



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2021**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de l'infiltration d'acide tranexamique sur le saignement péri-opératoire en chirurgie prothétique réglée au CHRU de Lille. Une étude rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre à 14h

au Pôle Formation

**par Victor BECRET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles PASQUIER**

**Monsieur le Docteur Antoine JEANNETEAU**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Clara DEMICHEL**

---

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## TABLE DES MATIERES

### Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	1
RESUME .....	3
SUMMARY .....	4
INTRODUCTION .....	5
MATERIEL ET METHODE .....	8
I Type et période de l'étude .....	8
II Population de l'étude .....	8
A Critères d'inclusion.....	8
B Critères d'exclusion .....	8
III Objectifs de l'étude .....	9
A Objectif principal.....	9
B Objectifs secondaires .....	9
IV Prise en charge standardisée des patients.....	9
A Bilan pré-opératoire.....	9
B Chirurgie.....	10
C protocole d'anesthésie.....	10
V Recueil des données.....	11
VI Données recueillies .....	11
A Données anthropométriques.....	11
A Données pré-opératoires .....	11
B Données per-opératoires .....	13
C Données post-opératoires.....	13
VII Critères d'évaluation .....	14
A Critère de jugement principal .....	14
B Critères de jugement secondaires.....	15
VIII Analyse statistique .....	15
IX Ethique .....	16
RESULTATS.....	17
I Résultats descriptifs de la population .....	17
A Diagramme de flux .....	17
B Données pré-opératoires .....	18
C Données per-opératoires .....	20

D Données post-opératoires .....	24
II Analyse du critère principal de jugement .....	25
III Modèle de régression logistique .....	26
IV Analyse des critères de jugement secondaire .....	27
DISCUSSION .....	29
I Efficacité de l'exacyl .....	29
II Effets secondaires.....	32
III Limites de l'étude .....	34
IV Perspectives .....	35
CONCLUSION .....	37
BIBLIOGRAPHIE.....	38
ANNEXE .....	43

## LISTE DES ABREVIATIONS

ARH Arthroplastie par resurfaçage de la hanche

ATX acide tranexamique

AVK antivitamine K

CGUA culot globulaire unité adulte

CHRU centre hospitalier régional de Lille

DELTA HG différence d'hémoglobine entre pré-opératoire et J1

DELTA HG J4 différence d'hémoglobine entre pré-opératoire et J4

DELTA HT J4 différence d'hématocrite entre pré-opératoire et J4

FA Fibrillation atriale

IMC indice de masse corporelle

IPACK infiltration of the interspace between the popliteal artery and the capsule of the posterior knee

IV intra-veineux

MTEV Maladie thrombo-embolique veineuse

NACO nouveaux anticoagulants oraux

OMS organisation mondiale de la santé

PBM patient blood management

PTG prothèse totale de genou

PTH prothèse totale de hanche

VST Volume sanguin total

## RESUME

**Objectif :** Les chirurgies prothétiques de hanche et de genoux sont des chirurgies à risque hémorragique majeur. L'utilisation d'anti-fibrinolytique a permis de diminuer le saignement péri-opératoire et le recours à la transfusion, mais son mode d'utilisation optimale est peu connue. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'infiltration de l'acide tranexamique sur le saignement péri-opératoire.

**Type d'étude :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique dans le service orthopédique du CHRU de Lille ; entre juillet 2018 et juin 2019.

**Méthode :** L'évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique a été réalisée en comparant 3 groupes selon son mode d'administration. Les caractéristiques démographiques de la population, les données chirurgicales globales, les données anesthésiques per et post opératoires, et la morbidité post opératoire ont été étudiées. Le critère de jugement principal était la variation de l'hémoglobine péri-opératoire.

**Résultats :** 571 patients ont été inclus dans l'analyse et répartis respectivement en 3 groupes. 323 patients ont bénéficié d'une injection intraveineuse et une infiltration d'acide tranexamique (groupe 1), 164 patients ont bénéficié d'une infiltration seule d'acide tranexamique (groupe 2), et 84 patients ont bénéficié d'une injection intra-veineuse seule d'acide tranexamique (groupe 3). On retrouvait une différence significative du delta d'hémoglobine entre les 3 groupes avec une moyenne de  $-2,0 \pm 0,9$  pour le groupe 1 ;  $-2,2 \pm 1$  (groupe 2) et  $-2,4 \pm 1$  (groupe 3) ( $p < 0,0001$ ). On ne notait pas de différence sur le recours transfusionnel ni sur l'apparition d'effets secondaires entre les 3 groupes.

**Conclusion :** L'utilisation combinée de l'acide tranexamique intra-veineux et infiltré permet une diminution du delta hémoglobine entre le pré- et le post-opératoire comparée à son utilisation seule.

**Mots clés :** acide tranexamique, exacyl, prothèse de hanche, prothèse de genou

## SUMMARY

**Background:** Primary total hip and primary total knee arthroplasty are high bleeding risk orthopedic procedures. Nowadays, the use of antifibrinolytics allowed a better management especially in reducing perioperative transfusion requirements. Nevertheless, administration methods are not clearly established. The primary outcome of this study was to assess the impact of topical tranexamic acid on blood loss.

**Type of study:** This was a one year retrospective monocentric comparative study carried out at Lille CHRU in the orthopedic service.

**Method:** Assessment of tranexamic acid use was carried out by comparing 3 groups according to its mode of administration. Patient's information the overall surgical data, the pre- and post-operative anesthetic data and the post-operative morbidity were studied. The maximum hemoglobin drop was the primary outcome.

**Results:** 571 patients were included and divided into 3 groups. 323 patients underwent an intravenous injection associated to a topical administration of tranexamic acid (group 1), 164 patients received only a topical administration (group 2), and 84 patients received only an intravenous injection (group 3). There was a significant difference ( $p < 0.01$ ) in perioperative hemoglobin variation levels between the 3 groups. There was no significant difference in transfusion requirement or in adverse side effects between the 3 groups.

**Conclusion:** combined administration of intravenous injection and topical tranexamic acid results in a decrease in hemoglobin delta between pre- and post- to its use alone.

**Key words:** tranexamic acid, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty.



## INTRODUCTION

Les chirurgies prothétiques du membre inférieur sont des procédures chirurgicales fonctionnelles fréquentes et dont l'incidence est en augmentation. De 2008 à 2014, 1 049 637 arthroplasties de hanche ont été effectuées en France. Le taux d'incidence annuel est passé de 222 en 2008 à 241 pour 100 000 habitants en 2014 (1). Ces données sont également valables pour les arthroplasties de genou avec un accroissement de plus de 33 % du nombre d'arthroplasties du genou entre 2008 et 2013 (2). L'incidence de ces procédures est en augmentation, en lien avec la progression de la proportion d'obèses et le vieillissement de la population (3).

Les chirurgies prothétiques font parties des procédures à risque hémorragique majeur. Elles impliquent des saignements pendant mais aussi après l'intervention. Depuis 1990, plusieurs études se sont intéressées à la manière de diminuer l'importance de ces saignements (4) (5) (6) puisqu'ils peuvent être responsables d'anémie post-opératoire, avec parfois nécessité de transfusion. Hors, la transfusion sanguine n'est pas une pratique anodine puisqu'elle est associée à une augmentation des complications pulmonaires, infectieuses, thromboemboliques, ainsi qu'une augmentation de la mortalité péri-opératoire (7).

Le taux de transfusion péri-opératoire varie entre 8 et 38 % selon les études (8) (9). Il est en diminution ces dernières années grâce à la mise en place de protocoles d'épargne sanguine telles que la supplémentation martiale ou l'utilisation d'érythropoïétine en pré-opératoire (10) (11), permettant une diminution ainsi dans certains centres du taux de transfusion en chirurgie prothétique de 13 à 3 % (12).

Afin d'optimiser les pratiques transfusionnelles, l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande depuis 2010 le patient blood management (PBM). Son application permet d'alléger les demandes transfusionnelles, et améliore la qualité du parcours de soin du patient et ainsi que les coûts liés aux dépenses de santé (13). Son objectif est de prendre en charge l'anémie et le saignement des patients opérés en évitant au maximum le recours à la transfusion, en mettant en œuvre une stratégie globale, multimodale et multidisciplinaire. Le PBM repose sur 3 piliers : optimiser l'érythropoïèse, diminuer le saignement et ajuster les seuils transfusionnels. Chacun de ces piliers correspond respectivement à 3 périodes clés : pré-opératoire, per-opératoire et post-opératoire.

Une des stratégies de diminution du saignement per-opératoire repose sur l'utilisation d'anti-fibrinolytiques (14). Il existe deux classes pharmacologiques d'anti-fibrinolytiques : l'aprotinine qui est un inhibiteur direct de la plasmine et les analogues de la lysine, dont l'acide tranexamique (ATX), qui sont des inhibiteurs compétitifs de l'activation du plasminogène. L'acide tranexamique prévient la fixation de la plasmine sur la fibrine et donc la dégradation de la fibrine permettant une limitation de la dégradation du caillot sanguin (15).

