assistance par inotropes positives est requise. Les canules sont enlevées et la protamine est injectée après vérification de l'hémostase. A état hémodynamique stable, contractilité cardiaque satisfaisante et parfaite hémostase, le sternum est fermé par des fils d'acier sur quatre drains thoraciques dont deux pleuraux bien placés dans les culs-de-sac costo-phréniques et deux électrodes épicaudiques passées toutes directement dans le myocarde.

5. La gestion postopératoire :

Le patient est ensuite transféré sous monitoring du scope ECG, de la SaO₂ et de la pression artérielle vers la réanimation où il sera surveillé sous monitoring invasif. A état hémodynamique, respiratoire et neurologique stable, en absence de saignement et après réveil total, le patient est extubé. Les drains thoraciques en absence de saignement sont enlevés après 48h, les électrodes épicaudiques à J+5 en absence de bradycardie, de troubles du rythme ou de conduction.

6. Définitions :

- La mortalité hospitalière : tout décès survenu dans les 30 jours suivant la chirurgie
- La morbidité : est définie comme toute défaillance hémodynamique, respiratoire, rénale, hépatique ; ou hématologique infectieuse, neurologique ayant rendue les suites opératoires difficiles.
- Bas débit cardiaque: est retenue lorsque l'index cardiaque réservé par SWAN-GANZ et $<2.5 \text{ L/MIN/M}^2$ ou en cas de signes cliniques patients d'état de choc avec usage de fortes doses de catécholamines.

- Ventilation prolongée : délai de ventilation mécanique >48 H ou en cas de nécessité de ré-intubation.
- La durée de l'intervention chirurgicale est comptée de l'incision cutanée jusqu'à la fermeture du thorax.
- La présence au bloc opératoire est comptée depuis l'entrée du malade au bloc opératoire jusqu'à sa sortie.

III. Analyse statique :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide d'un logiciel S PSS statistical package for the social sciences 19.5 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Les variables continues étaient exprimées en moyenne et écart-type ou médiane en cas d'asymétrie de la variable. Les données qualitatives étaient exprimées en valeur absolue et (ou) en pourcentage.

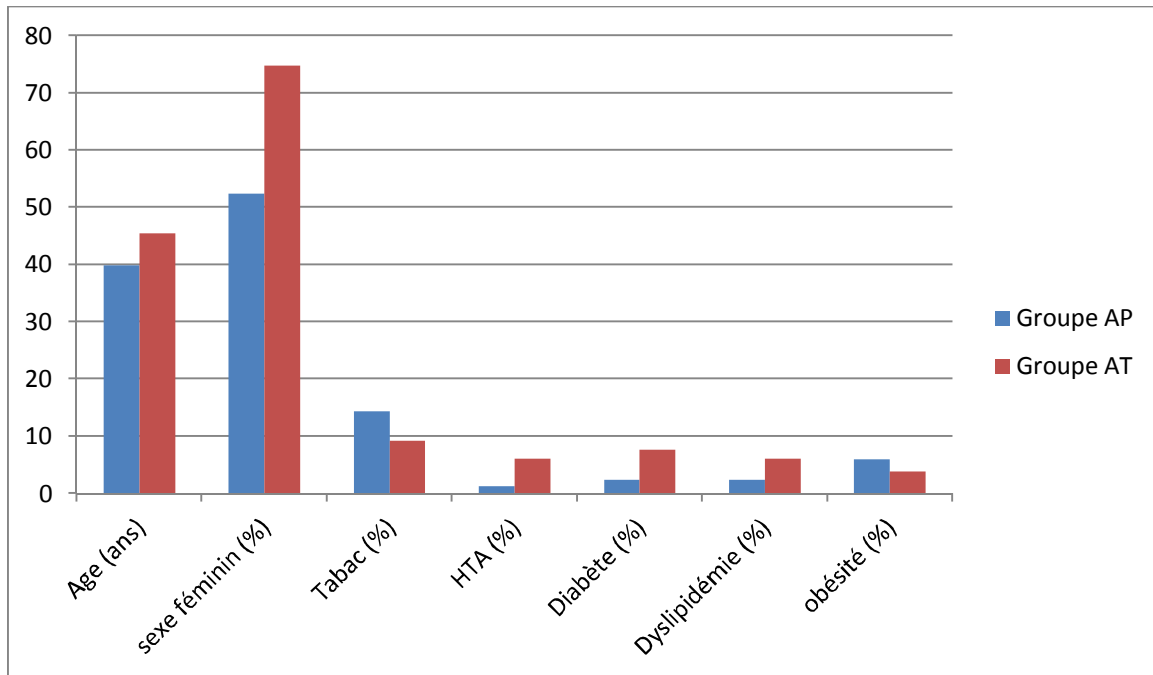
IV. Résultat :

Les caractéristiques cliniques des patients des 2 groupes sont résumées dans le tableau 1.

L'analyse du profil clinique des 2 groupes montre que les patients du groupe AT sont plus âgés que ceux ayant reçu de l'aprotinine ($45,5 \pm 10,6$ vs $39,8 \pm 9,2$ ans, $p=0,0001$).

De même, le sexe féminin est majoritaire dans le groupe AT (74,8% vs 52,3% $p=0,001$).

Les facteurs de risque cardiovasculaires sont rapportés dans des proportions rapprochées et sans différence statistiquement significative dans les 2 groupes.



Graphique N° 1 : Comparaison des facteurs de risque cardiovasculaires des deux groupes.

Les 2 groupes sont également comparables quant à la prévalence des comorbidités associées.

Cependant, on note que les patients ayant reçu l'AT étaient plus symptomatiques que ceux ayant reçu l'AP (dyspnée classe III-IV NYHA : AT : 61,1% vs 53,3% $p=0,045$). Ceci est expliqué par le retard de ré-opération dans le groupe AT. En effet le délai moyen séparant la première intervention avec la deuxième est relativement long chez les patients du groupe AT ($14,5 \pm 5,9$ ans vs $12 \pm 5,7$ ans, $p=0,009$).

Tableau N° 1 : caractéristiques et cliniques des deux groupes

Variables	Groupe AP N=84	Groupe AT N=131	P valeurs
Age moyen / an	39,86±9,253	45,50±10,645	<0,0001
Sexe Féminin (%)	52,38	74,80	0,001
Tabac (%)	14,28	9,16	0,244
HTA (%)	1,19	6,10	0,094
Diabète (%)	2,38	7,63	0,133
Dyslipidémie (%)	2,38	6,10	0,323
Obésité (%)	5,95	3,81	0,790
Ulcère gastrique (%)	3,57	4,58	1,000
Dysthyroidies (%)	4,76	2,29	0,436
Nombre de FRCV	0,27±0,523	0,41±0,723	0,108
NYHA III – IV (%)	53,57	61,17	0,045
IMC kg/m2	23,53±3,4313	24,34±3,7728	0,114
RCT moyen	0,58±0,0758	0,588±0,0473	0,424
Rythme(ACFA) (%)	66,66	70,22	0,582
Anémie (%)	23,8	36,5	0,089
AVC préopératoire (%)	4,76	7,63	0,405
Artériopathie périphérique(%)	1,19	1,52	1,000
BPCO (%)	4,76	5,34	1,000
FE basse (%)	5,95	6,10	0,963
IR (%)	4,76	4,58	1,000
Euroscor	5,17±2,836	6,07±3,018	0,030
Délai 1^{ère} et 2^{ème} op (ans)	12±5,7	14,5±7,9	0,009

Les deux groupes sont semblables pour les données écho-cardiographiques en terme de dimensions des cavités cardiaques et fonction ventriculaire gauche, HTAP.

Tableau N°2 : Données de l'échographie trans-thoracique dans les deux groupes

Variables	GROUPE AP N=84	GROUPE AT N=131	P Valeur
OG en (mm)	56,31 ± 12,585	54,34 ± 10,614	0,262
DTS VG en (mm)	36,82 ± 9,699	34,61 ± 8,493	0,110
DTD VG en (mm)	54,42 ± 10,015	51,56 ± 9,408	0,051
FR %	31,69	31,17	0,613
FE %	59,75	59,54	0,885
PAPS /mm Hg	84,63 ± 22,295	51,47 ± 17,916	0,371

L'analyse des paramètres biologiques montre que la prévalence de l'anémie est élevée dans le groupe AT (36,5% vs 23,8%, $p=0,089$) sans différence statistique significative. Cependant le taux d'hémoglobine est plus bas chez les patients ayant été traités par l'AT lorsqu'on le compare à celui des patients ayant reçu l'AP ($13,7 \pm 2,2$ g/dl vs $12,4 \pm 1,8$ g/dl, $p=0,001$). Inversement, le taux moyen du fibrinogène du groupe AP est statistiquement inférieur à celui du groupe AT ($3,44 \pm 0,95$ vs $4,59 \pm 1,29$, $p=0,001$). Les autres paramètres biologiques mesurés sont comparables entre les 2 groupes.

Les principales causes de ré-opération à cœur ouvert sont la resténose mitrale aussi bien après une commissurotomie mitrale à cœur fermé ou à cœur ouvert. De même que la resténose mitrale associée à une autre valvulopathie (aortique ou tricuspide) constitue la 3^{ème} cause de ré-intervention après la dysfonction de prothèse valvulaire.

L'apparition d'une nouvelle, témoin de l'évolution de la maladie rhumatismale sur une autre valvulopathie comme raison justifiant la reprise chirurgicale semble un peu plus fréquente dans le groupe AT (16,8% vs 5,9%).

Les causes de ré-opération sont résumées dans tableau 3.

Tableau N° 3 : causes de ré-opération.

