ANTIFIBRINOLYTIQUES : ET S'IL N'EN RESTAIT BIENTÔT PLUS QU'UN ?

Charles Marc Samama
Service d'anesthésie réanimation, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04. E. mail : marc.samama@htd.aphp.fr

INTRODUCTION

Les antifibrinolytiques, et notamment l'aprotinine, sont largement prescrits en péri-opératoire, le plus souvent sur un mode prophylactique. Ils ont fait la preuve de leur efficacité dans nombre de situations chirurgicales, en diminuant presque toujours le saignement, en limitant souvent les apports transfusionnels, en réduisant parfois le taux de reprise opératoire et, plus rarement, en agissant sur la mortalité.

Ils ont simplifié la prise en charge des patients en chirurgie cardiaque, transformé le pronostic de la transplantation hépatique et sont utilisés couramment en chirurgie orthopédique avec un succès certain.

Tout irait donc pour le mieux si un, ou plutôt plusieurs grains de sable, ne s'étaient introduits l'an passé dans les engrenages pourtant bien rôdés de la molécule leader, l'aprotinine…

1. APROTININE (TRASYLOL®)

C'est un polypeptide de 6500 Daltons extrait de poumon bovin. C'est un inhibiteur non spécifique des sérines protéases. Il inhibe la plasmine et, accessoirement, la kallicréine, la protéine C activée et dans une proportion encore moindre la thrombine.

Ses effets biologiques sont concentration (dose) dépendants. L'activité est exprimée en unités inactivant la kallicréine ; sa redistribution est rapide [1]. 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 dans de très nombreux travaux à la méthodologie inattaquable (études multicentriques randomisées en double aveugle avec un grand collectif de patients (RCTs). Pour résumer ces études, la méta-analyse de Laupacis et al en chirurgie cardiaque a

montré que l'aprotinine réduisait de façon drastique le volume du saignement, la transfusion et le nombre de reprises chirurgicales, que les patients aient été opérés en première intention ou pour une reprise chirurgicale, quel que soit le niveau d'hémoglobine, et qu'ils aient été ou non traités par aspirine [2]. Le taux de réintervention pour hémostase était réduit de 5,0 à 1,8 %. Les doses fortes semblaient plus efficaces que les doses moyennes ou faibles.

En chirurgie de la transplantation hépatique, de nombreuses études ont mis en évidence un effet favorable, confirmé par l'étude de Porte et al, multicentrique, randomisée en double aveugle, incluant 137 patients, qui montrait une réduction du saignement de 60 % avec la forte dose, et une réduction de 37 % du volume transfusionnel avec cette même forte dose [3]. Aucune complication thrombo-embolique n'était observée.

Différents travaux ont pu montrer l'efficacité de ce produit en chirurgie de la résection hépatique ou en chirurgie orthopédique réglée pour prothèse de hanche et prothèse de genou, mais c'est vraisemblablement en chirurgie orthopédique septique et carcinologique à haut potentiel hémorragique que ce produit s'est révélé extrêmement efficace aussi bien dans l'étude de Capdevila et al [4] que dans l'étude Hacol (5).

Jusque là, le principal risque reconnu de l'aprotinine n'était pas tant un risque thrombogène qu'un risque allergique de l'ordre de 3 ‰ à la première exposition et de 2,5% par réexposition.

En résumé, ce produit était considéré comme tout ce qu'il y a de plus efficace ; il réduisait de 50 % les apports transfusionnels en chirurgie cardiaque, hépatique et orthopédique majeure. L'efficacité augmentait avec le volume des pertes sanguines. Son coût était amorti en chirurgie très hémorragique. Le problème du risque anaphylactique n'était pas réglé, mais il était bien géré au quotidien.