L'utilisation de l'ATX est la stratégie d'épargne sanguine en chirurgie la plus utilisée. Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été validées à plusieurs reprises. Il permet une réduction d'environ un tiers des pertes sanguines, de la transfusion et de la mortalité (16). Le schéma d'administration optimal n'est pas clairement déterminé. D'une manière générale, la dose administrée est de 1 gramme sur 30 minutes en

intra-veineux en début d'intervention (17). Depuis quelques années, des études mettent en évidence que l'ATX peut aussi être administré directement en intra-articulaire en fin d'intervention par le chirurgien, ce qui permet également une réduction des pertes sanguines (18). C'est l'association intra-articulaire et intra-veineux qui semble être la plus efficace ; sans qu'elle puisse pour le moment être recommandée de manière systématique (19).

L'ATX a commencé à être utilisé au CHRU en intra-veineux de façon quasi systématique par les anesthésistes en 2015 et en infiltration par les chirurgiens en 2016. Il peut être administré soit en intra-veineux seul, soit en intra-articulaire seul, soit en association. Deux ans après le changement des pratiques cliniques, nous avons voulu évaluer l'impact de l'utilisation de l'ATX dans notre service sur la réduction des pertes sanguines péri-opératoire en chirurgie prothétique de hanche et de genou.

# MATERIEL ET METHODE

## I Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique dans les services de chirurgie orthopédique du CHRU de Lille. Elle a été effectuée sur une période de 1 an entre juillet 2018 et juin 2019.

## II Population de l'étude

### A Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de plus de 18 ans et ayant bénéficié d'une chirurgie d'arthroplastie totale de hanche ou de genou, dans le cadre d'une chirurgie programmée, ont été inclus.

### B Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre cohorte :

- Les patients ayant bénéficié d'un resurfaçage de la hanche ;
- Les opérations réalisées en urgence (fractures ou infections) ;
- Les reprises pour sepsis sur prothèse ;
- Les patients n'ayant pas reçu d'ATX ;
- Les patients pour qui il existait trop de données manquantes.

### III Objectifs de l'étude

#### A Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de l'infiltration de l'acide tranexamique sur le saignement péri-opératoire.

#### B Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Étudier les caractéristiques démographiques de notre population ;
- Observer l'utilisation de l'ATX dans notre service ;
- Évaluer l'impact de l'utilisation de l'acide tranexamique sur la survenue de complications post-opératoires graves.

### IV Prise en charge standardisée des patients

#### A Bilan pré-opératoire

Le bilan pré-opératoire systématique comprenait :

- Un interrogatoire d'anesthésie et un examen clinique
- Une numération sanguine avec numération de l'hémoglobine et plaquettaire mais aussi de l'hématocrite au maximum 3 mois avant l'intervention.

D'autres examens spécialisés ont pu être effectués en fonction du terrain du patient.

Si l'hémoglobine pré-opératoire vue en consultation d'anesthésie était basse avec pour origine une carence martiale au bilan biologique, le patient pouvait

bénéficiaire d'un protocole de stratégie d'épargne transfusionnelle réalisé avant la chirurgie avec une injection intra-veineuse de carboxymaltose ferrique lors d'une hospitalisation en hôpital de jour après la consultation d'anesthésie.

## B Chirurgie

Les patients ont tous été pris en charge et opérés dans le même centre chirurgical. Il existe 4 équipes chirurgicales différentes. Les patients ont pu être opérés par un médecin « sénior » ou « junior ».

La réalisation des hémostases, l'utilisation d'un garrot pneumatique, la mise en place ou non d'un redon, et la technique d'infiltration ont été laissées à la discrétion de l'opérateur.

## C Protocole d'anesthésie

Les patients ont tous été pris en charge par la même équipe d'anesthésie.

Les patients ont pu bénéficier d'une anesthésie générale ou d'une rachianesthésie.

Une antibioprophylaxie a été réalisée dans les 30 minutes avant l'incision chirurgicale.

L'analgésie post-opératoire a été réalisée selon les protocoles du service en utilisant des antalgiques de paliers 1, 2 et/ou 3. Une analgésie loco-régionale supplémentaire a pu être effectuée (bloc fémoral ou saphène-adducteur ; bloc IPACK pour les PTG ; bloc du nerf cutané latéral de la cuisse pour les PTH) ; avant ou après l'intervention.

Il n'y a eu aucune modification des pratiques cliniques durant la période d'étude.

## V Recueil des données

Nous avons extrait à partir des bases informatiques de cotation CORA-PMSI® tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'une PTG ou PTH.

Les données per-opératoires ont été consignées informatiquement via le logiciel DIANE. Les données du suivi post-opératoire étaient systématiquement consignées dans le dossier médical informatisé du patient.

Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective à l'aide des différentes plateformes utilisées par le CHRU de Lille. Les données ont été extraites de CORA-PMSI®, de Diane® (données pré et per-opératoires), de Sillage® (données post-opératoires et courriers de sortie), et de eTraceline® (données transfusionnelles).

## VI Données recueillies

### A Données anthropométriques

Nous avons recueilli :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- La taille, le poids, l'indice de masse corporelle, le volume sanguin total.

### A Données pré-opératoires

Nous avons recueilli :

- Le score ASA ;
- L'existence d'une arythmie cardiaque de type fibrillation auriculaire ;

- L'existence d'un antécédent de cardiopathie ischémique ;
- L'existence d'un antécédent d'AVC ;
- L'existence d'une dénutrition ;
- L'existence d'une maladie inflammatoire chronique ;
- L'existence d'un trouble de l'hémostase ;
- L'existence d'un antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde ;
- L'existence d'un antécédent d'épilepsie ;
- L'existence d'une insuffisance rénale chronique ;
- L'existence d'une néoplasie évolutive ;
- La présence d'un traitement anticoagulant ; et si oui lequel ;
- La présence d'un ou deux traitements par antiagrégant plaquettaire ; et si oui le(s)quel(s) ;
- L'existence d'une stratégie d'épargne transfusionnelle réalisée avant la chirurgie ;
- L'hémoglobine pré-opératoire ;
- L'hématocrite pré-opératoire ;
- La créatininémie pré-opératoire ;
- La présence d'une anémie pré-opératoire selon la définition de l'OMS (20) ;



## B Données per-opératoires

Nous avons recueilli :

- Le type de chirurgie : PTH ou PTG ;
- Le côté de la chirurgie ;
- L'expérience de l'opérateur (« sénior » ou « junior » si moins de 2 ans d'ancienneté) ;
- L'indication opératoire (dégénérescence arthrosique, néoplasie, fracture, infection) ;
- Le type d'anesthésie réalisée : anesthésie générale ou rachianesthésie ;
- L'utilisation ou non d'un garrot (avec la durée) ;
- L'utilisation d'ATX intra-veineux et sa posologie ;
- L'utilisation d'ATX en infiltration et sa posologie ;
- L'existence d'une transfusion sanguine per opératoire ; et si oui le type et le nombre de produits transfusés ;
- La quantité de saignement per-opératoire ;
- La durée de l'intervention.

## C Données post-opératoires

Nous avons recueilli :

- L'hémoglobine post-opératoire à J1 ;
- L'hémoglobine post-opératoire à J4 ;
- L'hématocrite post-opératoire à J1 ;

- L'hématocrite post-opératoire à J4 ;
- La présence d'une anémie à J1 post-opératoire ;
- La survenue d'une transfusion post-opératoire ; et si oui le type et nombre de produits transfusés ;
- La présence d'un redon et le nombre de jours avant l'ablation ;
- Le saignement post-opératoire par la quantité de sang recueilli dans un éventuel redon ;
- Le calcul des pertes sanguines totales (per-opératoire et post-opératoires) ;
- La survenue d'effets indésirables graves comme l'embolie pulmonaire ou autres thromboses veineuses profondes ;
- La créatininémie post-opératoire et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, définie comme une augmentation de plus de 30% de la créatinémie de base ;
- L'injection de carboxymaltose ferrique pendant le séjour ;
- La durée de séjour.

## VII Critères d'évaluation

### A Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la variation d'hémoglobine péri-opératoire (deltaHg) ; c'est à dire entre la période pré-opératoire et le lendemain de l'intervention (J1).

## B Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires sont :

- La variation d'hémoglobine entre la période pré-opératoire et J4 post-opératoire (deltaHgJ4).
- La variation d'hématocrite entre la période pré-opératoire et J4 post-opératoire (deltaHtJ4) ;
- Le recours à la transfusion pendant le séjour
- La fréquence d'effets secondaires tels qu'une insuffisance rénale aigue ou un évènement thrombo-embolique.

## VIII Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparabilité des groupes a été évaluée à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives et à l'aide d'une analyse de la variance (ou du test de Kruskal-Wallis en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

Le deltaHg a été comparé entre les 3 groupes à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance et à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance ajusté sur les facteurs de confusions prédéfinis (l'intervention, l'expérience de l'opérateur, l'antécédent de maladie inflammatoire ou de cancer, la prise d'un traitement anticoagulant ou

antiplaquettaire ou l'existence d'un trouble de coagulation). Des tests post-hoc 2 à 2 ont été réalisés en appliquant la correction par Bonferroni. L'impact de l'intervention sur la relation entre le groupe et la variation de l'hémoglobine a été testé en incluant un terme d'interaction aux modèles précédents (sans et avec ajustement).

Le deltaHg J4, le saignement total (log-transformé) et la perte sanguine totale en % (log-transformée) ont été comparés entre les 3 groupes à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance. Des tests post-hoc 2 à 2 ont été réalisés en appliquant la correction par Bonferroni. Le taux de recours à la transfusion et le taux d'insuffisance rénale ont été comparés entre les 3 groupes à l'aide du test exact de Fisher (effectif théorique <5). Le saignement péri-opératoire (log-transformé) et la perte sanguine au bloc (log-transformée) ont été comparés entre les groupes 1 et 3 à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

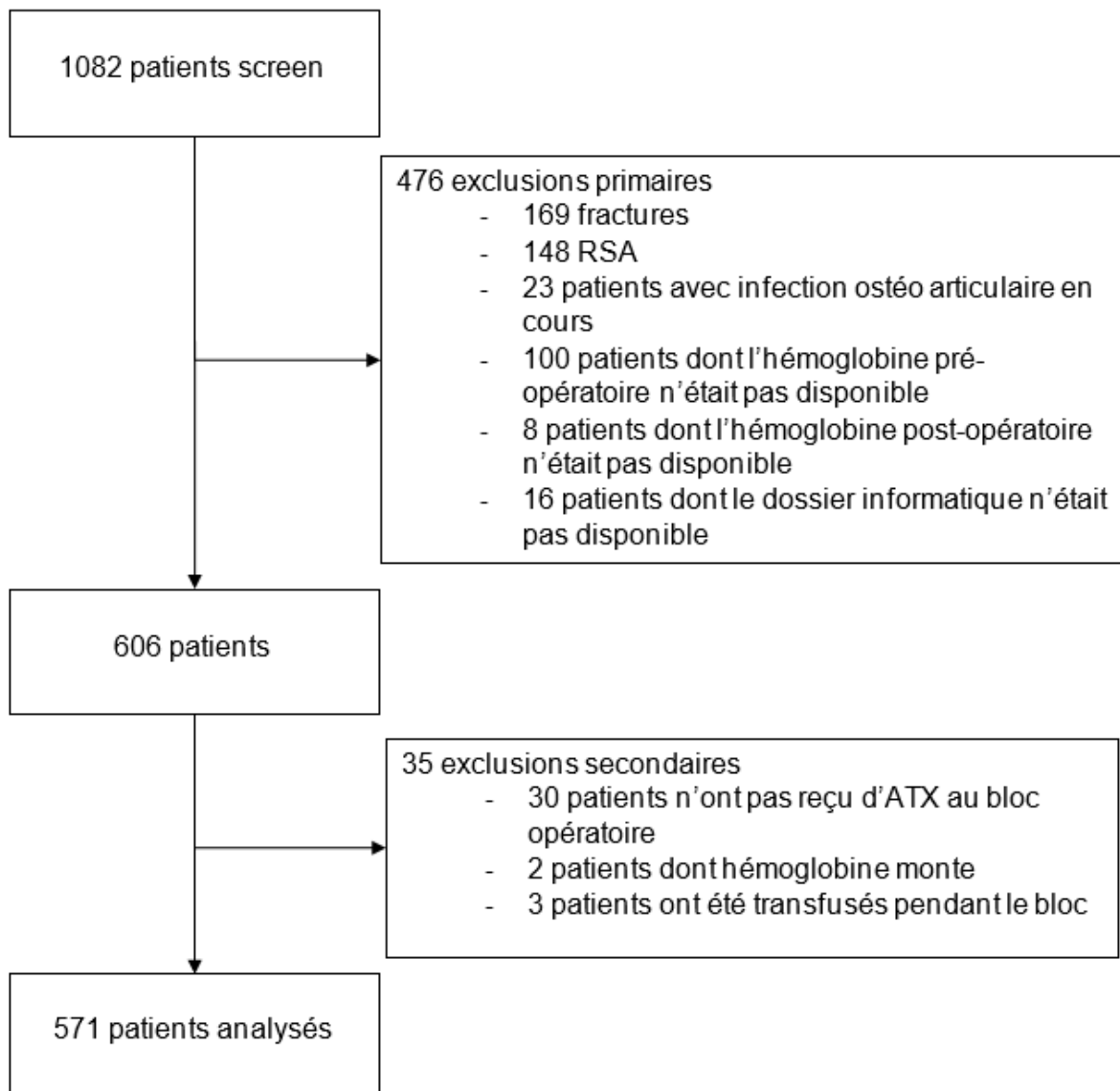
## IX Éthique

L'étude a une finalité de recherche dans le domaine de la santé, elle a été conduite exclusivement à partir de données collectées rétrospectivement dont l'exploitation de traitement n'implique pas la personne humaine au sens juridique. L'utilisation des données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

# RESULTATS

## I Résultats descriptifs de la population

### A Diagramme de flux



*Figure 1 : diagramme de flux*

## B Données pré-opératoires

Du 1<sup>er</sup> Juillet 2018 au 30 juin 2019, 571 patients ont été inclus dans l'analyse statistique, dont 34,2% d'hommes (n=195) et 65,8% de femmes (n=376), soit un sexe ratio à 1,9. L'âge moyen était de 67 +/- 11 ans. Il y avait 122 patients avec un Score ASA > ou = 3.

Une anémie pré-opératoire était retrouvée chez 7,4% (n=42) des patients, et l'hémoglobine pré-opératoire moyenne était de 13,8 +/- 1,2g/dL.

Les principaux antécédents retrouvés dans notre population étaient l'obésité et la prise d'antiagrégant plaquettaire en prévention primaire ou secondaire.

Les caractéristiques démographiques et les comorbidités des patients sont résumées dans le tableau I.

**Tableau I : Données démographiques et comorbidités  
de la population étudié et selon 3 groupes**

Données démographiques	Total n=571	Groupe 1 n= 323 ATX IV + infiltré	Groupe 2 n= 164 ATX INFILTRÉ SEUL	Groupe 3 n= 84 ATX IV seul	p
Age (ans)	67 ± 11,3	66,9 ± 11,3	66,7 ± 11,9	67,8 ± 10,3	0,75
<b>Sexe</b>					
Femme	376 (65,8%)	223 (69%)	96 (58,5%)	57 (67,9%)	
Homme	195 (34,2%)	100 (31%)	68 (41,5%)	27 (32,1%)	
<b>Antécédents</b>					
Poids (kg)	82,8 ± 18,9	82,2 ± 19,1	83,3 ± 17,6	84,5 ± 20,3	
IMC (cm <sup>2</sup> /kg)	30,2 ± 7	30,1 ± 6,6	29,9 ± 7,3	30,9 ± 7,4	
VST (mL)	5740 [4970 ; 6750]	5740 [4900 ; 6720]	5810 [4900 ; 6720]	5915 [5040 ; 7025]	
ASA > ou = 3	122 (21,3%)	65 (20,1%)	36 (22%)	21 (25%)	
Insuffisance rénale chronique	33 (5,8%)	16 (5%)	13 (7,9%)	4 (4,8%)	
-Stade 1 - 2	30 (90,9%)	14 (87,5%)	12 (92,3%)	4 (100%)	
-Stade 3 - 4	3 (9,1%)	2 (12,5%)	1 (7,7%)	0	
Fibrillation atriale (FA)	58 (10,2%)	32 (9,9%)	17 (10,4%)	9 (10,7%)	
Coronaropathie	53 (9,3%)	24 (7,4%)	22 (13,4%)	7 (8,3%)	
AVC	41 (7,2%)	16 (5%)	19 (11,6%)	6 (7,1%)	
Obésité	241 (42,2%)	139 (43%)	64 (39%)	38 (45,2%)	
Dénutrition	11 (1,9%)	4 (1,2%)	4 (2,4%)	3 (3,6%)	0,038
Maladie inflammatoire chronique	60 (10,5%)	32 (9,9%)	15 (9,1%)	13 (15,5%)	
Néoplasie évolutive	24 (4,2%)	9 (2,8%)	7 (4,3%)	8 (9,5%)	
MTEV	57 (10%)	32 (9,9%)	16 (9,9%)	9 (10,7%)	0,97
Epilepsie	8 (1,4%)	5 (1,6%)	3 (1,8%)	0	
Trouble de l'hémostase	3 (0,5%)	2 (0,6%)	1 (0,6%)	0	
Anémie pré opératoire	42 (7,4%)	24 (7,4%)	16 (9,7%)	2 (2,4%)	
Score ASA > ou = 3	122 (21,3%)	65 (20,1%)	36 (22%)	21 (25%)	
Supplémentation martiale pré-opératoire	45 (7,9%)	29 (9%)	8 (4,9%)	8 (9,5%)	
Intra veineuse	43 (95,6%)	28 (96,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	
Orale	2 (4,4%)	1 (4,5%)	1 (12,5%)	0	
<b>Traitement</b>					
Traitement anticoagulant	66 (11,6%)	38 (11,8%)	19 (11,6%)	9 (10,7%)	
-AVK	20 (30,3%)	11 (28,9%)	5 (26,3%)	4 (44,4%)	
-NACO	44 (66,7%)	27 (71,1%)	13 (68,4%)	4 (44,4%)	
-Héparine	2 (3%)	0	1 (5,3%)	1 (11,1%)	
Traitement antiagrégant plaquettaire	126 (22,1%)	55 (17%)	48 (29,3%)	23 (27,4%)	
-Simple	120 (96%)	52 (94,5%)	45 (95,7%)	23 (100%)	
-Double	6 (4%)	3 (5,5%)	2 (4,3%)	0	