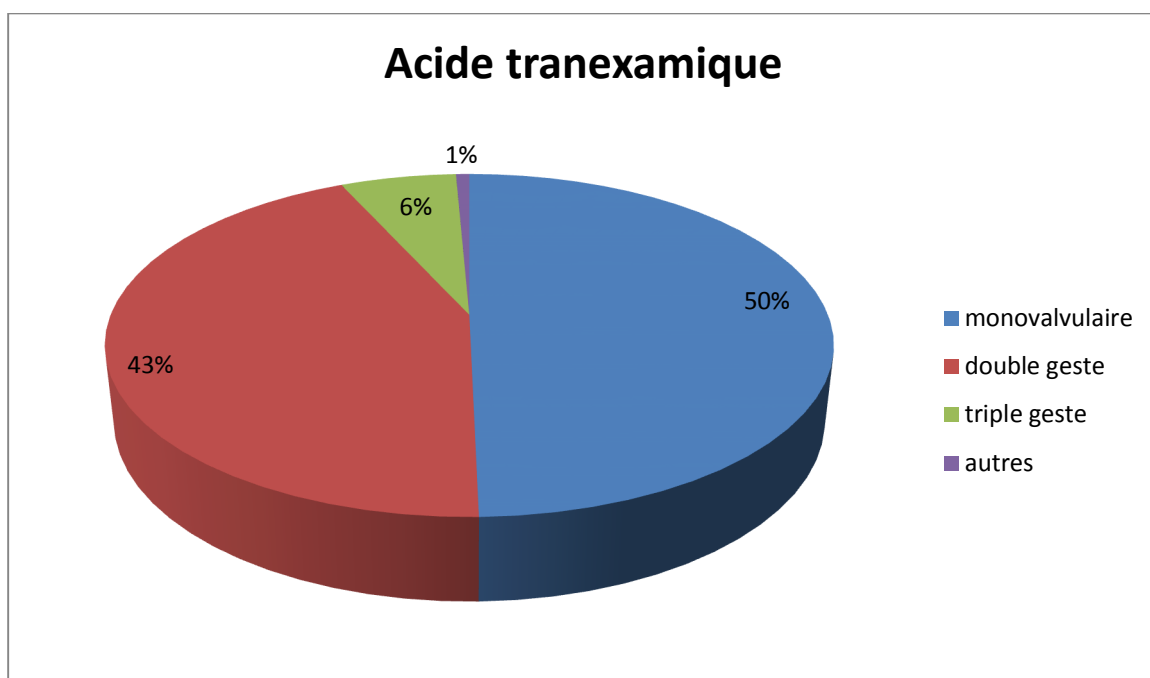
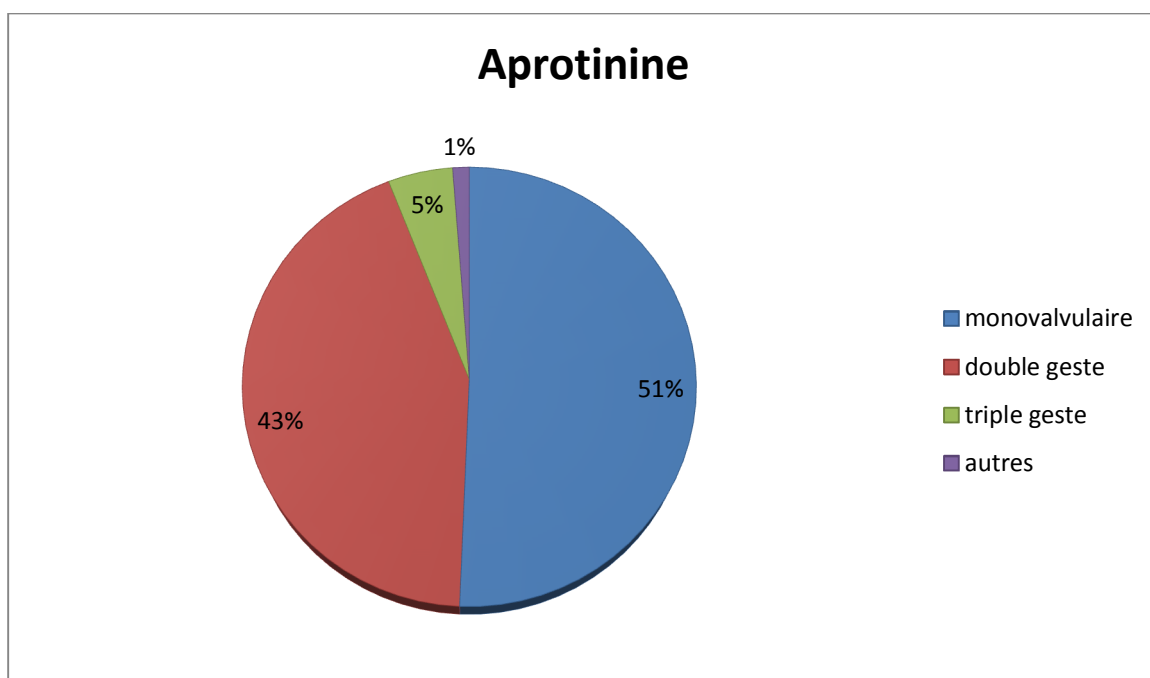
Cause de rédux	Aprotinine (n=84)	Acide tranexamique (n=131)
Dysfonction de prothèse	17 (20,2%)	26 (19,8%)
CCF	34 (40,5%)	35 (26,7%)
CCO	6 (7,1%)	14 (10,7%)
Plastie mitrale	3 (3,5%)	2 (1,5%)
Restenose mitrale + nouvelle valvulopathie	16 (19%)	25 (19,1%)
Redo tricuspide	1 (1,2%)	6 (4,5%)
Nouvelle valvulopathie	5 (5,9%)	22 (16,8%)

Le traitement chirurgical : les principaux gestes opératoires sont résumés dans le tableau n° 4.

Concernant les gestes réalisés et en comparant les 2 groupes, on constate que la chirurgie monovalvulaire (plastie, commissurotomie, remplacement valvulaire) a été réalisée dans les mêmes proportions dans les 2 groupes, de même que la chirurgie sur deux valves et la chirurgie polyvalvulaire.

Tableau N° 4 : les principaux gestes opératoires.

Type de chirurgie	Aprotinine (n=84)	Acide tranexamique (n=131)
monovalvulaire	42 (50%)	65 (49,6%)
Double geste	36 (42,8%)	57 (43,5%)
Triple geste	4 (4,7%)	8 (6,1%)
Autres	1 (1,2%)	1 (0,7%)



Graphique N° 2 : type de chirurgie.

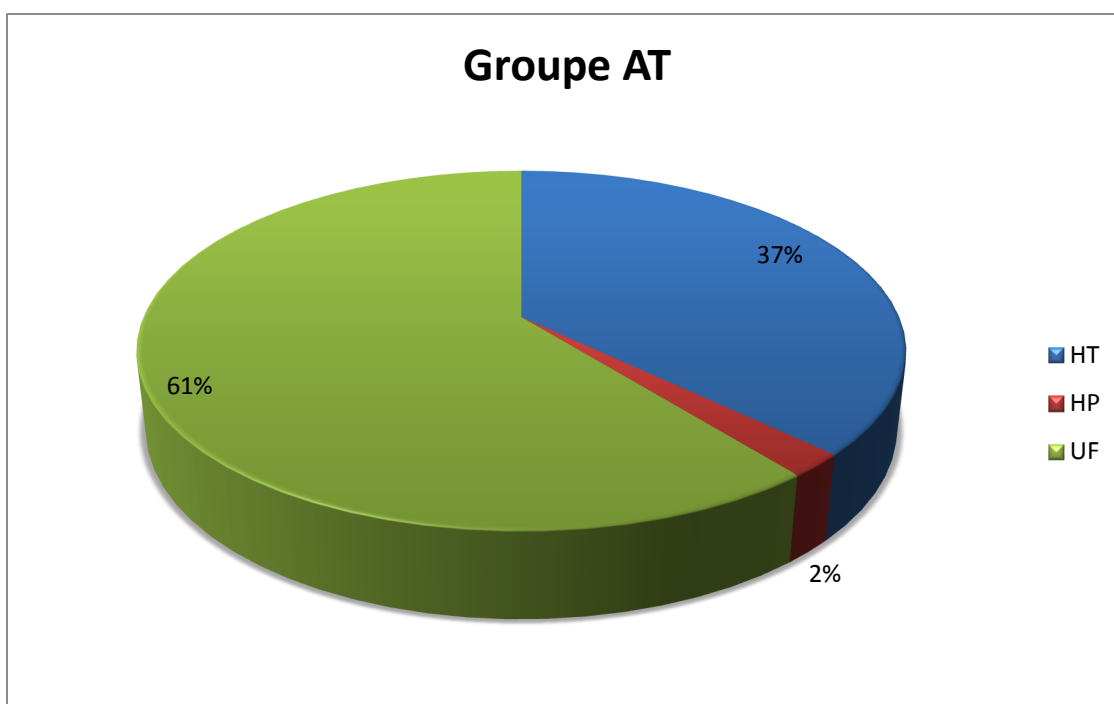
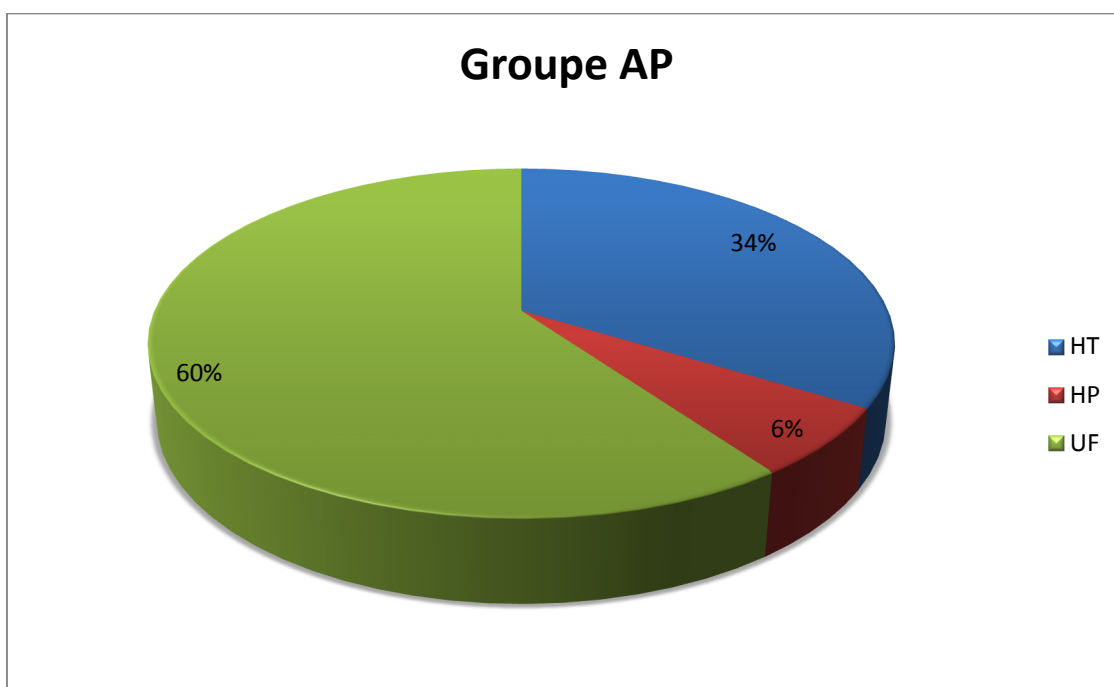
Les résultats opératoires : les résultats sont résumés dans le tableau n°6