Pourtant, l'ensemble des données rapportées plus haut a été récemment remis en question par une étude de Dennis Mangano et al parue dans le New England Journal of Medicine. Cette étude de cohorte a inclus 3474 patients subissant une chirurgie de revascularisation coronaire [6]. Parmi eux, 1295 patients étaient traités par Aprotinine, 883 par acide epsilon-amino-caproïque, 822 par acide tranexamique et 1374 patients ne recevaient pas d'antifibrinolytiques. La méthodologie n'était pas randomisée, elle utilisait le score de propension (propensity score) et elle montrait que chez les patients qui subissaient une 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. Ce risque persistait chez les patients qui bénéficiaient d'une chirurgie cardiaque combinée ou qui avaient subi un pontage mais avaient des antécédents chirurgicaux. Il y était rapporté une multiplication par 2,34 du risque d'insuffisance rénale. En revanche les risques d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux n'étaient pas augmentés. Les deux autres produits testés ne modifiaient pas le risque de complication. Les trois produits semblaient équivalents en ce qui concernait les pertes sanguines, la transfusion n'était pas mentionnée.

De nombreuses critiques ont été faites à ce travail et à son auteur. La pratique privilégiant depuis de nombreuses années l'administration d'aprotinine chez les

patients les plus à risque (hémorragique, mais de fait également thrombotique) introduisait un biais majeur que la technique statistique ne pouvait complètement gommer. Les dates de début et de fin du recueil des données n'étaient pas fournies et des similitudes troublantes avec des études précédentes du même groupe laissaient penser qu'il pouvait s'agir de patients assez « anciens », opérés avant l'ère de la bithérapie antiplaquettaire. Des incohérences entre le résumé de l'article et le corps du texte introduisaient un doute sur le sérieux de la rédaction. De plus, le risque potentiel rénal, cérébral et coronaire de l'aprotinine n'avait auparavant jamais été vraiment montré dans des études randomisées en double aveugle adoptant donc de fait une méthodologie correcte. Enfin, le refus net de Mangano de communiquer sa base de données à la Food and Drug Administration (FDA), attitude soit-dit en passant impensable en Europe, confirmait la suspicion vis-à-vis de l'article.

Malgré plusieurs communiqués rassurants de Bayer, la publication de cette étude a déclenché une tempête dans le Landernau de la chirurgie cardiaque et des agents hémostatiques. Il s'en est immédiatement suivi une chute de la prescription d'aprotinine et bien sûr l'émergence de très nombreux articles, débats, tribunes et symposiums, sollicités ou non par l'industriel. Des « Key Opinion Leaders » (KOL) plus ou moins proches de Bayer ont donné de la voix, soulignant les questions posées par la méthodologie de l'article et réaffirmant leur foi dans la molécule. Alors que la FDA s'apprêtait à relativiser la portée du papier de Mangano en septembre 2006 après avoir émis des recommandations de prudence dans un premier temps, il est apparu que des données confidentielles de Bayer sur une série interne de 67000 patients avaient été dissimulées et qu'elles semblaient confirmer les effets secondaires du produit. Marche arrière de la FDA, enquête sur l'enquête Bayer, puis deuxième papier de Mangano, un peu plus documenté qui montre cette fois une majoration nette de la mortalité à 5 ans chez les patients traités par l'aprotinine, comparativement aux deux autres hémostatiques généralement utilisés [7]. La situation devient extrêmement compliquée, laissant entrevoir de nombreuses interrogations sur le produit.

2. ACIDE TRANEXAMIQUE (EXACYL®)

C'est un antifibrinolytique indirect qui inhibe l'incorporation du plasminogène à la fibrine. Il possède une demi-vie d'élimination courte, un bas poids moléculaire et ne subit pas de bio-transformation. Il n'induit pas de risque allergique. C'est un produit synthétique contrairement à l'aprotinine, et son coût est très modéré [1]. Les déboires de l'aprotinine lui assurent actuellement une plus grande popularité.