Paramètres biologiques					
Hémoglobine pré-opératoire (g/dL)	13,8 ± 1,2	13,7 ± 1,1	14 ± 1,3	14 ± 1,3	
Hématocrite pré-opératoire (%)	40,7 ± 5	40,5 ± 4,6	40,7 ± 3,7	41,1 ± 8,2	
Créatinine pré-opératoire (mg/L)	7,8 ± 5,3	7,7 ± 5,8	8,1 ± 5,2	7,6 ± 2,7	

*Résultats exprimés en n (%) pour les effectifs et moyenne +/- écart-type ou médiane [IC] pour les variables numériques*

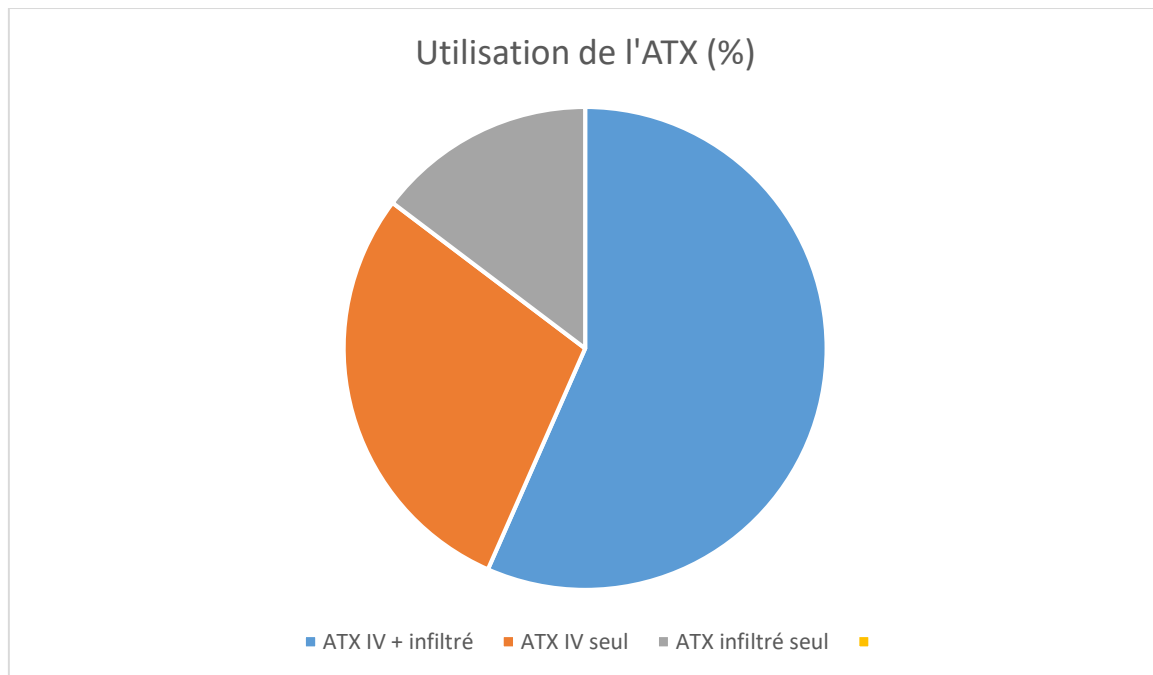
## C Données per-opératoires

Au total, 334 patients étaient opérés d'une PTH et 237 d'une PTG.

L'indication opératoire s'inscrivait presque exclusivement dans le cadre d'une maladie ostéo-articulaire dégénérative ; seule une patiente présentait une tumeur osseuse.

323 patients (56,6%) ont reçu de l'ATX intra-veineux et en infiltration ; 164 patients (28,7%) ont reçu de l'ATX en infiltration seule ; et 84 patients (14,7 %) ont reçu de l'ATX en intra-veineux seul.





*Figure 2 : utilisation de l'ATX*

Le saignement per-opératoire moyen était de  $269,7 \pm 144,9$  mL, ce qui représentait une variation de  $4,7 \pm 2,6$  % du volume sanguin total des patients.

Les caractéristiques per-opératoires sont résumées dans le tableau II.

**Tableau II : Données per-opératoires de la population étudiée**

Données chirurgicales	Total n=571	Groupe 1 n= 323 ATX IV + infiltré	Groupe 2 n= 164 ATX INFILTRÉ SEUL	Groupe 3 n= 84 ATX IV seul	p
Indication opératoire					
-Maladie ostéo articulaire dégénérative	570 (99,8%)	322 (99,7%)	164 (100%)	84 (100%)	
-Cancer	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	0	
Type d'intervention					
- PTH	334 (58,5%)	185 (57,3%)	112 (68,3%)	37 (44%)	
- PTG	237 (41,5%)	138 (42,7%)	52 (31,7%)	47 (56%)	
Coté					
- droit	303 (53,1%)	179 (55,4%)	80 (48%)	44 (52,4%)	
- bilatéral	8 (1,4%)	7 (2,2%)	0	1 (1,2%)	
Expérience de l'opérateur					
- senior	256 (44,9%)	154 (47,8%)	53 (32,3%)	49 (58,3%)	<0,01
Durée interventions (min)	91 ± 29,8	92,5 ± 30,2	87,5 ± 25,5	92,8 ± 35,4	
- PTH	79,7 ± 24,4	81,8 ± 24,7	79,6 ± 22,1	69,7 ± 27,8	
- PTG	107 ± 29,3	106,7 ± 31,1	104,4 ± 24	11,9 ± 28,2	
Garrot (pour les PTG)	56 (9,8%)	31 (9,6%)	18 (11%)	7 (8,3%)	0,78
Durée du Garrot	35 [26 ; 42]	31 [24 ; 42]	38,5 [9 ; 42]	37 [31 ; 42]	
Redons	173 (36,4%)	98 (30,3%)	46 (28%)	29 (34,5%)	
Jour ablation					
- 0	3 (1,7%)	2 (2%)	1 (2,2%)	0	
- 1	63 (36,4%)	36 (36,7%)	16 (34,8%)	11 (37,9%)	
- 2	68 (39,3%)	44 (44,9%)	13 (28,3%)	11 (37,9%)	
- 3	35 (20,2%)	15 (15,3%)	14 (30,4%)	6 (20,7%)	
- 4	4 (2,3%)	1 (1%)	2 (4,3%)	1 (3,4%)	

Résultats exprimés en n (%) pour les effectifs et moyenne +/- écart type ou médiane [IC] pour les variables numériques

**Tableau II BIS :**

Données Anesthésiques	Total N=571	Groupe 1 N= 323 ATX IV + infiltré	Groupe 2 N= 164 ATX INFILTRÉ SEUL	Groupe 3 N= 84 ATX IV seul	p
Type d'anesthésie					
- Anesthésie générale	473 (82,8%)	277 (85,8%)	129 (78,7%)	67 (79,8%)	
-Rachianesthésie	98 (17,2%)	46 (14,2%)	35 (21,3%)	17 (20,2%)	
Utilisation de l'ATX					
- ATX IV + infiltration	323 (56,6%)	323 (100%)	0	0	
- ATX infiltration seule	164 (28,7%)	0	164 (100%)	0	
- ATX IV seul	84 (14,7%)	0	0	84 (100%)	
- Dose ATX IV (mg)	1000 [1000 ;1000]	1000 [1000 ;1000]	NA	1000 [1000;1000]	
- Dose ATX IV (mg/kg)	13,2 ± 3,2	13,2 ± 3	NA	13,1 ± 3,2	
- Dose ATX infiltration (mg)	1500 [1500 ;1500]	1500 [1500 ;1500]	1500 [1500 ;1500]	NA	
Perte sanguines et transfusion					
Transfusion per-opératoire	0	0	0	0	
Adjuvant transfusionnel	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0	
Saignement per-opératoire	269,7 ± 144,9	257,2 ± 141,5	307,1 ± 161,5	243,4 ± 105,1	
Perte sanguine per-opératoire (% selon VST)	4,7 ± 2,6	4,5 ± 2,4	5,4 ± 3,1	4,3 ± 2,1	

*Résultats exprimés en n (%) pour les effectifs et moyenne +/- écart type ou médiane [IC] pour les variables numériques*

## D Données post-opératoires

Le delta d'hémoglobine à J1 était de  $-2,1 \pm 0,9$  g/dL. Le delta d'hémoglobine à J4 était de  $-2,8 \pm 1,2$ g/dL.