Les deux groupes sont comparables en terme de proportions des patients opérés en urgence (AP=2,38% vs AT=6,87%, p=0,2).

La circulation extracorporelle a été conduite en hémodilution totale plus dans le groupe AT (85,6%) que dans le groupe AP (79%). Inversement l'hémodilution partielle et l'ultrafiltration a été effectuée d'avantage dans le groupe AP.

Tableau N°5 : type de CEC.

Type de CEC	Groupe AP (n=84)	Groupe AT (n=131)
Hémodilution totale (HT)	79,0%	85,6%
Hémodilution partielle (HP)	14,8%	4,8%
Ultrafiltration (UF)	6,2%	9,6%



Graphique N° 3 : type de CEC.

Lorsqu'on compare les durées moyennes des différentes procédures (circulation extracorporelle, clampage aortique, durée passée au bloc opératoire, ventilation mécanique, séjour en réanimation) on remarque qu'elles sont plus longues dans le groupe ayant reçu l'AT.

Les suites opératoires montrent que les patients du groupe AT présentent plus de bas débit cardiaque postopératoire que ceux du groupe AP (AT : 18,3% vs AP : 9,52%, $p=0,07$). Ceci explique l'usage fréquent des drogues vasoactives dans ce groupe (AT : 29,7% vs AP : 9,9%, $p=0,0001$).

Les principales complications postopératoires sont rapportées dans les proportions hétérogènes sans différence statistique significative.

On note une tendance à l'insuffisance rénale postopératoire dans le groupe AT 12,9% vs 5,9% dans le groupe AP, de même que le risque d'infection postopératoire.

Les pertes sanguines + transfusion :

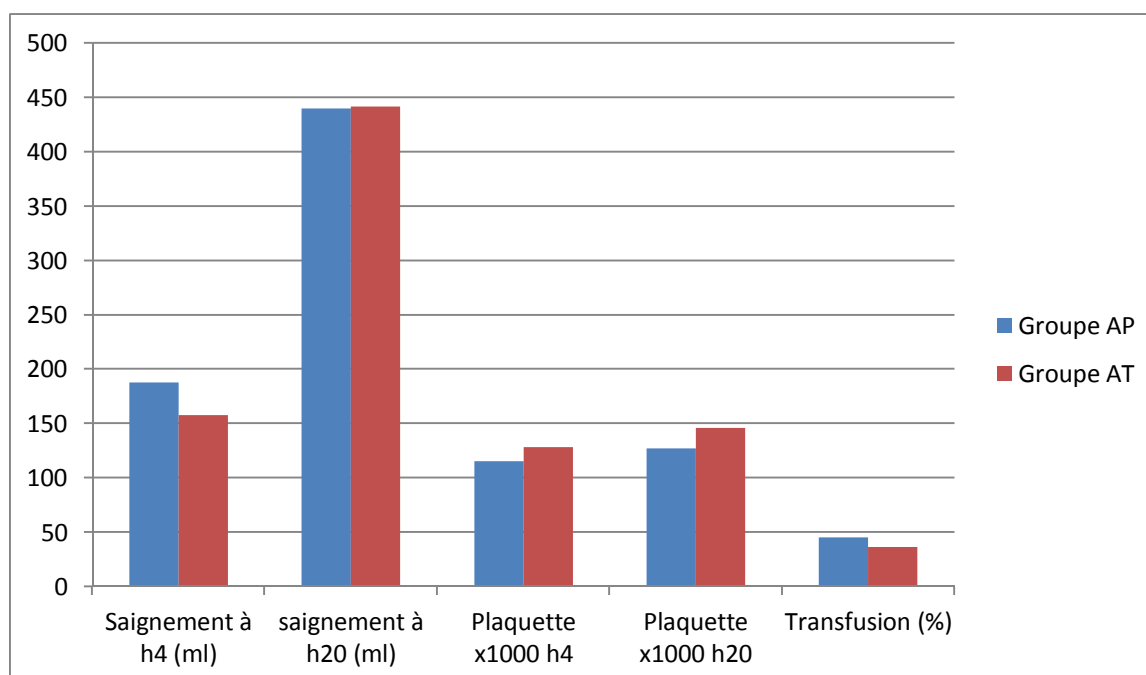
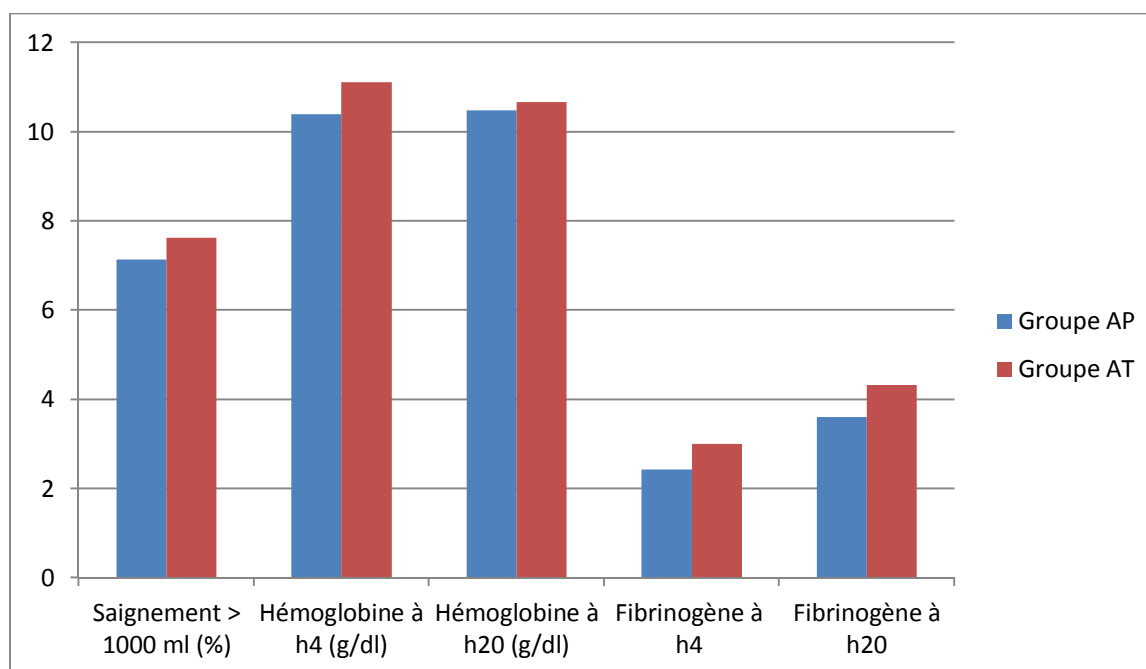
Les pertes sanguines quantifiées à la 4^{ème} heure postopératoire et à la 20^{ème} heure sont comparables entre les deux groupes de même que la prévalence des patients ayant perdu > 1000 ml/24h était parfaitement similaire dans les deux groupes (7,14% vs 7,63%, $p=1$). Mais on note une différence statistique significative entre les deux groupes concernant le taux d'hémoglobine, taux de plaquettes et le taux du fibrinogène à la 4^{ème} heure.

En effet les taux moyens sont plus bas dans le groupe AP, comparé au groupe au groupe AT, $p=0,004$, $p=0,06$, $p=0,0001$ respectivement. Cette différence ne persiste pas pour le taux d'hémoglobine à la 20^{ème} heure postopératoire ($p=0,38$). Lorsqu'on analyse l'évolution des paramètres

biologiques on constate qu'il y'a une nette élévation des taux moyens de l'hémoglobine, des plaquettes et du fibrinogène entre la 4^{ème} heure et la 20^{ème} heure postopératoire mais toujours plus en faveur de l'AT.