Son efficacité a été montrée en chirurgie cardiaque avec CEC par plusieurs études utilisant des doses différentes et confirmée par la méta-analyse de Laupacis et al [2], bien qu'il ne réduise pas le taux de reprise postopératoire, pas plus que la mortalité. Plusieurs études ont comparé l'acide tranexamique à l'aprotinine dans cette indication, le plus souvent en faveur de l'aprotinine. Le travail de Diprose et al de 2005 est à ce titre parfaitement démonstratif et l'on pouvait même penser qu'il concluait le débat [8]. L'utilisation de l'acide tranexamique est également controversée en transplantation hépatique où peu d'études ont pu montrer une vraie réduction du saignement et des apports transfusionnels [9]. Largement utilisé depuis longtemps en Europe du Nord en

chirurgie orthopédique, l'acide tranexamique semble en revanche très efficace en chirurgie du genou sous garrot. Dans la méta-analyse de Cid et Lozano, la réduction des apports transfusionnels est impressionnante (odds ratio 0,10) [10]. En revanche, pour la chirurgie de la prothèse totale de hanche, la méta-analyse de Gil et al ne conclut pas à l'efficacité de l'acide tranexamique : seule l'aprotinine semble efficace [11], même si la très récente méta-analyse de Zufferey et al sur les antifibrinolytiques en chirurgie orthopédique montre une vraie efficacité du produit [12]. Enfin, en chirurgie du rachis (scoliose chez l'enfant), si le saignement est effectivement réduit de 41 % par rapport au groupe placebo, les apports transfusionnels ne sont pas différents [13].

Si les doses d'aprotinine sont bien codifiées, il n'en va pas de même avec l'acide tranexamique pour lequel tout a été proposé. Zufferey et al rapportent clairement néanmoins un effet-dose en chirurgie orthopédique [12].

En pratique, ce produit développe une vraie efficacité pour un risque a priori faible mais la réduction des apports transfusionnels, quand elle est observée avec l'acide tranexamique, dépasse rarement 30 % (comparativement à au moins 50 % pour son concurrent direct, l'aprotinine).

De plus le risque thrombotique a toujours été très mal évalué et ne peut pas être écarté d'un revers de la main pour ce produit Enfin la très grande disparité des doses proposées (Tableau I) complique encore l'interprétation du résultat des études.

Tableau I
Doses d'aprotinine et d'acide tranexamique observées dans la littérature (à titre indicatif)

	Aprotinine	**Acide Tranexamique**
Chirurgie cardiaque	2 M UIK à la sternotomie + 2 M UIK dans la CEC + 0,5 M UIK. h^{-1} (protocole d'origine de David Royston dit du « Hammersmith Hospital » 2 M UIK + 0,5 M UIK.h^{-1}	15 mg.kg^{-1} + 1 mg.kg^{-1}.h^{-1} 20 mg.kg^{-1} 30 mg.kg^{-1} 1 g 2,1 g 5 g dans la CEC
Transplantation hépatique	2 M UIK + 0,5M UIK.h^{-1}	10 mg.kg^{-1}+ 3 mg.kg^{-1}.h^{-1} 40 mg.kg^{-1}.h^{-1} (maxi 20 g)
Chirurgie orthopédique	1 M UIK + 0,5M UIK.h^{-1} 2 M UIK + 0,5M UIK.h^{-1} 4 M UIK + 1M UIK.h^{-1}	10 mg.kg^{-1}+ 1 mg.kg^{-1}.h^{-1} 15 mg.kg^{-1}+ 10 mg/kg + 10 mg.kg^{-1} 100 mg.kg^{-1}+ 10 mg.kg^{-1}.h^{-1}

CONCLUSION

Au printemps 2007, toutes les études « aprotinine » en cours (chirurgies du rachis, du thorax et de la prostate) ont été interrompues, la vérité sur la réalité des effets secondaires n'est pas connue, mais l'avenir du produit est pour le moins incertain. L'impression d'un immense gâchis prévaut. Une très large étude indépendante Nord-Américaine (étude BART) qui compare l'aprotinine et l'acide

tranexamique en chirurgie cardiaque, pourrait sonner le glas de la molécule si les deux traitements apparaissaient pour la première fois comme équivalents.

Le risque est donc bien réel de ne bientôt plus disposer que d'un seul antifibrinolytique...

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Samama ChM, Dietrich W, Horrow J, