



INTÉRÊT DES TRAITEMENTS PROCOAGULANTS EN RÉANIMATION

Bernard Vigué

Service d'anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre, 94275 Le Kremlin
Bicêtre

E.mail : bernard.vigue@bct.aphp.fr

INTRODUCTION

L'hémostase est, avant tout, le mécanisme physiologique qui maintient le sang fluide à l'intérieur de la circulation. Dans ce but, il existe une balance entre mécanismes anticoagulants et procoagulants favorable à cette fluidité. Les états d'hypercoagulabilité sont congénitaux ou acquis et normalement perçus comme pathologiques. Ils surviennent en cas de déséquilibre en faveur de la procoagulation. Ces dernières années, l'intérêt pour l'hémostase en réanimation a été décuplé afin de mieux comprendre les relations complexes entre mécanismes de coagulation et inflammation.

Trois mécanismes généraux sous-tendent les phénomènes thrombotiques (triade de Virchow) : diminution du débit sanguin, traumatisme de la paroi vasculaire et modifications dans la balance facteurs anticoagulants-procoagulants. De plus, il existe des répartitions différentes des activités anti et procoagulantes de l'endothélium vasculaire suivant les localisations vasculaires [1]. Par exemple, poumons, cœur, foie ou cerveau ont des variations régionales du facteur Willebrand. Ainsi, il existe des équilibres spécifiques propres à chaque tissu qui peuvent répondre différemment à un traitement hémostatique donné.

Même si un traumatisme (comme la chirurgie) parce qu'il lèse les vaisseaux provoque un état prothrombotique, c'est le plus souvent dans cette situation clinique qu'il nous est nécessaire de renforcer la coagulation pour contrôler un choc hémorragique. C'est d'abord le dépassement des capacités thrombotiques de l'organisme qui provoque le non contrôle de l'hémorragie. La coagulopathie, d'abord liée au débordement du système procoagulant et à la consommation des facteurs, est, de plus, favorisée par l'hypothermie, l'acidose, l'hémodilution et les dysfonctions plaquettaires.

Les traitements procoagulants sont donc d'abord les traitements qui permettent de lutter contre l'hypocoagulation issue de l'hémorragie. Ces premiers traitements sont donc les transfusions dont le but est de rétablir les concentrations des différents éléments nécessaires à une coagulation locale efficace. Puis

plus récemment, l'objectif a été de bloquer les phénomènes hémorragiques en cours par la perfusion de facteur VII activé à dose supra normale. Enfin, nous aborderons les antifibrinolytiques, traitements préventifs, utilisés au bloc opératoire pour limiter l'importance de l'hémorragie.

1. LES TRANSFUSIONS COMME TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE

1.1. LA TRANSFUSION GLOBULAIRE

Il est reconnu que transfuser des culots globulaires améliore les capacités procoagulantes des patients [2]. En effet, les globules rouges contribuent à la margination des plaquettes contre la paroi vasculaire et donc à leur capacité à interagir sur une lésion vasculaire. Les globules rouges interviennent aussi dans les réactions biochimiques d'activation (ADP globulaire active les plaquettes) et de fonctionnalité plaquettaire (activation de la cyclo-oxygénase plaquettaire et production de thromboxane A2 sous la dépendance des globules rouges). Ces propriétés font qu'il existe des perturbations du temps de saignement significatives dès 15 % de réduction de l'hématocrite alors qu'elles ne sont visibles qu'après réduction de plus de 30 % de la concentration plaquettaire [3]. Les conséquences pratiques de ces constatations ne sont pas encore définies clairement, mais il apparaît que la grande limite de l'hémodilution normovolémique pourrait être l'absence de préservation d'une coagulation normale plus que la diminution du transport en oxygène [2]. A l'avenir, il sera donc nécessaire de définir une concentration d'hémoglobine minimale au-delà de laquelle l'hémostase est préservée. Certains travaux expérimentaux suggèrent qu'un hématocrite aussi élevé que 35 % pourrait être nécessaire pour maintenir une hémostase normale en cas de transfusion massive [2].