Le recours à la transfusion des produits sanguins (culot globulaires, plasma frais congelé, plaquettes) sont plus fréquent chez les patients ayant reçu de l'aprotinine mais sans atteindre un niveau statistiquement significatif (AP : 45,2% vs AT : 36,6%, $p=0,3$).

Le taux de mortalité à 30 jours est un peu plus élevé chez les patients du groupe AT (13,7% vs 8,3%, $p=0,22$). Ceci est en parfaite corrélation avec la prévalence élevée du BDC (18,3% vs 9,5%, $p=0,07$) et de la défaillance multiviscérale (10,8% vs 7,1%, $p=0,32$).



Graphique N° 4 : comparaison du saignement, de la transfusion et des paramètres biologiques postopératoires.

Comparaison de l'aprotinine et l'acide tranexamique dans la chirurgie cardiaque rédux.

Tableau N°6 : Données opératoires et postopératoires dans les deux groupes

Variables	Groupe AP Aprotinine(84)	Groupe AT Exacyl (131)	P VALEUR
Urgence (%)	02,38	06,87	0,208
Durée de CEC/min	86,80±31,362	126,43±49,934	<0,0001
Durée de clampage Aortique/min	57,74±23,547	84,40±40,719	<0,0001
Durée d'intervention /min	201,42±52,555	241,97±70,076	<0,0001
Durée au BLOC/min	308,26±67,592	347,81±77,039	<0,0001
Durée de ventilation artificielle/heures	20,75±12,5	31,55±8	0,005
Séjour en en réanimation / heures	41,35±24	82,94±48	<0,0001
Séjour postopératoire / jours	13,86±13,821	14,06±6,935	0,910
Support inotrope/%	9,92	29,77	<0,0001
BCIA/%	0	02,29	0,283
Bas débit cardiaque /%	09,52	18,32	0,077
Reprise /%	03,57	06,10	0,534
IDM post op /%	0	0,76	1,000
Infection /%	08,33	15,26	0,129
Dialyse /%	02,38	03,05	1,000
Insuffisance rénale /%	05,95	12,97	0,094
Saignement (%) > 1000ml/24h	07,14	07,63	0,894
Saignement (h4, ml)	187,72±177,733	157,56±111,337	0,182
Saignement (h20, ml)	440,06±372,092	442,02±608,241	0,978
Hémoglobine h4 (g/dl)	10,3962±1,48179	11,1054±1,81162	0,004
Hémoglobine h20 (g/dl)	10,4861±1,56678	10,6776±1,3687	0,386
Plaquette à h4 (x10 ³)	115,22±45,854	128,38±49,552	0,067
Plaquette à h20 (x10 ³)	127,42±46,033	146,29±49,602	0,009
Fibrinogène à h4	2,4322±0,72063	3,0149±1,1227	<0,0001
Fibrinogène à h20	3,6117±0,9597	4,3364±1,0508	<0,0001
Transfusion /%	45,23	36,64	0,302
PGR	01,32±1,832	1,28±2,146	0,898
PFC	1,17±2,107	0,64±1,548	0,055
Culot plaquettaire	0,37±1,703	0,36±1,952	0,977
AVC post op /%	01,19	01,52	1,000
Trouble du rythme(%)	05,95	04,58	0,755
VA≥48 heures(%)	04,76	13,74	0,034
Complication digestives(%)	0	00,76	1,000
Défaillance multi-viscérale/%	07,14	10,68	0,328
Décès ≤30 jours /%	08,33	13,74	0,228

V. Discussion

Les ré-interventions en chirurgie cardiaque ou la chirurgie cardiaque rédux demeurent un défi permanent pour les chirurgiens cardiaques car elles sont souvent accompagnées d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité péri et postopératoire.

Les patients référés pour une chirurgie cardiaque rédux sont logiquement plus âgés par rapport à la première intervention. Dans notre série le délai moyen séparant la 1^{ère} et la 2^{ème} opération est de $13,6 \pm 7,27$ ans, ce retard ou ce vieillissement du patient fait que les comorbidités apparaissent avec le temps et deviennent plus marquées : rénal, respiratoire, cérébral.

Presque dans tous les scores prédictifs de mortalité utilisés en pratique médicale courante figure la ré-intervention comme facteur de risque. Dans notre contexte (pays en voie de développement) en raison de manque de moyens de prise en charge lié au niveau socio-économique bas, l'indication opératoire est souvent retardée en particulier en chirurgie valvulaire ce qui contribue d'après certaines études à augmenter le risque opératoire [190, 191].

Les adhérences péricardiques, la détérioration de la fonction myocardique, l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l'évolution de la maladie causale rendent ces interventions plus complexes.

Le risque hémorragique (saignement postopératoire nécessitant une reprise chirurgicale pour hémostase) après une première chirurgie cardiaque sous CEC est de 2,2% à 4,2% [192, 193].

La reprise chirurgicale pour faire l'hémostase augmente le risque de mortalité hospitalière 2 à 6 fois [192, 194, 195].

Le risque hémorragique nécessitant une reprise chirurgicale pour hémostase en cas de chirurgie cardiaque réduit est évalué entre 2 à 6% d'après certaines études [196, 197]. Le saignement per et postopératoire peut être d'origine chirurgicale (lésionnel) ou secondaire à des troubles de l'hémostase et de la coagulation liés à la CEC.

Les ré-interventions chirurgicales à cœur ouvert sont réputées être hémorragiques à cause des dissections tissulaires larges, de l'héparinisation massive, de la durée longue de la circulation extracorporelle et de l'exacerbation de la réaction inflammatoire. Il en résulte une consommation accrue des produits sanguins allogénés (PSA) [198,199].

L'objectif recherché par l'usage prophylactique des anti-fibrinolytiques dans la chirurgie cardiaque est la réduction de la morbidité et de la mortalité qui sont accrues par le saignement excessif [200, 201].

La réaction inflammatoire systémique liée au contact du sang avec des surfaces non endothélialisées déclenche une fibrinolyse qui est essentiellement incriminée dans les anomalies de l'hémostase et de la coagulation [198,202]. Cette fibrinolyse entretient le saignement pendant et après la CEC [199,203]. L'usage prophylactique des antifibrinolytiques réduits les pertes sanguines per-opératoires et postopératoires et diminue le besoin transfusionnel [203, 204].

La dysfonction plaquettaire est au premier plan de ces désordres physiopathologiques induits par la circulation extracorporelle [200, 201, 205]. Les plaquettes sont activées par la plasmine et la thrombine qui entraînent des lésions de membrane dont la plus connue est l'hydrolyse des récepteurs spécifiques *G1b*[205, 207]. Cette activation plaquettaire massive contribue en grande partie aux effets délétères de la circulation extracorporelle. La

conséquence de ce phénomène est une diatèse hémorragique qui peut perdurer plusieurs heures après la circulation extracorporelle [201].

L'aprotinine est un peptide naturel non spécifique dérivé du poumon de bœuf. C'est une serine protéase inhibitrice dont l'effet hémostatique est connu en chirurgie cardiaque. L'étiologie exacte du saignement post-circulation extracorporelle n'est pas clairement connue. Il semble qu'une fibrinolyse massive en rapport avec dysfonction plaquettaire et une activation de la cascade de la coagulation soit responsable [208, 209]. L'acide tranexamique est un inhibiteur compétitif puissant de la lysine. L'effet hémostatique résulte du blocage réversible des sites de liaison de la lysine sur les récepteurs du plasminogène, de la plasmine et de la fibrine et par conséquent, il entraîne une inhibition précoce de la fibrinolyse. Contrairement à l'aprotinine, il n'expose pas au risque anaphylactique [201, 210].

Les résultats de notre étude montrent que les deux anti-fibrinolytiques sont efficaces en termes de réduction des pertes sanguines à la 4^{ème} heure et à la 20^{ème} heure. La moyenne du saignement total dans le groupe chez qui on a administré l'aprotinine est 440 ml à la 20^{ème} heure ceci est semblable à ce qui est rapporté par d'autres études une moyenne de 415 ml [210,211].

Le bilan biologique montre que les plaquettes sont protégées de manière égale entre les deux groupes durant les premières heures post-circulation extracorporelle, alors qu'il y'a une différence statistiquement significative à la vingtième heure postopératoire. En effet, l'acide tranexamique paraît supérieur en terme de protection des plaquettes ($p=0,009$). Ces résultats sont discordants par rapport aux études menés par Paul DM et al, Menichetti A et al et Misfeld M et al. [206, 210, 112].

Le taux de fibrinogène est différent entre les deux groupes et témoigne d'une supériorité de l'acide tranexamique ($p < 0,0001$). Bien que les résultats de notre étude soient en faveur de l'acide tranexamique, il est difficile de tirer des conclusions hâtives quant à la supériorité de l'AT par rapport à l'AP.

La mortalité hospitalière est un peu plus élevée dans le groupe AT ceci est lié plus aux complications hémodynamiques (BDC+DMV) qu'aux effets de l'AT Husebye et al [213] ont rapporté un taux de mortalité globale de 14% en cas de reprise pour dégénérescence de bio-prothèse. Le taux de mortalité globale dans notre série est de 11,9% et lorsqu'on sépare les deux groupes : mortalité opératoire était de 8,3% dans le groupe AP et 13,7% dans le groupe AT. Ces résultats sont en parfaite concordance avec la littérature.

L'étiologie du saignement post-CEC est une fibrinolyse massive en rapport avec une dysfonction plaquettaire et une activation de la cascade de la coagulation [203].