12 patients (2,1%) ont bénéficié d'une transfusion en post-opératoire.

Concernant les complications, 7 patients (1,2%) ont présenté un évènement thrombo-embolique et 13 patients (2,3 %) un épisode d'insuffisance rénale aigue.

La durée moyenne de séjour était de  $7 \pm 3,2$  jours.

Les principales données post-opératoires sont résumées dans le tableau III.

**Tableau III : Données post-opératoires de la population étudiée**

Données post-opératoires	Total n=571	Groupe 1 n= 323 ATX IV + infiltré	Groupe 2 n= 164 ATX INFILTRÉ SEUL	Groupe 3 n= 84 ATX IV seul	p
Paramètres biologiques					
Hémoglobine J1 (g/dL)	11,7 ± 1,2	11,7 ± 1,2	11,8 ± 1,4	11,6 ± 1,2	
<b>Delta Hg J1</b>	<b>-2,1 ± 0,9</b>	<b>-2 ± 0,9</b>	<b>-2,2 ± 1</b>	<b>-2,4 ± 1</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Hémoglobine J4	10,9 ± 1,3	11 ± 1,3	10,8 ± 1,4	10,7 ± 1,1	
Delta Hg J4 (n=343)	-2,8 ± 1,2	-2,6 ± 1,2	-3 ± 1	-3,2 ± 1,2	< 0,001
Hématocrite J1	35,6 ± 3,6	35,7 ± 3,4	35,7 ± 3,9	35 ± 3,6	
Delta Ht J1	-5,2 ± 4,8	-4,8 ± 4,6	-5,5 ± 3,7	-6,2 ± 7,6	
Hématocrite J4	33 ± 4,7	33,5 ± 4,9	32,8 ± 4,1	31,9 ± 5,1	
Delta Ht J4 (n=343)	-2,3 ± 3,9	-2 ± 4,2	-2,5 ± 3,6	-2,8 ± 4,6	
Anémie post-opératoire	391 (68,5%)	217 (67,2%)	111 (67,7%)	63 (75%)	
Perte sanguines et transfusion					
Saignement post-opératoire redons (mL)	100 [40 ;200]	85 [40 ;200]	145 [40 ;300]	100 [40 ;200]	
Saignement total (mL)	300 [200 ;400]	250 [200 ;400]	300 [200 ;470]	300 [200 ;310]	0,0016

Perte sanguine totale (%selon VST)	5,6 ± 3,7	5,2 ± 3,2	6,4 ± 4,1	5,5 ± 4,5	0,042
Transfusion	12 (2,1%)	4 (1,2%)	6 (3,7%)	2 (2,4%)	0,13
nombre de CGUA					
- 1	2 (16,7%)	1 (25%)	1 (16,7%)	0	
- 2	6 (50%)	3 (75%)	2 (33,3%)	1 (50%)	
- 3	3 (25%)	0	2 (33,3%)	1 (50%)	
- 4	1 (8,3%)	0	1 (16,7%)	0	
Adjuvant transfusionnel	0	0	0	0	
Effets secondaires recherchés					
Créatinémie post-opératoire (mg/L) (n=343)	8,1 ± 4,6	7,7 ± 2,7	8,9 ± 7,4	8,1 ± 2,9	
Insuffisance rénale aiguë post-opératoire	13 (2,3%)	6 (1,9%)	3 (1,8%)	4 (4,8%)	0,254
MTEV post-opératoire	7 (1,2%)	4 (1,2%)	2 (1,2%)	2 (2,4%)	NR
Autre					
Durée moyenne de séjour	7 ± 3,2	6,9 ± 3,5	7 ± 3,1	7,1 ± 2,4	
Supplémentation fer post-opératoire	21 (3,7%)	15 (4,6%)	4 (2,4%)	2 (2,4%)	

Résultats exprimés en n (%) pour les effectifs et moyenne +/- écart-type ou médiane [IC] pour les variables numériques

## II Analyse du critère principal de jugement

Le delta d'hémoglobine à J1 post-opératoire était significativement différent entre les 3 groupes ( $p < 0,0001$ ). Il était de  $-2,0 \pm 0,9$  d/dL pour le groupe 1 ; de  $-2,2 \pm 1$  g/dL pour le groupe 2 et de  $-2,4 \pm 1$  g/dL pour le groupe 3.

Il existait une différence significative des deltas d'hémoglobine entre les groupes ATX IV + infiltré versus ATX infiltré seul ( $p = 0,0131$ ) ; et entre les groupes ATX IV + infiltré vs ATX IV seul ( $p = 0,0003$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes ATX infiltré seul versus IV seul.

Ces résultats sont résumés dans le tableau IV.

**Tableau IV : différence du delta hémoglobine entre les 3 groupes sans ajustement**

	groupe	groupe	p
groupe	ATX IV + infiltré	ATX infiltré seul	0,0131
groupe	ATX IV + infiltré	ATX IV seul	0,0003
groupe	ATX infiltré seul	ATX IV seul	0,3546

### III Modèle de régression logistique

Après ajustement entre nos 3 groupes sur les facteurs de confusion suivants : type d'intervention, expérience de l'opérateur, trouble de l'hémostase, présence d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, trouble de l'inflammation ou néoplasie évolutive ; nous avons pu mettre en évidence une différence significative des deltas d'hémoglobine entre les groupes ATX IV + infiltré versus ATX infiltré seul ( $p=0,0045$ ) ; et entre les groupes ATX IV + infiltré vs ATX IV seul ( $p=0,0004$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes ATX infiltré seul versus IV seul.

Ces résultats sont résumés dans le tableau V.

**Tableau V : différence du delta hémoglobine entre les 3 groupes après ajustement**

	groupe	groupe	p
groupe	ATX IV + infiltré	ATX infiltré seul	0,0045
groupe	ATX IV + infiltré	ATX IV seul	0,0004
groupe	ATX infiltré seul	ATX IV seul	0,7314

## IV Analyse des critères de jugement secondaire

Le delta d'hémoglobine à J4 était significativement différent entre les groupes ATX IV + infiltré vs IV seul ( $p < 0,0026$ ) ; et entre les groupes ATX IV + infiltré vs infiltré seul ( $p < 0,0358$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ATX infiltré seul vs ATX IV seul.

Le saignement total ( $p = 0,0016$ ) ; ainsi que les pertes sanguines totales rapportées au volume sanguin total ( $p = 0,0042$ ) étaient significativement différents pour les 3 groupes. Il existait une différence significative uniquement entre les groupes ATX IV + infiltration versus le groupe ATX infiltré seul.

Ces résultats sont résumés dans les tableaux VI et VII.

**Tableau VI : différence du saignement total entre les 3 groupes**

	groupe	groupe	p
groupe	ATX IV + infiltré	ATX infiltré seul	0,0010
groupe	ATX IV + infiltré	ATX IV seul	1
groupe	ATX infiltré seul	ATX IV seul	0,1412

**Tableau VII : différence des pertes sanguines totales entre les 3 groupes**

	groupe	groupe	p
groupe	ATX IV + infiltré	ATX infiltré seul	0,0034
groupe	ATX IV + infiltré	ATX IV seul	1
groupe	ATX infiltré seul	ATX IV seul	0,1269

Il n'y avait pas de différence entre le groupe ATX IV + infiltration et le groupe ATX IV seul pour le saignement per-opératoire ( $p = 0,6207$ ).

Concernant le taux de transfusion, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 3 groupes ( $p=0,13$ ).

Le taux d'insuffisance rénale aigue post-opératoire n'était pas significativement différent entre les 3 groupes ( $p=0,25$ ). Le taux d'évènement thrombo-embolique était faible dans les 3 groupes, il n'a pas pu être analysé.



## DISCUSSION

### I Efficacité de l'acide tranexamique

Dans notre étude, le delta d'hémoglobine était significativement moins important dans le groupe ATX IV + infiltration versus les groupes ATX infiltration seule et ATX IV seule. Ce résultat est similaire avec la méta analyse de Sun et al. Parue en 2019. Cette étude comparait aussi l'utilisation de l'ATX en 3 groupes à la recherche d'une synergie de l'ATX. Ils mettaient en évidence dans les chirurgies prothétiques du genou et de la hanche des différences significatives sur la variation du taux d'hémoglobine, la perte totale sanguine péri-opératoire, ainsi que le taux de transfusion post opératoire (21).