1.2. LES FACTEURS DE LA COAGULATION

Les déficits en facteurs de la coagulation participent aux perturbations de l'hémostase, mais l'analyse détaillée facteur par facteur n'est pas faite. Par ailleurs, la situation apparaît différente en fonction de l'importance de la stimulation inflammatoire (choc hémorragique isolé ou polytraumatisme fermé sévère). En pratique, au cours de la surveillance biologique du choc hémorragique, il apparaît un lien étroit entre concentration d'hémoglobine et temps de prothrombine (TP). Cette corrélation peut être très utile en l'absence de mesure de l'hémostase au lit du patient et pousse à transfuser des facteurs (Plasma frais congelé) plus rapidement dans le cadre de la réanimation d'un état de choc traumatique (le seuil de 7 g.dl⁻¹ d'hémoglobine correspond le plus souvent à des TP de 40 %) qu'au bloc opératoire pendant une chirurgie réglée.

1.3. LES PLAQUETTES

L'hémodilution ne suffit pas à expliquer l'évolution de la concentration des plaquettes pendant l'hémorragie, il semble qu'il existe des phénomènes de relargage plaquettaire dans la circulation sanguine retardant la chute de la concentration des plaquettes [2]. Cependant, de façon identique aux facteurs de coagulation, la cinétique de diminution est différente quand le traumatisme tissulaire est contrôlé (chirurgie) ou quand le contrôle des réactions inflammatoires et hémorragiques est moins facile (polytraumatisme). Il y a bien sûr des interactions entre facteurs de coagulation et numération plaquettaire. Il semble,

par exemple, nécessaire d'avoir un fibrinogène normalisé ($> 1,0 \text{ g.l}^{-1}$) pour qu'une transfusion de plaquettes soit efficace [2].

2. LA LUTTE CONTRE L'HYPOTHERMIE ET L'ACIDOSE

Limiter l'hypothermie est un des moyens importants de conserver l'hémostase au meilleur niveau. En effet, il existe une corrélation entre diminution de la température et allongement du temps de saignement. Cet allongement est réversible dès la température normalisée. L'hypothermie provoque donc une réelle dysfonction plaquettaire réversible au réchauffement. Ce phénomène n'est pas seulement une constatation de laboratoire et a été vérifié en clinique [4]. Le réchauffement des perfusions est donc impératif ainsi que l'ensemble des moyens destinés à contrôler la température centrale des patients.

Les perturbations hémodynamiques qui provoquent choc et acidose aggravent ces troubles de l'hémostase. Les patients hypothermiques et acides développent des saignements significatifs malgré des transfusions correctes en globules rouges comme en facteurs de la coagulation.

3. LE FACTEUR VII ACTIVÉ (NOVOSEVEN®)

3.1. POURQUOI S'INTÉRESSER AU FACTEUR VII ACTIVÉ ?

L'initiation de la coagulation se fait quand le facteur tissulaire (FT) est exposé après traumatisme tissulaire ou stimulation inflammatoire. La plus grande partie du facteur VII circulant est sous forme inactive, la forme activée (VIIa) est estimée à 1 % dans la circulation [5]. Physiologiquement, une fois liée au FT, la forme inactivée est rapidement activée par protéolyse [6]. Cette réaction ne peut se faire en dehors de la présence d'une surface membranaire initiatrice. Après création de ce complexe (FT-VIIa), l'amplification de la production de thrombine se situe sur la surface plaquettaire. La thrombine formée initialement va provoquer l'adhésion et l'activation des plaquettes ainsi que l'activation des facteurs V, VIII et XI. Les plaquettes activent le facteur IX. Tout est alors prêt pour la formation massive de thrombine qui, à la surface de la plaquette activée, provoquera la formation de fibrine à partir du fibrinogène tout en auto-entretenant le phénomène par rétrocontrôle positif. La thrombine active aussi le facteur XIII qui augmente la résistance du caillot à la dégradation contrôlée par la plasmine qui s'active elle aussi. En effet, tout le processus d'activation et d'amplification de la coagulation est régulé par des mécanismes anticoagulants [7].

Notre compréhension de la physiologie de l'hémostase s'est donc transformée d'un modèle présenté comme une cascade, à un modèle de réactions basé sur les liens avec les cellules où le FT et le facteur VIIa, en se complexant à la surface cellulaire, initialisent de façon majeure la coagulation in vivo. Les auteurs insistent donc sur le rôle fondamental de la voie dite extrinsèque dans l'initiation des phénomènes de coagulation, et l'importance de la voie intrinsèque dans l'amplification des réponses. Le facteur VIIa est donc bien une des clés du système.

L'idée de renforcer la coagulation par l'injection de facteur VIIa, initiateur de la coagulation, est donc logique. De nombreux cas cliniques (hémorragies aigues apparaissant dépassées) sont venus renforcer cette conviction [8].

3.2. LES ÉTUDES

Une étude multicentrique et internationale a évalué l'intérêt de la perfusion de facteur VIIa dans les situations hémorragiques d'origine traumatique et chez des patients ayant nécessité plus de 6 culots globulaires dans les 4 premières heures [9]. Les principaux critères de jugement étaient les besoins transfusionnels et la mortalité. L'analyse sépare les traumatismes pénétrants des traumatismes fermés. Il s'agit, pour les auteurs, d'un traitement adjuvant pour le contrôle de l'hémorragie ne devant pas retarder les manœuvres d'hémostase habituelles dans de telles situations. Les résultats sont significatifs chez les traumatismes fermés avec une économie d'en moyenne de 2,6 culots. Ils sont non significatifs pour les traumatismes pénétrants (qui ont des besoins transfusionnels moindres) et pour la mortalité dans les 2 populations étudiées. Même si cette étude ne met pas en évidence de co-morbidité, les résultats en sont donc décevants. Cependant, ils ne correspondent pas à l'impression clinique de certains médecins qui ont eu très concrètement le sentiment de contrôler immédiatement des patients en choc hémorragique après injection de facteur VIIa.

L'idée de renforcer la coagulation par le facteur VIIa pendant le choc hémorragique résiste donc. Le problème pourrait être dans la sélection des patients. L'injection systématique du facteur VIIa à tout patient hémorragique grave semble sans intérêt majeur, mais certaines situations peuvent peut-être en bénéficier. Il y a d'abord les situations d'éloignement des patients des structures de soins adaptées. Le facteur VIIa permettrait de donner un répit à ces patients et d'organiser leur transfert dans de bonnes conditions. La deuxième voie de recherche pourrait être des situations cliniques où les troubles de l'hémostase ont un impact majeur sur la mortalité : l'association choc hémorragique et traumatisme crânien est un bon exemple. En effet, nous savons que le traumatisme crânien est, en lui-même, susceptible d'aggraver des troubles de l'hémostase (par passage de facteurs tissulaires dans la circulation sanguine) et que, surtout, les troubles de l'hémostase sont le principal facteur d'aggravation des lésions hémorragiques cérébrales [10,11].

En effet, Mayer et al. [12] ont montré l'importance possible d'un renforcement de l'hémostase par perfusion de facteur VIIa chez des patients victimes d'accidents hémorragiques cérébraux. Ce traitement est basé sur une analyse de l'évolution dans le temps d'un hématome cérébral [13] : il s'agit de bloquer localement et rapidement (avant 4 heures) la propagation de l'hémorragie cérébrale [12]. Les résultats de cette étude préliminaire sont significatifs pour le volume de la lésion hémorragique, les séquelles neurologiques et la mortalité à 3 mois, mais avec une aggravation de la morbidité thrombotique [12]. Ces résultats demandent donc confirmation, mais semblent très en faveur de l'utilisation de facteur VII dans les phénomènes hémorragiques cérébraux.

Si, dans les études randomisées, la co-morbidité n'est pas significativement aggravée, des événements thrombotiques ont été rapportés après utilisation de facteur VIIa : accidents vasculaires ischémiques, infarctus, thromboses artérielles et veineuses dont la moitié dans les 24 heures après utilisation du produit [14]. Cependant, il n'a pas été possible de faire un lien entre événements indésirables et la dose employée. La situation de ces patients (choc hémorragique par traumatisme ou correction de l'hémophilie) fait qu'il existe, chez eux, plusieurs causes concomitantes de troubles de la coagulation. Par ailleurs, il n'est guère

étonnant que ce produit induise des thromboses puisque c'est, en fait, un but recherché. La faible proportion des accidents thrombotiques rapportée dans les études est peut être à corrélérer avec la faiblesse de l'effet.

En conclusion le facteur VII activé est très probablement un agent hémostatique très puissant, il a fait la preuve de son efficacité chez les hémophiles avec inhibiteurs ou dans l'hémophilie acquise ainsi que dans un certain nombre de situations désespérées, traumatiques et obstétricales, pour l'instant assez mal codifiées. Les résultats sont moins nets dans les études cliniques prospectives. Il reste maintenant à définir un « timing » d'administration pour ce produit, une dose optimale et à évaluer sérieusement son risque thrombotique tout en tenant compte d'un coût qui reste extrêmement élevé.

4. APROTININE (TRASYLOL®)

L'aprotinine est un inhibiteur non spécifique des sérines protéases, il inhibe la plasmine, accessoirement, la kallistéine, la protéine C activée et dans une proportion moindre la thrombine.

Ses effets biologiques sont concentration (et donc dose) dépendante. Sa demi-vie est de 27 minutes. Des concentrations plasmatiques élevées et stables nécessitent une administration élevée continue. Ce produit agit à la fois comme un antithrombotique et un hémostatique. Son efficacité a été montrée notamment en chirurgie cardiaque avec une méta-analyse confirmant la réduction drastique des pertes hémorragiques, des besoins transfusionnels et du nombre de reprises chirurgicales [15]. Les doses fortes semblent plus efficaces que les doses moyennes ou faibles.

En transplantation hépatique, une étude multicentrique et randomisée incluant 137 patients a montré, à fortes doses, une réduction de 60 % du saignement et une réduction de 37 % du volume transfusionnel [16]. Aucune complication thrombo-embolique n'a été observée.

Différents travaux ont aussi montré l'efficacité de ce produit en chirurgie de résection hépatique ou chirurgie orthopédique réglée pour prothèse de hanche ou prothèse de genou, mais c'est vraisemblablement en chirurgie orthopédique septique et carcinologique à haut potentiel hémorragique que ce produit semble le plus efficace [17].

Le risque principal de l'aprotinine n'est pas tant le risque thrombogène qu'un risque allergique de l'ordre de 3 ‰ à la première exposition et de 2,5 % en cas de réexposition.

En résumé, ce produit est efficace ; il réduit de 50 % les apports transfusionnels en chirurgie cardiaque, hépatique et orthopédique majeure. L'efficacité augmente avec les pertes. Son coût est amorti en cas de chirurgie très hémorragique. Le problème du risque anaphylactique n'est pas réglé.

Pourtant l'ensemble des données rapportées vient d'être récemment remis en cause par une étude *non randomisée* incluant 3 474 patients bénéficiant d'une chirurgie de revascularisation coronaire [18]. Parmi eux, 1 295 patients étaient traités par aprotinine, 883 par acide epsilonaminocaproïque, 822 par acide tranéxamique et 1 374 patients ne recevaient pas d'antifibrinolytiques. En cas de chirurgie coronaire de première intention sans antécédent chirurgical, l'aprotinine était associée à une multiplication par 2,6 du risque d'insuffisance rénale, une augmentation de 55 % du risque d'infarctus du myocarde et une augmentation

de 180 % du risque d'accident vasculaire cérébral. Les deux autres produits testés ne modifiaient pas le risque de complication. Les trois produits semblaient équivalents en termes de pertes sanguines, mais les besoins transfusionnels n'étaient pas précisés. Cette publication a interrompu l'utilisation d'aprotinine en chirurgie cardiaque.

Si des critiques peuvent être faites à ce travail, la prudence s'impose et l'avenir nous permettra de collecter plus d'informations sur les risques potentiels de l'aprotinine qui n'avaient auparavant jamais été dépistés par des études randomisées avec des méthodologies correctes.

5. ANTIFIBRINOLYTIQUES ANALOGUE DE LA LYSINE

Nous n'aborderons ici que l'acide tranexamique (Exacyl®). L'acide tranexamique inhibe l'incorporation du plasminogène à la fibrine. Il a une demi-vie d'élimination courte, un bas poids moléculaire et ne subit pas de bio-transformation. Contrairement à l'aprotinine, c'est un produit synthétique et son coût est modéré.

Son efficacité a également été montrée en chirurgie cardiaque [15], en chirurgie orthopédique réglée et au cours de la transplantation hépatique. Il faut noter toutefois que l'efficacité de l'acide tranexamique est globalement moins importante que celle de l'aprotinine : 50 % de réduction des transfusions avec l'aprotinine, contre environ 30 % avec l'acide tranexamique.

Il n'induit pas de risque allergique. La question du risque thrombotique en revanche est tout à fait posée.

CONCLUSION

Intervenir dans la balance physiologique entre phénomènes d'anticoagulation et procoagulation pour favoriser la procoagulation est un exercice difficile et encore mal maîtrisé. De nombreuses questions restent en suspens : l'utilisation raisonnée des moyens transfusionnels, les indications précises, le moment opportun et le maniement des doses de facteur VIIa et, enfin, les controverses entre traitements préventifs : aprotinine et acide tranexamique [19]. Les progrès réalisés dans la compréhension des différents mécanismes, la dynamique autour de ces questions et l'importance clinique des phénomènes en jeu nous font penser que des avancées importantes auront lieu dans les années à venir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999;240:1555-1564
- [2] Hardy JF, de Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth* 2004;51:293-310
- [3] Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of non-surgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-983
- [4] Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292
- [5] Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantification of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81:734-744

- [6] Nemerson Y, Repke D. Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII: the role of a bifunctional coagulation cofactor. *Thromb Res* 1985;40:351-358
- [7] Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Int Care Med* 2004;30:1032-1040
- [8] Mohr AM, Holcomb JB, Dutton RP, Duranteau J. Recombinant activated factor VIIa and hemostasis in critical care: a focus on trauma. *Crit Care* 2005;9:S37-S42
- [9] Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PIT, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-18
- [10] Oertel M, Kelly DF, McArthur D, Boscardin WJ, Glenn TC, Lee JH, Gravori T, Obukhov D, McBride DQ, Martin NA. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg* 2002;96:109-116
- [11] Rouxel JM, Tazarourte K, Le Moigno S, Ract C, Vigué B. Prise en charge pré-hospitalière des traumatisés crâniens. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23:6-14
- [12] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85
- [13] Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:224-229
- [14] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after the use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;18:293-298
- [15] 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
- [16] Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkiewicz A, Lindgren L, Palareti G, Hermans J, Terpstra OT. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000;355:1303-9
- [17] Samama ChM, Langeron O, Rosencher N, Capdevila N, Rouche P, Pegoix M, Bernière J, Coriat P, for the HACOL Study Group. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery : a randomized double blind dose ranging study. *Anesth Analg* 2002;95:287-93
- [18] 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
- [19] Levy JH. Aprotinin versus tranexamic acid: the controversy continues. *Transfusion* 2006;46:319-320