Le choix d'un anti-fibrinolytique dépend des avantages et des inconvénients de chacun. Divers travaux ont comparé l'acide tranexamique aux différentes doses d'aprotinine avec des résultats discordants [214]. La majorité des équipes a une préférence pour l'aprotinine et prétend qu'elle est supérieure à l'acide tranexamique. L'aprotinine est une serine protéase naturelle qui a un effet dose-dépendant [203].

Le risque allergique est important pendant les trois premiers mois du premier contact et une réexposition dans les six mois suivants est déconseillée. Le prick-test ou l'intradermoréaction (IDR) de dépistage, de même que l'administration d'une dose test peuvent être eux-mêmes à l'origine de défaillances circulatoires graves ou au contraire des réponses faussement

négatives [215]. Actuellement on n'a plus recours à ce test depuis le retrait de l'aprotinine du marché. L'acide tranexamique a prouvé également son efficacité dans la chirurgie cardiaque réduit [199,216]. Dans la littérature médicale, de nombreux schémas posologiques ont été proposés, mais actuellement des doses variant entre 10 et 20 mg/kg suffisent pour obtenir l'effet thérapeutique.

Contrairement à l'aprotinine, l'acide tranexamique n'expose pas aux accidents allergiques et les événements thrombotiques sont rares [217]. Koo et al rapportent un cas d'insuffisance rénale aiguë par nécrose corticale secondaire à une thrombose glomérulaire chez un patient traité par l'acide tranexamique [218]. En revanche, certaines études montrent une supériorité de l'aprotinine dans la réduction des pertes sanguines en cas de ré-interventions à cœur ouvert chez les patients traités par les anti-agrégants plaquettaires [219], alors que Brown et al ne trouvent pas de différence significative entre les deux molécules en cas de chirurgie à risque [220]. Hardy et al, dans une étude rétrospective, ont établi une classification du risque en chirurgie cardiaque basée essentiellement sur les besoins en produits sanguins allogénés. La chirurgie combinée (pontage coronaire et remplacement valvulaire) et les ré-opérations valvulaires figurent comme des interventions à haut risque hémorragique alors que les ré-interventions pour pontage coronaire sont classées à risque modéré [199]. Nos patients sont classés haut risque car l'étude porte sur la chirurgie valvulaire.

Limites de l'étude :

- Il s'agit d'une étude rétrospective qui souffre des insuffisances statistiques notamment en terme de puissance statistique.
- La comparaison des résultats de notre étude par rapport à la littérature est difficile en raison de l'hétérogénéité des 2 groupes.

- Les causes de ré-intervention chirurgicale sont presque rapportées dans la même proportion dans les 2 groupes mais il est difficile de comparer les endocardites infectieuses sur prothèses en raison de faible effectif.
- La supériorité d'une molécule par rapport à une autre relève toujours des essais prospectifs randomisés et des conclusions hâtives à partir de notre étude doivent être évitées.



Conclusion

En terme de réduction des pertes sanguines et de besoin transfusionnel, notre étude montre que les 2 molécules (Aprotinine à faible dose et l'acide tranexamique) sont efficaces avec un léger avantage pour l'acide tranexamique.

En raison du retrait de l'aprotinine du marché et par des raisons économiques l'acide tranexamique reste notre choix comme agent antifibrinolytique en cas de chirurgie cardiaque réduit.



Résumés

Résumé

Titre : Comparaison de l'aprotinine et l'acide tranexamique dans la chirurgie cardiaque réduit.

Auteur : Er-rabhi Iliass

Mots clés : chirurgie réduit, saignement, circulation extracorporelle.

Objectif: Nous visons dans cette étude rétrospective la comparaisons de l'effet de l'acide tranexamique par rapport au faibles doses d'aprotinine en terme de réduction du saignement en chirurgie cardiaque réduit.

Patients et méthodes: 215 patients ont subi entre janvier 1994 et décembre 2012 une chirurgie cardiaque réduit. Ces patients sont divisés en 2 groupes: le groupe Aprotinine (AP n=84) et le groupe Acide tranexamique (AT n=131). Les critères de jugement: le saignement, le changement des paramètres biologiques (hémoglobine, plaquettes, fibrinogène) et le besoin transfusionnel.

Résultats : les paramètres cliniques et échocardiographiques sont similaires sauf l'âge. Les patients du groupe AT sont plus âgés ($p=0,0001$). La durée de la circulation extracorporelle et du clampage aortique sont plus longue chez le groupe AT ($p=0,0001$, $0,0001$) respectivement. Il n'existe pas de différence entre les 2 groupes en terme de pertes sanguines et de besoins transfusionnel. Cependant le groupe AT paraît avantageux lorsqu'on compare le taux d'hémoglobine ($p=0,004$) et le taux du fibrinogène ($p=0,0001$) à la 4^{ème} heure. Cette différence apparaît aussi à la 20^{ème} heure pour le taux des plaquettes ($p=0,009$) et le taux du fibrinogène ($0,0001$). Le groupe AT présente plus de bas débit cardiaque ($p=0,07$). Le taux de mortalité à 30 jours est similaire chez les 2 groupes ($0,22$).

Conclusion : l'AT et l'AP sont efficaces en terme de réduction du saignement et de la transfusion en chirurgie cardiaque réduit. Mais on a besoin d'études randomisées et contrôlées pour prouver la supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.

Abstract

Title: Comparison of aprotinin and tranexamic acid in repeat cardiac surgery.

Author: Er-rabhi Iliass.

Keywords: repeat cardiac surgery, bleeding, cardiopulmonary bypass.

Purpose: we aim to compare in this retrospective study the effect of tranexamic acid with low dose of aprotinin on blood loss and transfusion in repeat cardiac surgery.

Patients and methods: Between January 1994 and December 2012, 215 adults patients underwent redo cardiac surgery. Those patients were divided into two groups: the aprotinin group (AP n=84) and the tranexamic acid group (TA n=131). Criteria for assessment the effect included: blood loss, change of biological parameters (hemoglobin, platelet, and fibrinogen) and need for transfusion.

Results: The patients are similar for most clinical and echocardiographic data except for age. Those with TA are older ($p=0,0001$). CPB time, cross clamp time are longer in patients with TA ($p=0,0001$, $p=0,0001$) respectively. There is no difference between groups in term of blood loss and need for transfusion. But TA seems advantageous when we compare level of hemoglobin at 4th hour ($p=0,004$), fibrinogen ($p=0,0001$). The same difference is showed at 20th hour for platelet ($p=0,009$) and fibrinogen ($p=0,0001$). Low cardiac output is quite prevalent in TA group ($p=0,07$). There is no difference of 30 days mortality ($p=0,22$).

Conclusion: Both TA and AP reduce bleeding and transfusion in patients undergoing repeat cardiac surgery. But, we need the randomized and controlled study to confirm the superiority between those drugs.

ملخص

العنوان : مقارنة بين أبروتينين وحمض الترانيكساميك في إعادة جراحة القلب

المؤلف : إلياس الرابعي

الكلمات الأساسية: إعادة جراحة القلب، نزيف، المجازة القلبية الرئوية.

الهدف: نهدف من خلال هذه الدراسة الرجعية إلى مقارنة تأثير حمض الترانيكساميك مع جرعة منخفضة من الأبروتينين على فقدان الدم ونقله في إعادة جراحة القلب.

الأدوات و الطرق: خلال الفترة ما بين يناير 1994 وديجنبر 2012، خضع 215 مريضاً بالغاً لإعادة جراحة القلب. وتم تقسيم هؤلاء المرضى إلى مجموعتين: مجموعة الأبروتينين (AP) (n=84) ومجموعة حمض الترانيكساميك (TA n=131). وقد شملت معايير تقييم التأثير: فقدان الدم، تغير المكونات البيولوجية (الهيموغلوبين، صفائح الدم والفيبرينوجين) والحاجة إلى نقل الدم.

النتائج: تبين النتائج تطابق المرضى في معظم البيانات السريرية والمتعلقة بتخطيط صدى القلب باستثناء العمر، فمرضى المجموعة TA هم من كبار السن ($p=0,0001$). كما أن زمن المجازة القلبية الرئوية وزمن لقط الأبهر هما أطول عند مرضى المجموعة TA على التوالي ($p=0,0001, p=0,0001$). فيما يخص معايير فقدان الدم والحاجة إلى نقل الدم ليس هناك أي اختلاف بين المجموعتين ولكن المجموعة TA تملك الأفضلية عندما نقارن معدل الهيموغلوبين ($p=0,004$) والفيبرينوجين ($p=0,0001$) على الساعة الرابعة، ونفس الاختلاف يظهر في معدل صفائح الدم ($p=0,009$) والفيبرينوجين ($p=0,0001$) على الساعة 20. انخفاض النتاج القلبي يظهر سائداً في المجموعة TA ($p=0,07$). كما أنه ليس هناك أي اختلاف في عدد الوفيات قبل 30 يوماً.

ختام : يتبين أن كلا الدوائين (أبروتينين وحمض الترانيكساميك) يساهمان في تقليل النزيف ونقل الدم عند المرضى الذين سيخضعون لإعادة جراحة القلب. ورغم ذلك نحن بحاجة إلى دراسة عشوائية ومحكمة لتأكيد التفوق بين هذه الأدوية.