La méta-analyse de Xion et al. (22) en 2018 s'intéressait aussi à la combinaison de l'ATX en intra-veineux et en infiltration. Les résultats de notre étude sont proches des leurs puisqu' ils démontraient que l'association intra-veineux et infiltration réduisait de manière significative le delta d'hémoglobine d'un maximum de 0,56 comparé à l'utilisation IV seule. Dans leur étude, ils retrouvaient également une diminution des pertes sanguines totales entre les groupes ATX IV + infiltré versus IV seul. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative dans notre étude concernant les pertes sanguines totales, mais le petit p est proche du seuil de significativité et notre étude manque peut-être de puissance pour pouvoir montrer une différence significative. De plus, contrairement à notre étude, leur population ne comprenait que des patients opérés de PTG ; et nous pouvons nous interroger sur la disparité entre les différentes études de leur méta-analyse puisqu'il y avait d'importantes variation entre les doses d'ATX administrées par voie intra-veineuse.

La méta-analyse asiatique sur l'utilisation de l'ATX en infiltration seule publiée en 2016 par Xie et al. (19) retrouvait aussi des résultats similaires aux nôtres. Elle comparait l'ATX IV versus l'ATX en infiltration pendant les chirurgies prothétiques de la hanche et du genou. Il existait dans leur analyse une variation du delta d'hémoglobine moins importante dans le groupe ATX IV que dans le groupe infiltration mais sans retrouver de différence significative sur la perte sanguine totale ou sur le saignement dans les redons. Ces différences étaient expliquées par le moment de l'administration de l'ATX. L'administration intra-veineuse est recommandée avant l'incision chirurgicale, et une efficacité moindre est constatée si celle-ci est effectuée en fin de chirurgie (27). En effet, la fibrinolyse est activée dès le début de l'acte chirurgical, et celle-ci peut durer jusqu'à 18 heures chez certains patients (28) (29). L'infiltration intervenant en fin d'intervention, la fibrinolyse est déjà installée, et elle aurait donc moins d'impact sur le saignement per-opératoire (30) (31). L'efficacité de l'infiltration est expliquée par sa pharmacocinétique. Sur des modèles de lapins in vitro, la concentration en ATX présente un pic plasmatique moindre mais un effet pharmacologique prolongé dans le temps comparé à l'injection IV seule (32).

Nous avons fait le choix d'exclure les patients n'ayant pas reçu d'ATX car son utilisation de manière systématique est désormais recommandée en chirurgie prothétique programmée depuis plusieurs années avec un accord fort. (23) Les études ATX versus placebo ont montré de manière significative à plusieurs reprises son intérêt dans la diminution du saignement et du recours transfusionnel mais aussi la durée moyenne de séjour (24) (25) (26).

Peu de patients ont été transfusés dans notre population. On notait déjà un taux relativement faible (1,77%) lors d'une précédente étude prospective en 2016 au CHRU de Lille (33). Certaines études n'ont pas montré d'impact seul de l'ATX sur la transfusion en comparant les différentes voies (22) (34). L'acte transfusionnel est soumis à une prescription médicale et on note des variabilités importantes dans la prise de décision en fonction du seuil transfusionnel choisi, variant de 7,5 à 10 g/dL (35). Dans notre étude, les recommandations HAS de 2014 sur la transfusion de produits sanguins ont été respectées (36).

La prévalence de l'anémie pré-opératoire (principal facteur de risque de transfusion en chirurgie orthopédique majeure (37)) était plutôt faible dans notre étude (7,4%), comparé à l'étude européenne de référence PREPARE (entre 12,9 et 13,2%) (38). Cette différence est probablement expliquée par les stratégies de PBM déjà mises en place dans le service depuis quelques années (supplémentation martiale intra-veineuse et administration d'EPO entre la consultation pré-anesthésique et le bloc opératoire).

La prévalence de l'anémie post-opératoire était en revanche élevée dans notre étude. Celle-ci est principalement causée par les pertes sanguines péri-opératoires, bien qu'exacerbée par la réponse inflammatoire liée à la chirurgie et à l'hémodilution liée au remplissage vasculaire. Cette anémie post-opératoire a un impact négatif sur la récupération post-opératoire (39) (40).

Le saignement total était faible dans notre étude, comparé à d'autres (30) (31). Ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs : la courte durée opératoire, l'utilisation systématique de l'ATX dans notre étude mais aussi le faible recours aux systèmes de drainage en post- opératoire.

Les pertes sanguines observées au bloc opératoire étaient plutôt faibles par rapport à la proportion du saignement total. En effet, il existe des pertes sanguines non visibles ; constituées de l'hématome péri-prothétique et de l'infiltration sanguine des masses musculaires (41).

La durée de la chirurgie, était faible dans notre étude. Il s'agit d'un facteur de risque connu de transfusion sanguine péri-opératoire, en rapport avec une complexité du geste et de la coupe osseuse (42) (43). L'utilisation d'un garrot en cas d'arthroplastie totale de genou n'était pas systématique, et sa durée d'utilisation était faible. Son intérêt reste débattu (44) (45). Le système de drainage pourrait augmenter les pertes sanguines quand celui-ci est laissé en place (46) (47).

## II Effets secondaires

La sécurité clinique dans notre étude de l'utilisation de l'ATX semble démontrée. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue et le risque thrombo-embolique ne semble pas augmenté quel que soit le type d'administration de l'ATX. Les articles étudiant les complications éventuelles de l'ATX sont nombreux, et retrouvent toutes une sécurité de son utilisation (48) (49)

(50). Par exemple, dans l'étude américaine de Poeran et al. en 2014 (51) ; qui regroupait presque 900 000 patients de chirurgie orthopédique, les patients traités par ATX en intra-veineux versus placebo, avaient moins de complications, moins d'évènements thrombo-emboliques veineux, moins d'évènements cardiaques ischémiques, moins d'insuffisances rénales aiguës, et moins de complications combinées. Ils ont comparés la survenue d'effets secondaires entre les différentes voies (IV, infiltration, IV + infiltration) et il n'y avait pas d'augmentation des évènements thrombo-emboliques dans les groupes ATX versus placebo. Cette utilisation combinée de l'ATX est fiable et ne semblent pas augmenter le risque d'effets secondaires (52).

Le risque à long terme de l'infiltration intra-articulaire de l'ATX est peu évalué (risque infectieux, toxicité directe, score fonctionnel) (53) (54) (55).

Certaines études suggèrent une EVA plus haute les 24 premières heures chez les patients ayant reçu de l'ATX en infiltration comparé à l'ATX IV avec une différence moyenne d'EVA de 1 à 2 entre les groupes. L'hypothèse avancée est une augmentation de la pression dans l'articulation via le volume injecté. Cette majoration de la douleur doit bien être prise en compte puisque celle-ci pourrait ralentir la réhabilitation précoce (56) (57). Mais ces dernières données sont discordantes avec d'autres études qui mettaient en évidence que l'ATX en infiltration empêchait en partie l'épanchement articulaire, avec une diminution de plus d'un centimètre de la circonférence du genou dans le cadre des PTG (58).

### III Limites de l'étude

Nous n'avons pas pris en compte le remplissage vasculaire pendant le bloc opératoire, ce qui baisserait artificiellement le taux d'hémoglobine post-opératoire en cas d'hémodilution. Il aurait fallu utiliser le delta d'hématocrite plutôt que d'hémoglobine ; mais il y avait trop de données manquantes en pré-opératoire pour utiliser ce paramètre.

Le caractère monocentrique, de même que sa nature rétrospective, sont des biais importants ce qui en fait une étude de niveau 4. Nous avons eu beaucoup de données manquantes lors du travail de recueil. En revanche, les données manquantes ont été exclues des analyses statistiques.

L'effectif de notre cohorte était peut-être trop faible (571 patients), entraînant un manque de puissance dans l'analyse statistique de certaines données comme la transfusion. Certaines variables ont pu être pénalisées par le faible effectif de la cohorte, rendant difficile des calculs statistiques puissants. Cet effectif est le reflet de l'activité prothétique du genou et de la hanche dans notre service entre juillet 2018 et juin 2019.

Les patients n'ayant pas reçu d'ATX ont été exclus de notre étude car ils étaient trop peu nombreux (30 patients) pour pouvoir réaliser des tests statistiques fiables. Nous n'avons donc pas pu comparer et rappeler l'intérêt de l'administration d'ATX quel que soit la voie (versus aucune administration) mais seulement comparer les différents types d'administration.

De même, nous avons dû exclure les patients transfusés (3 patients) pendant l'intervention pour ne pas fausser positivement le delta d'hémoglobine. Il y avait trop de données manquantes pour pouvoir les inclure en calculant de façon fiable les pertes sanguines relatives des patients.

Certains patients de notre étude ont bénéficié de recharge en fer après la consultation d'anesthésie sans contrôle biologique systématique de l'hémoglobine avant le bloc opératoire. Ainsi, l'hémoglobine pré-opératoire n'est peut-être pas fiable pour certains des patients.

Enfin nous n'avons pas mesuré l'incidence du recours à la cryothérapie en post-opératoire immédiat, dont l'utilisation permettrait de réduire les pertes sanguines (59) (60) (61).

## IV Perspectives

L'enjeu majeur pour nos patients reste une prise en charge optimale péri-opératoire et multidisciplinaire, qui s'inscrit dans des programmes de réhabilitation améliorée après chirurgie. L'utilisation de l'ATX permet une meilleure épargne transfusionnelle ; ce qui diminue les durées de séjour et la morbidité peri-opératoire.