Références

- [1]. N gaage DL, Cowen ME, Griffin S, Guvendik L, Cale AR. The impact of symptom severity on cardiac re-operative risk: early referral and reoperation is warranted. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:623-8.
- [2]. C hristenson JT, Schmuziger M, Simonet F. Reoperative coronary artery bypass procedures: risk factors for early mortality and late survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11: 129-33.
- [3]. J.J. CORBEAU·, J.P. MONRIGAL·, J.P. JACOB·, C. COTTINEAU·, X. MOREAU·, J.G. BUKOWSKI·, J.B. SUBAYI, A. DELHUMEAU·
Comparaison des effets de l'aprotinine et de l'acide tranexamique sur le saignement en chirurgie cardiaque *Ann Fr Anesth Réanim*, 1995; 14: 154-161
- [4]. C. Chu, E. Rochais, E. Rage, M. Chauffert, Y. Bezie, Y. From.
Efficacité différentielle de l'aprotinine et de l'acide tranexamique selon le type de chirurgie cardiaque *Le Pharmacien hospitalier* 2010;45:7-13
- [5]. ISETTA C, CADUSSEAU JL. Circuits de circulation extracorporelle : matériels réutilisables, matériels à usage unique. In : JANVIER G, LEHOT JJ (ed). *Circulation extracorporelle : principes et pratique*, 2ème édition. Paris, Arnette Groupe Liaison SA, 2004 ,59-86.
- [6]. Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims: Boehringer Ingelheim; 1997.
- [7]. Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier; 1995.
- [8]. T. de Revel, K. Doghmi. *Physiologie de l'hémostase EMC-Dentisterie* 1 (2004) 71–81.
- [9]. HALL TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass: the risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995; 100: 88-94.

- [10]. LIAM BL, PLOCHL W, COOK DJ, et al. Hemodilution and whole body balance during normothermic cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac vasc Surg 1998; 115:1203-8.
- [11]. OHRI SK, BOWLES CW, MATHIE RT, et al. Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. Ann Thorac Surg 1997; 64:163-8.
- [12]. SUNGURTEKIN H, COOK DJ, ORSZULAK TA, et al. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. Anesth Analg 1999; 89: 1078-83.
- [13]. HABIB RH, ZACHARIAS A, SCHWANN TA, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:1438-50.
- [14]. DE FOE GR, ROSS CS, OLMSTEAD EM, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2001; 71:769-76.
- [15]. VAN WERMESKERKEN GK, LARDENOYE JWH, HILL SE, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part II. Neurologic outcome. Ann Thorac Surg 2000; 69:1077-83.
- [16]. JONAS RA, WYPIJ D, ROTH SJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1765-74.

- [17]. SWAMINATHAN M, PHILIPS-BUTE BG, CONLON PJ, et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:784-91.
- [18]. ACHNECK HE, SILESHI B, PARIKH A, et al. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient. *Circulation* 2010; 122:2068-77.
- [19]. INNERHOFER P, KIENAST J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:1-14.
- [20]. CHANDLER WL, VELAN T. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. *Blood* 2003; 101:4355-62.
- [21]. SNIECINSKI RM, CHANDLER WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; 113:1319-33.
- [22]. ROZENTAL T, SHORE-LESSERSON L. Pharmacologic management of coagulopathy in cardiac surgery: An update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:660-79.
- [23]. CHANDLER WL, VELAN T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coag Fibrinolysis* 2004; 15:583-91.
- [24]. JM.C. Laxenaire¹, P. Dewachter, P.M. Mertes, C. Pecquet. Allergie à l'aprotinine *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002 ; 42 : 104-13.
- [25]. précis d'anesthésie cardiovasculaire, chapitre 7, 2013.

- [26]. ROYSTON D, TAYLOR KM, BIDSTRUP BP, et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2: 1289-91.
- [27]. BODY SC, MAZER CD. Pro: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives for prevention of bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1354-9.
- [28]. Denninger MH, Derlon A. Aprotinine, mode d'action. In : Jepu, Ed. Aprotinine, dix années d'expérience. Paris: JEPU; 2000.p. 7-25.
- [29]. BROWN JR, BIRKMEYER NJO, O'CONNOR GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 225:2801-13.
- [30]. COLEMAN CI, RIGALI VT, HAMMOND J, et al. Evaluating the safety implications of aprotinin use: The Retrospective Evaluation of Aprotinin in Cardio Thoracic Surgery (REACTS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1547-52.
- [31]. SEDRAKYAN A, TREASURE T, ELEFTERIADES JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:442-8.
- [32]. MURKIN JM. Adverse central nervous system outcomes after cardiopulmonary bypass. A beneficial effect of aprotinin, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5:282-5.
- [33]. BROWN JR, BIRKMEYER NJO, O'CONNOR GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007;225:2801-13.

- [34]. MANGANO DT, TUDOR I, DIETZEL C, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354:353-65.
- [35]. BIDSTRUP BP, ROYSTON D, SAPSFORD RN, TAYLOR KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). *J Thorae Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 364-372.
- [36]. WESTABY S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorae Surg*, 1993; 55: 1033-1041.
- [37]. BEIERLEIN W, SCHEULE AM, DIETRICH W, et al. Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:7412-8.
- [38]. KINCAID EH, ASHBURN DA, HOYLE JR, et al. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery ? *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1388-93.
- [39]. KARKOUTI K, BEATTIE WC, DATTILO KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006; 46:327-38.
- [40]. MANGANO DT, MIAO Y, VUYLSTEKE A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297:471-9.
- [41]. BEATTIE WS, KARKOUTI K. Con: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives for prevention of bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1360-4.
- [42]. HOGUE CW, LONDON MJ. Aprotinin use during cardiac surgery: A new or continuing controversy. *Anesth Analg* 2006; 103:1067-70.

- [43]. HALL RI. Cardiopulmonary bypass and the systemic inflammatory response: Effects on drug actions. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16:83-98.
- [44]. McMULLAN V, ALSTON RP. Aprotinin and cardiac surgery : a sorry tale of evidence misused. Br J Anaesth 2013 ; 110 : 675-8.
- [45]. EMA-European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends lifting suspension of aprotinin 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC50012_2924.pdf.
- [46]. C .isetta L'acide tranexamique en chirurgie cardiaque ITBM-RBM 27 (2006) 26-30.
- [47]. Lu H, Soria J, De Romeuf C, Perrot JY, Tenza D, Garcia I, et al. Reversible translocation of glycoprotein Ib in plasmin-treated platelets: consequences for platelet function. Eur J Clin Invest 1993;23:785-93.
- [48]. Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, et al. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. Can J Anesth 1991;38:511–7.
- [49]. Dryden PJ, O'Connor JP, Eric Jamieson WR, Reid I, Ansly D, Sadeghi H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery. Can J Anesth 1997;44:934–41.
- [50]. Vuylsteke A, Saravan P, Gerrard C, Cafferty F. The impact of administration of tranexamic acid in reducing the use of red blood cells and other blood products in cardiac surgery. BMC Anesthesio 2006;6:9. <http://www.biomedcentral.conf1471-2253/6/9>

- [51]. Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, Battaglia F, Catapano D, Rogers CA, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a recta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:475-80.
- [52]. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, et al. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1990;99:70-4 .
- [53]. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet during extracorporeal circulation. *Am J Hematol* 1991;38:113-9
- [54]. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:642-6
- [55]. Horrow JC, Riper DF, Strong MD, Gunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82:383-92
- [56]. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol B J, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-7
- [57]. Isetta C, Madhaneh I, Appert-Flory A, Fisher F. Deux injections d'acide tranexamique sont aussi efficaces qu'une perfusion continue pour prévenir le saignement après chirurgie cardiaque sous CEC *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003 ;22 :R154.

- [58]. KOSTER A, BÖREGERMANN J, ZITTERMANN A, et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth* 2013; 110:34-40.
- [59]. Yves Ozier, MD, Professor of Anaesthesia and Critical Care *, Lorenn Bellamy, MD, Senior Registrar Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin 2010 1521-6896
- [60]. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? a meta-analysis. *Circulation*. 1999;99:81-9.
- [61]. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999; 354:1940-7.
- [62]. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, Lemole GM, Moore R. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989;96:27-30.
- [63]. Jordan D, Delphin E, Rose E. Prophylactic epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;80:827-9.
- [64]. Butterworth J, James RL, Lin Y, Prielipp RC, Hudspeth AS. Pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology*. 1999;90:1624-35.

- [65]. Daily P, Lamphere J, Dembitsky W. Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:99– 108.
- [66]. Jordan D, Delphin E, Rose E. Prophylactic epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;80:827– 9.
- [67]. Fremes S, Wong B, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1580– 8.
- [68]. Hardy J, Belisle S. Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: Efficacy, effectiveness and efficiency. *Can J Anaesth* 1994;41:1104– 12.
- [69]. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997;85: 1258– 67.
- [70]. Munoz J, Birkmeyer N, Birkmeyer J, et al. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis. *Circulation* 1999;99:81 – 9.
- [71]. Menichetti A, Tritapepe L, Ruvolo G et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs. tranexamic acid vs. epsilon aminocaproic acid. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 1996; 37: 401– 407.

- [72]. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled, non-inferiority trial. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 15–24.
- [73]. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. CD001886.
- [74]. Brown JR, Birkmeyer NJ & O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115: 2801–2813.
- [75]. Eaton M. Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106: 1087–1100.
- [76]. McClure PD & Izsak J. The use of epsilon-aminocaproic acid to reduce bleeding during cardiac bypass in children with congenital heart disease. *Anesthesiology* 1974; 40: 604–608.
- [77]. Williams GD, Bratton SL, Riley EC & Ramamoorthy C. Efficacy of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13: 304–308.
- [78]. Rao BH, Saxena N, Chauhan S et al. Epsilon aminocaproic acid in paediatric cardiac surgery to reduce postoperative blood loss. *The Indian Journal of Medical Research* 2000; 111: 57–61.
- [79]. Chauhan S, Das SN, Bisoi A et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; 18: 141–143.

- [80]. Frederiksen MC, Bowsher DJ, Ruo TI et al. Kinetics of epsilon-aminocaproic acid distribution, elimination, and antifibrinolytic effects in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984; 35: 387–393
- [81]. Butterworth J, James RL, Lin Y et al. Pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1624–1635.
- [82]. Butterworth J, James RL, Lin YA et al. Gender does not influence epsilon-aminocaproic acid concentrations in adults undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92: 1384–1390.
- [83]. Ririe DG, James RL, O'Brien JJ et al. The pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94: 44–49. table of contents.
- [84]. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2319–2331.
- [85]. Bennett-Guerrero E, Sorohan J, Canada A et al. Epsilon-aminocaproic acid plasma levels during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 85: 248–251.
- [86]. Bergin J. Complications of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Med Clin North Am* 1966;50:1669– 78.
- [87]. Ratnoff O. Epsilon-aminocaproic acid: A dangerous weapon. *N Engl J Med* 1969;280:1124– 5.

- [88]. Kaufmann JE & Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 682–689.
- [89]. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *New Engl J Med* 1983;308:8-12
- [90]. Vigano GL, Mannucci PM, Lattuada A, et al. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the bleeding time in uremia. *Am j" Hematol* 1989;31:32-5
- [91]. Flordal PA, Sahlin S. Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients treated with aspirin. *Br J Surg* 1993;80: 723-4.
- [92]. Salzman EW, Weinstein MJ, Reilly D, Ware JA. Adventures in hemostasis: desmopressin in cardiac surgery. *Arch Surg* 1993;128:212-7.
- [93]. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *The New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1402–1406.
- [94]. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC et al. A trial of desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1437–1443.
- [95]. Guay J, Reinberg C, Poitras B et al. A trial of desmopressin to reduce blood loss in patients undergoing spinal fusion for idiopathic scoliosis. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75: 405–410.

- [96]. Theroux MC, Corddry DH, Tietz AE et al. A study of desmopressin and blood loss during spinal fusion for neuromuscular scoliosis: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesiology* 1997; 87: 260–267.
- [97]. Laupacis A & Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 85: 1258–1267.
- [98]. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008; 109: 1063–1076.
- [99]. Despotis GJ, Levine V, Saleem R et al. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 106–110.
- [100]. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003; 102: 4594–4599.
- [101]. Gratz I, Koehler J, Olsen D et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992; 104: 1417–1422.
- [102]. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Canadian Journal of Surgery* 1994; 37: 33–36.

- [103]. Pleym H, Stenseth R, Wahba A et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98: 578–584. table of contents.
- [104]. Ranucci M, Nano G, Pazzaglia A et al. Platelet mapping and desmopressin reversal of platelet inhibition during emergency carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007; 21: 851–854.
- [105]. SALZMAN EM, WEINSTEIN MJ, WEINTRAUB RM, *et al.* Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 1402-1406
- [106]. CZER LSC, BATEMAN TM, GRAY RF, *et al.* Treatment of platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: Reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1139.
- [107]. MANNUCCI PM, LUSHER JM. Desmopressin and thrombosis. *Lancet* 1989; ii: 675-676
- [108]. Despotis G, Lublin DM. A review of transfusion risks, and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48:2S–30S.
- [109]. Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008;48:31S–8S.
- [110]. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, de Prins MH, de MolB, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940–7.

- [111]. Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 1995;74:1064–70.
- [112]. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjelle L, Tromsdal A, Karevold A, et al. Propylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg* 2004;98:578–84.
- [113]. Keyl C, Kmitta E, Kueri S, Zietak T, Trenk D. Effects of aspirin and desmopressin on platelet reactivity in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Thromb Haemost* 2011;105: 113–21.
- [114]. Marco Ranucci, MD,^a Solomon Aronson, MD,^b Wulf Dietrich, MD, PhD,^c Cornelius M. Dyke, MD,^d Axel Hofmann, ME,^{e,f} Keyvan Karkouti, MD,^g Marcel Levi, MD, PhD,^h Gavin J. Murphy, MD, FRCS,ⁱ Frank W. Sellke, MD,^j Linda Shore-Lesserson, MD,^k and Christian von Heymann, MD,^l endorsed by the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA) Patient blood management during cardiac surgery: Do we have enough evidence for clinical practice. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* c Volume 142, Number 2.
- [115]. Rinder CS. Hematologic effects of cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:492-505.

- [116]. Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP, Adamson RM, Dans NF. Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:99-108.
- [117]. Chang SB, Stennet R. Hemostasis and the effect of cardiopulmonary bypass on hemostasis. In: Krieger KH, Isom OW, eds. *Blood conservation in cardiac surgery*. New York: Springer-Verlag, 1998:213-66.
- [118]. Loop FD. Coronary artery bypass surgery. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:2011-31.
- [119]. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007;356:2301-11.
- [120]. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339:245-53.
- [121]. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briët E, et al., Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999;354: 1940-7.
- [122]. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg*. 1997;85:1258-67.

- [123]. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD001886. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD001886.
- [124]. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354: 353-65.
- [125]. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med.* 2008;358:784-93.
- [126]. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronaryartery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med.* 2008;358:771-83.
- [127]. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008 May;358(22):2319-31. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363:1290.
- [128]. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010;110:350-3.
- [129]. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest.* 2010;137:209-20. Erratum in: *Chest.* 2010;137:744.
- [130]. Cremieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:2755-61.

- [131]. Cantor SB, Hudson DV Jr, Lichtiger B, Rubenstein EB. Costs of blood transfusion: a process-flow analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16:2364-70.
- [132]. The cost of blood: multidisciplinary consensus conference for a standard methodology. *Transfus Med Rev.* 2005;19:66-78.
- [133]. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity- based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010;50:753-65.
- [134]. Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:271-89.
- [135]. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Cost-effectiveness in haemotherapies and transfusion medicine. *ISBT Science Series.* 2009;4(n2):258-65.
- [136]. Vincent JL, Sakr Y, De Backer D, Van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:209-19.
- [137]. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007;47:1468-80.
- [138]. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36:2667-74.
- [139]. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116:2544-52.

- [140]. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208:931-7. 937.e1-2; discussion 938-9.
- [141]. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202:131-8.
- [142]. Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, Klemperer JD, DeBois WJ, Velasco F, et al. Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. *Ann Thorac Surg.* 1998;65: 125-36.
- [143]. Moskowitz DM, Klein JJ, Shander A, Cousineau KM, Goldweit RS, Bodian C, et al. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:626-34. Erratum in: *Ann Thorac Surg.* 2004;78:390.
- [144]. Roudaut R , Serri K et Lafitte S Thrombosis of prosthetic heart valves : diagnosis and therapeutic considerations . *Heart* 2007; 93(1);137-142
- [145]. Taljaard JJ et Doubell AF . prothetic valve obstruction at Tygerberg Hospital between January 1991 and February 2001 . *cardiovasc JS Afr.*2003;14(4) : 182-8.
- [146]. Castillo JC, Anguita MP Ramirez A, et al .Long-term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts : a 10 year study . *heart* 2000; 83(5):525-30

- [147]. Netzer R, Zollinger E, seiler C et al . Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients : comparison of clinical features and outcomes with the use of the duke criteria . Clin Infect Dis 1999;28(4): 933-4
- [148]. Chastre J et trouillet JL . Early infective endocarditis on prosthetic valves . Eur Heart J 1995 ; 16(suppl B):39-47
- [149]. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement . J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110(6):1708-24
- [150]. Horstkotte D, Pipper C, Niehues R, et al . Late prosthetic valve endocarditis . Eur Heart J 1995 ; 16(suppl B) : 39-47.
- [151]. Vongpatanasin W, Hillis L, Lange R . Prosthetic heart valves . N Engl J Med 1996;335(6) : 407-16.
- [152]. Recommandations de la société Française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Archive des maladies du coeur et des vaisseaux, tome 98, n= 2 (suppl), fevrier 2005 .
- [153]. Horstkotte D, Burckhardt D . prosthetic valve thrombosis . J Heart valve Dis 1995 ; 4 : 141-53.
- [154]. Aoyagi S, Nishimi M, Kawano H, et al . Obstruction of St Jude Medical valves in the aortic position : significance of a combination of cineradiography and echocardiography : J Thorac Cardiovasc Surg . 2000 Jul ;120(1):142-7.
- [155]. Vitale N, Renzulli A, Cerasuolo F , et al . Prosthetic valve obstruction : thrombolysis versus operation . Ann Thorac surg . 1994 Feb;57(2):365-70.

- [156]. Vitale N, Renzulli A, Agozzino L, et al. Obstruction of mechanical mitral prostheses : analysis of pathologic findings .Ann thorac surg . 1997 Apr ; 63(4):1101-6.
- [157]. Barbetsaes J , Nagueh SF, Pitsavos C, et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves : an evaluation of clinical, transthoracic and transoesophageal echocardiographic parameters . J Am Coll Cardiol. 1998; 32 (5) :1410-7.
- [158]. Deviri E , Sareli P Winsenbaugh T , et al . Obstruction of mechanical heart valve prostheses : clinical aspects and surgical management . J Am Coll Cardiol.1991 Mar 1;17(3):646-50.
- [159]. Orszulak T, Schaff H, Daniemson G, et al . Results of reoperation for periprosthetic leakage . Ann thorac Surg, 1983 , 35: 584-589.
- [160]. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR et al. Reoperation on prosthetic heart valves. Patient-specific estimates of in hospital events . J Thorac Cardiovasc Surg.1995;109(1):30-48.
- [161]. Kirali K, Mansuroglu D, Yaymaci B, et al . Paravalvular leakage after mitral valve replacement : is left atrial enlargement an additional indication for reoperation ? J Heart valve Dis .2001;10(4):418-25.
- [162]. Miller DL, Morris JJ , Schaff HV, et al . reoperation for aortic valve periprosthetic leakage : identification of patients at risk and results of operation. J Heart valve Dis . 1995;4(2):160-5.
- [163]. Jebara V.A, Achouh P.E . Reinterventions valvulaires pour valvulopathies acquises . in : Jean Acar, Christophe Acar . cardiopathies valvulaires acquises . Paris, Medecine-Flammation. Edition 2000 : 501-7.