Pour aller plus loin, certains auteurs se sont intéressés à l'utilisation de l'ATX sous forme orale, avec une prise par le patient dans le service avant la descente au bloc opératoire. Il n'y aurait pas de différence entre la forme orale et la forme IV sur le saignement total ou le recours transfusionnel. Mais cette logistique peut être

contraignante puisque l'ATX doit être donné environ 2 heures avant l'intervention (62) (63). Certains protocoles décrivent aussi des prises orales précoces en post-opératoire (34).

L'optimisation de la voie administration idéale de l'ATX en chirurgie prothétique est toujours en cours d'évaluation. Il semble donc intéressant de réaliser une étude prospective en double aveugle qui comparerait les différentes voies d'administration.



## CONCLUSION

L'utilisation combinée de l'acide tranexamique intra-veineux et infiltré permet une diminution de la différence du delta d'hémoglobine entre le pré- et le post-opératoire comparée à son utilisation seule dans les chirurgies prothétiques de la hanche et du genou et son utilisation demeure fiable.

Les stratégies d'épargnes transfusionnelles font parties de la réhabilitation améliorée après chirurgie, qui est un enjeu anesthésique et chirurgical important, en permettant de diminuer la morbidité post-opératoire des patients.

La voie d'utilisation optimale de l'acide tranexamique reste encore à être démontré, en couplant une voie sûre d'utilisation, efficace et la moins invasive possible.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 1 nov 2017;103(7, Supplement):S90.
2. Colas S, Ocean B-V, Rudnichi A, Dray-Spira R, Zureik M. Étude d'utilisation des prothèses articulaires de genou en France entre 2008 et 2013. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. mars 2016;64:S23.
3. Schwartz AM, Farley KX, Guild GN, Bradbury TL. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030. *The Journal of Arthroplasty*. juin 2020;35(6):S79-85.
4. Mylod AGJ, France MP, Muser DE, Parsons JR. Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. *JBJS*. août 1990;72(7):1010-2.
5. Raut VV, Stone MH, Wroblewski BM. Reduction of postoperative blood loss after press-fit condylar knee arthroplasty with use of a femoral intramedullary plug. *J Bone Joint Surg Am*. sept 1993;75(9):1356-7.
6. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. nov 1999;81(11):1580-8.
7. Gance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1 févr 2011;114(2):283-92.
8. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios DI. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? *WJO*. 2017;8(6):441.
9. Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SMJ, Tokarski AT, Maltenfort MG, Parvizi J. Predictors of Perioperative Blood Loss in Total Joint Arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2 oct 2013;95(19):1777-83.
10. Li Y, Yin P, Lv H, Meng Y, Zhang L, Tang P. A meta-analysis and systematic review evaluating the use of erythropoietin in total hip and knee arthroplasty. *TCRM*. juill 2018;Volume 14:1191-204.
11. Pujol-Nicolas A, Morrison R, Casson C, Khan S, Marriott A, Tiplady C, et al. Preoperative screening and intervention for mild anemia with low iron stores in elective hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2017;57(12):3049-57.
12. Rineau E, Chaudet A, Chassier C, Bizot P, Lasocki S. Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study: *Blood Management in Orthopedic Surgery*. *Transfusion*. mars 2016;56(3):673-81.

13. World Health Organization (WHO). Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. 2011.
14. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *British Journal of Anaesthesia*. juill 2012;109(1):55-68.
15. Mannucci PM. Hemostatic Drugs. *Wood AJJ, éditeur. N Engl J Med*. 23 juill 1998;339(4):245-53.
16. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *British Journal of Surgery*. 12 août 2013;100(10):1271-9.
17. Zufferey PJ. Le point sur les antifibrinolytiques. 2017;16.
18. Xie J, Hu Q, Huang Q, Ma J, Lei Y, Pei F. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: An updated meta-analysis. *Thrombosis Research*. mai 2017;153:28-36.
19. Zhang X, Ni J, Ge W. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. févr 2017;38:15-20.
20. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
21. Sun Q, Li J, Chen J, Zheng C, Liu C, Jia Y. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. janv 2019;9(1):e024350.
22. Xiong H, Liu Y, Zeng Y, Wu Y, Shen B. The efficacy and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 7 sept 2018;19(1):321.
23. Delaunay L, Jenny JY, Albi-Feldzer A, Alfonsi P, Bloc S, Cittanova ML, et al. Réhabilitation améliorée après chirurgie orthopédique lourde du membre inférieur (Arthroplastie de hanche et de genou hors fracture). 2019;36.
24. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. oct 2018;33(10):3083-3089.e4.
25. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. oct 2018;33(10):3090-3098.e1.
26. Georgiev GP, Tanchev PP, Zheleva Z, Kinov P. Comparison of topical and intravenous administration of tranexamic acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. *J Orthop Translat*. avr 2018;13:7-12.
27. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. déc 2012;27(10):1838-43.

28. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res.* janv 2013;131(1):e6-11.
29. Reikerås O, Clementsen T, Bjørnsen S. Time course of thrombosis and fibrinolysis during total hip surgery. *Journal of Orthopaedics and Traumatology.* 1 déc 2006;7:187-91.
30. North WT, Mehran N, Davis JJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. Topical vs Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty.* mai 2016;31(5):1022-6.
31. Zhou K, Wang H, Wang Y, Liu Z, He C, Feng J. Is topical or intravenous tranexamic acid preferred in total hip arthroplasty? A randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *PLOS ONE.* 2 oct 2018;13(10):e0204551.
32. Rong G-X, Shen C-L, Gui B-J, Yin H, Tang Z. Comparison of tranexamic acid pharmacokinetics after intra-articular and intravenous administration in rabbits. *Pak J Pharm Sci.* juill 2017;30(4):1309-16.
33. Riquet M. Gestion péri-opératoire des pertes sanguines en chirurgie prothétique programmée de hanche et de genou au CHRU de Lille : Étude prospective observationnelle. 2018.
34. Qi Y, Li Y, Wang C, Chen H, Rui Y. Comparison of oral and intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arthroplasty.* déc 2020;2(1):9.
35. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology.* juill 2012;117(1):99-106.
36. HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014.
37. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am.* 3 déc 2014;96(23):1945-51.
38. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: A multicentre, observational study. *European Journal of Anaesthesiology.* mars 2015;32(3):160-7.
39. Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth.* juill 2003;50(6 Suppl):S60-64.
40. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: a practical approach from Spain. *Blood Transfus.* juill 2017;15(4):296-306.
41. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* avr 2003;43(4):459-69.

42. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. sept 2014;29(9 Suppl):189-92.
43. Laurent J-B. Etat des lieux des pratiques transfusionnelles en chirurgie programmée prothétique du genou au Centre Hospitalier de Valenciennes. Etude rétrospective à propos de 270 patients.
44. Yi S, Tan J, Chen C, Chen H, Huang W. The use of pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. oct 2014;134(10):1469-76.
45. Yin D, Delisle J, Banica A, Senay A, Ranger P, Laflamme GY, et al. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost. *Orthop Traumatol Surg Res*. juin 2017;103(4):583-9.
46. Chen Z-Y, Gao Y, Chen W, Li X, Zhang Y-Z. Is wound drainage necessary in hip arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. août 2014;24(6):939-46.
47. Wang D, Xu J, Zeng W-N, Zhou K, Xie T-H, Chen Z, et al. Closed Suction Drainage Is Not Associated with Faster Recovery after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study of 80 Patients. *Orthop Surg*. mai 2016;8(2):226-33.
48. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. oct 2018;33(10):3070-3082.e1.
49. Dastrup A, Pottegård A, Hallas J, Overgaard S. Perioperative Tranexamic Acid Treatment and Risk of Cardiovascular Events or Death After Total Hip Arthroplasty: A Population-Based Cohort Study from National Danish Databases. *J Bone Joint Surg Am*. 17 oct 2018;100(20):1742-9.
50. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus*. janv 2018;16(1):36-43.
51. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 12 août 2014;349(aug12 8):g4829-g4829.
52. Yoon B-H, Kim T-Y, Ko YS, Lee Y-K, Ha Y-C, Koo K-H. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206480.
53. Kolin DA, Moverman MA, Menendez ME, Pagani NR, Puzzitiello RN, Kavolus JJ. A break-even analysis of tranexamic acid for prevention of periprosthetic joint infection following total hip and knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedics*. juill 2021;26:54-7.
54. McLean M, McCall K, Smith IDM, Blyth M, Kitson SM, Crowe LAN, et al. Tranexamic acid toxicity in human periarticular tissues. *Bone & Joint Research*. janv 2019;8(1):11-8.
55. Mercier M. Utilisation combinée d'acide tranexamique intra-veineux et topique sans drainage lors de l'implantation primaire d'une prothèse totale du genou : étude prospective comparative de 105 patients. 2017;

56. Wei W, Dang S, Duan D, Wei L. Comparison of intravenous and topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 13 juin 2018;19:191.
57. Wurtz JW, Wurtz LD, Ziemba-Davis M, Deckard ER, Meneghini RM. Topical Tranexamic Acid Increases Early Postoperative Pain After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. juin 2020;35(6S):S219-25.
58. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *International Orthopaedics (SICOT)*. nov 2011;35(11):1639-45.
59. Adie S, Naylor JM, Harris IA. Cryotherapy after total knee arthroplasty a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. août 2010;25(5):709-15.
60. Desteli EE, Imren Y, Aydın N. Effect of both preoperative and postoperative cryoanalgesic treatment on hemostasis and postoperative pain following total knee arthroplasty. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19150-5.
61. Thacoor A, Sandiford N. Cryotherapy following total knee arthroplasty: What is the evidence? *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 1 janv 2019;27(1):2309499019832752.
62. Luo Z-Y, Wang H-Y, Wang D, Zhou K, Pei F-X, Zhou Z-K. Oral vs Intravenous vs Topical Tranexamic Acid in Primary Hip Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Arthroplasty*. mars 2018;33(3):786-93.
63. Sun C, Zhang X, Chen L, Deng J, Ma Q, Cai X, et al. Comparison of oral versus intravenous tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A GRADE analysis and meta-analysis. *Medicine*. 30 oct 2020;99(44):e22999.