- [164]. Cerfolio RJ, Orszulak TA, Daly RC , et al . Reoperation for hemolytic, anaemia complicating mitral valve repair . Eur J Cardiothoracic Surg.1997;11(3):479-84.
- [165]. Suedkamp M, Lercher AJ, Mueller-Riemenschneider F, et al . hemolysis parameteres of St jude Medical hemodynamic PlusS and RegentS valves in aortic position . Int J Cardiol.2004;95(1):89-93.
- [166]. Lytle BW . coronary reoperation In frankc Kl , Verrier ED , eds. Advenced therapy in cardiac surgery . B-C Decker , 1999 , 84-99.
- [167]. varnauskas E , the european coronary study group . twelve year followup of survival in the randomized European coronary surgery stady. N.Eng. J.Med 1988;319:332..
- [168]. Yusuf B, zucker D, peduzzi P , et al effet of coronary bypass surgery on survival : coverview of 10 year results from randomized trials –lancet 1994; 344:563-570.
- [169]. Bentall H; De Bonno SA. Technique for complete replacement of the ascending aorta .Thorax 1968;23:338-9.
- [170]. Albers WH, Hugenholtz PG, Nadas AS. Constrictive pericarditis and atrial septal defect, secundum type, with special reference to left ventricular volumes and related hemodynamic findings. Am J Cardiol 1969 ; 23 : 850-857.
- [171]. Krane M, Bauernschmitt R, Hiebinger A, et al. Cardiac reoperation in patients aged 80 years and older. Ann Thorac Surg. 2009;87: 1379-85.
- [172]. Yap CH,Sposato L, Akowuah E,et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. Ann Thorac Surg. 2009;87: 1386-91.

- [173]. Jude B, Lasne D, Mouton C, et al .Groupe de travail hémostase circulation extracorporelle ; groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose, groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire. Surveillance de l'anticoagulation des circulations extracorporelles par l'héparine non fractionnée : quels sont les problèmes non résolu Ann Fr anesth reanim 2004 ; 23 : 589-96.
- [174]. Gravlee GP, Whitaker CL, Mark LJ, et al. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 1990; 71: 549-53.
- [175]. Bélisle S, Hardy JF. Maniement périopératoire des antithrombotiques en chirurgie vasculaire et cardiaque. In : Samama CM, De MoerlooseP, Hardy JF, eds. Hémorragies et thromboses périopératoires, approches pratiques. Paris : Masson, 2000 :223-35.
- [176]. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2005; 102: 276-84.
- [177]. Levy JH, Despotis GJ, Szlam F, et al. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac surgery : a dose-finding study. Anesthesiology 2002; 96: 1095-102.
- [178]. Lehot JJ, Bastien O. Anticoagulation en circulation extracorporelle: approche pratique. Ann Fr Anesth Reanim 2004 ; 23 : 566-7.
- [179]. Teoh KH, Young E, Blackall MH, et al. Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128 : 211-9.

- [180]. Société française d'anesthésie et de réanimation, Groupe d'étude hémostasie et thrombose de la Société française d'hématologie, Société française de cardiologie, Société de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22 :150-9.
- [181]. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: S311-37.
- [182]. Blanloeil Y, Janvier G. Thrombopénie induite par l'héparine: réflexions à propos d'une conférence. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22 : 88-90.
- [183]. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, et al. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery : a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 1999; 91: 1122-51.
- [184]. Samama CM, Bastien O, Forestier F, and the expert group antiplatelet agents in the perioperative period. Expert recommendations of the French society of anesthesiology and intensive care (SFAR) 2001. Summary statement. *Can J Anesth* 2002; 49: S26-35.
- [185]. Beliste S, Hardy JF. Haemorrhage and use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. *Ann Thorac surg* 1996; 62: 1908-17.
- [186]. Kovesi T, Royston D. Is there a bleeding problem with platelet-active drugs? *Br J Anaesth* 2002; 88: 159-63.
- [187]. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, et al. Inhospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1210-6.

- [188]. Calenda E, Papion H, Borg JY, et al. Correction of bleeding time after administration of desmopressin in a women treated with ticlipodine. Presse Med 1988; 17: 2143.
- [189]. Lemmer JH Jr. Clinical experience in coronary bypass surgery for abiciximab-treated patients. Ann Thorac Surg 2000; 70: S33-7.
- [190]. Ngaage DL, Cowen ME, Griffin S, Guvendik L, Cale AR. The impact of symptom severity on cardiac reoperative risk: early referral and reoperation is warranted. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 623-8.
- [191]. Christenson JT, Schmuziger M, Simonet F. Reoperative coronary artery bypass procedures: risk factors for early mortality and late survival. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 129-33.
- [192]. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotniz AJ. Reexploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001;7:352-7.
- [193]. Gwozdziwicz M, Olsak P, Lonsky V. Re-operations for bleeding in cardiac surgery: treatment strategy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008; 152: 159-62.
- [194]. Dacey LJ, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Nothern New England Cardiovascular Disease Study Group. Arch Surg 1998; 133: 442-7.
- [195]. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? . Ann Thorac Surg 2008;86:1557-62.

- [196]. English TA, Milstein BB, Daggett WM et al. Repeat open intracardiac operation: Analysis of fifty operations. J Thorac Cardivasc Surg 1978;76:56.
- [197]. Wideman FE, Blackstone EH, Kirklin JW et al. Hospital mortality of re-replacement of the aortic valve: incremental risk factors. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:692.
- [198]. Shore-Lesserson L, Rich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin MA. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. Anesth Analg 1996;83:18–26.
- [199]. Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, et al. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. Can J Anesth 1991;38:511–7.
- [200]. Valter C, David G. Cardiopulmonary support and physiology: Tranexamic acid compared with higt dose Aprotinin in primary elective heart operations. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:520–7.
- [201]. Boughenou F, Madi JS, Massonnet C, Benmosbah L, Carpentier A. Antifibrinolytiques et prévention du saignement en chirurgie cardiaque valvulaire : Comparaison de l'acide tranexamique à l'aprotinine à haute dose. Arch Mal Coeur 1995;88:363–70.
- [202]. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. The systemic inflammatory response. Ann Thorac Surg 1997;64:S31–7.
- [203]. Royston D. Aprotinin vs lysine analogues: the debate continues. Ann Thorac Surg 1998;65:S9–S18.
- [204]. Lentschener C, Ozier Y. Prévention du saignement en chirurgie : indications de l'aprotinine. Sang Thrombose Vaisseaux 2004;16:367–75.

- [205]. Thomas FS, Fariba F, Charles SG, et al. The effects of epsilon aminocaproic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiac surgery. *Anest analg* 1997;85:1221–6.
- [206]. Menichetti A, Tritapere L, Ruvo G, Speziale G, et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs tranexamic acid vs epsilon aminocaproic acid. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:401–7.
- [207]. Katoh J, Tsuchiya K, Sato W, Nakajima M, Iida Y. Additional postbypass administration of tranexamic acid reduces blood loss after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:802–4.
- [208]. Michael PE, Michael D. Aprotinin vs epsilon aminocaproic acid for aortic surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1998;12:548–52.
- [209]. Peter JD, Patrick OJ, Eric Jamienson WR, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery. *Can J Anesth* 1997;44:934–41.
- [210]. Paul DM, Robert SB, Brian KT. Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularisation. *Anesth Analg* 1998;87:258–65.
- [211]. Hayashida N, Isomura T, Sato T, Maruyama H, Kosuga K, Aoyagi S. Effects of minimal aprotinin on coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:261–9.
- [212]. Misfeld M, Dubbert S, Eliftheriadis S, et al. Fibrinolysis-adjusted perioperative low dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1998;66:792–9.

- [213]. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM et al. Reoperation on prosthetic heart valves: an analysis of risk factors in 522 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983; 86: 543.
- [214]. Boughenou F, Madi-Jebara S, Massonnet-Castel S, Benmosbah L, Carpentier A, Cousin MT. Antifibrinolytiques et prévention du saignement en chirurgie cardiaque valvulaire : comparaison de l'acide tranexamique à l'aprotinine à haute dose. *Arch Mal Coeur* 1995;88:363–70.
- [215]. Laxenair MC, Dewachter P, Pecquet C. Le risque allergique de l'aprotinine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:96–104.
- [216]. Dryden PJ, O'Connor JP, Eric Jamieson WR, Reid I, Ansly D, Sadeghi H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery. *Can J Anesth* 1997;44:934–41.
- [217]. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005–32.
- [218]. Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:750–2.
- [219]. Corbeau JJ, Monrigal JP, Jacob JP, et al. Comparaison des effets de l'aprotinine et de l'acide tranexamique sur le saignement en chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14:154–61.
- [220]. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD, Bouska GW. Aprotinin offers no advantage over tranexamic acid in high risk cardiac surgery. *Anesthesiology* 1995;83:A97.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

مقارنة بين أبروتينين وحمض الترانيكساميك في إعادة جراحة القلب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: إلياس الرابعي

المزاد في 24 أكتوبر 1989 بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إعادة جراحة القلب - نزيف - المجازة القلبية الرئوية .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد اللطيف بولحية

أستاذ في جراحة القلب والشرابين

السيد: مهدي أيت حوسة

أستاذ في جراحة القلب والشرابين

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: حاتم الغضبان عبد الدائم

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: رشيد السايح

أستاذ في جراحة القلب والشرابين