## ANNEXE

### Annexe I : Données descriptives sur les taux d'hémoglobine et d'hématocrite

	Total	Groupe 1 ATX IV + INFILTRÉ	Groupe 2 ATX INFILTRÉ SEUL	Groupe 3 ATX IV SEUL
Hg pré- opérateur (g/dL)	571 13,8 ± 1,2 13,8 [13,0 ; 14,6] 10,5 / 17,5	323 13,7 ± 1,1 13,6 [13 ; 14] 10,7 / 16,8	164 14 ± 1,3 14 [13,3 ; 14,9] 10,5 / 17,5	84 14 ± 1,3 13,9 [12,9 ; 15] 11,3 / 17,2
Hg J1 (g/dL)	571 11,7 ± 1,2 11,7 [10,8 ; 12,5] 7,8 / 15,7	323 11,7 ± 1,2 11,7 [10,9 ; 12,5] 8,6 / 15,7	164 11,8 ± 1,4 11,8 [10,9 ; 12,7] 8,5 / 15,7	84 11,6 ± 1,2 11,6 [10,8 ; 12,5] 7,8 / 14,4
Delta Hg	571 -2,1 ± 0,9 -2,0 [-2,7 ; -1,5] -5,2 / 1,0	323 -2,0 ± 0,9 -1,9 [-2,5 ; 1,4] -4,7 / 1	164 -2,2 ± 1,0 -2,3 [-3 ; -1,5] -5,1 / 0,0	84 -2,4 ± 1,0 -2,1 [-3,2 ; -1,9] -5,2 / -0,4
Hg J4 (g/dL)	343 10,9 ± 1,3 10,8 [10,0 ; 11,7] 7,9 / 15,1	194 11,0 ± 1,3 11 [10,1 ; 12] 7,9 / 15,1	93 10,8 ± 1,4 10,8 [9,7 ; 11,7] 7,9 / 14,1	56 10,7 ± 1,1 10,6 [10,1 ; 11,5] 8,0 / 13,2
Delta Hg J4	343 -2,8 ± 1,2 -2,7 [-3,5 ; -2,0] -6,8 / 0,1	194 -2,6 ± 1,2 -2,6 [-3,4 ; -1,8] -6,7 / 0,1	93 -3,0 ± 1,0 -2,9 [-3,7 ; -2,2] -6,3 / -1,2	56 -3,2 ± 1,2 -3,0 [-3,9 ; -2,4] -6,8 / -1,2

Ht pré- opérateur (%)	123 40,7 ± 5,0 40,9 [38,6 ; 43,8] 12,4 / 54,0	65 40 ± 4,6 40,9 [38,7 ; 43,4] 12,4 / 47,1	41 40,7 ± 3,7 41,3 [38,4 ; 43,3] 33,3 / 48,3	17 41,1 ± 8,2 40,8 [38,6 ; 45,4] 15,3 / 54
Ht J1 (%)	570 35,6 ± 3,6 35,5 [33,1 ; 38] 23,7 / 45,3	323 35,7 ± 3,4 35,6 [33,3 ; 38] 25,9 / 44,2	163 35,7 ± 3,9 35,7 [32,6 ; 38,2] 26,5 / 45,3	84 35,0 ± 3,6 35,1 [32,6 ; 37,5] 23,7 / 43,3
Delta Ht J1	123 -5,2 ± 4,8 -5,3 [-8,0 ; -3,2] -15,0 / 25,8	65 -4,8 ± 4,6 -5,0 [-7,3 ; -3,2] -11,6 / 25,	41 -5,5 ± 3,7 -5,5 [-8,3 ; -3,0] -14,3 / 0,3	17 -6,2 ± 7,6 -6,4 [-8,9 ; -5,2] -15,0 / 20,2
Ht J4 (%)	343 33,0 ± 4,7 33,3 [30,5 ; 36,1] 8,9 / 44,3	194 33,5 ± 4,9 33,6 [31,1 ; 36,9] 11,2 / 44,3	93 32,8 ± 4,1 32,7 [29,4 ; 36] 24,3 / 41,7	56 31,9 ± 5,1 32,2 [30,6 ; 34,6] 8,9 / 38,7
Delta Ht J4	343 -2,3 ± 3,9 -1,9 [-3,8 ; 0,0] -28,5 / 5,8	194 -2,0 ± 4,2 -1,7 [-3,5 ; 0,5] -28,5 / 5,6	93 -2,5 ± 2,6 -2,5 [4,1 ; -0,6] -11,8 / 3,8	56 -2,8 ± 4,6 [-1,9 -4,4 ; -0,3] -24 / 3,8

*Résultats exprimés en n pour les effectifs ; moyenne +/- écart-type ou médiane [IC] et minimum/max*



**Annexe II, analyse du Delta Hg selon la variable intervention**

<b>Intervention</b>	<b>Groupes</b>	<b>Delta Hg (g/dL)</b>
<b>PTH</b>	ATX IV + infiltré	-1,88 ± 0,9
	ATX infiltré seul	-2,2 ± 0,99
	ATX IV seul	-2,3 ± 0,95
<b>PTG</b>	ATX IV + infiltré	-2,1 ± 0,77
	ATX infiltré seul	-2,3 ± 0,98
	ATX IV seul	-2,5 ± 1

*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*

**AUTEUR : Nom : BECRET****Prénom : Victor****Date de soutenance : 20 octobre****Titre de la thèse :** Impact de l'infiltration d'acide tranexamique sur le saignement péri opératoire en chirurgie prothétique réglée au CHRU de Lille. Une étude rétrospective.**Thèse - Médecine - Lille 2021****Cadre de classement :** *Anesthésie***DES + spécialité :** *anesthésie réanimation***Mots-clés :** acide tranexamique, exacyl, prothèse de hanche, prothèse de genou**Résumé :**

**Objectif :** Les chirurgies prothétiques de hanche et de genoux sont des chirurgies à risque hémorragique majeur. L'utilisation d'anti-fibrinolytique a permis de diminuer le saignement péri-opératoire et le recours à la transfusion mais son mode d'utilisation optimale est peu connue. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'infiltration de l'acide tranexamique sur le saignement péri-opératoire.

**Type d'étude :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique dans le service orthopédique du CHRU de Lille ; entre juillet 2018 et juin 2019.

**Méthode :** L'évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique a été réalisée en comparant 3 groupes selon son mode d'administration. Les caractéristiques démographiques de la population, les données chirurgicales globales, les données anesthésiques per et post opératoires, et la morbidité post opératoire ont été étudiées. Le critère de jugement principal était la variation de l'hémoglobine péri-opératoire.

**Résultats :** 571 patients ont été inclus dans l'analyse et répartis respectivement en 3 groupes. 323 patients ont bénéficié d'une injection intraveineuse et une infiltration d'acide tranexamique (groupe 1), 164 patients ont bénéficié d'une infiltration seule d'acide tranexamique (groupe 2), et 84 patients ont bénéficié d'une injection intra-veineuse seule d'acide tranexamique (groupe 3). On retrouvait une différence significative du delta d'hémoglobine entre les 3 groupes avec une moyenne de  $-2,0 \pm 0,9$  pour le groupe 1 ;  $-2,2 \pm 1$  (groupe 2) et  $-2,4 \pm 1$  (groupe 3) ( $p < 0,0001$ ). On ne notait pas de différence sur le recours transfusionnel ni sur l'apparition d'effets secondaires entre les 3 groupes.

**Conclusion :** L'utilisation combinée de l'acide tranexamique intra-veineux et infiltré permet une diminution du delta hémoglobine entre le pré- et le post-opératoire comparée à son utilisation seule.

**Composition du Jury :****Président : Pr Benoit TAVERNIER****Assesseurs : Pr Gilles PASQUIER, Dr Antoine JEANNETEAU, Dr Clara DEMICHEL**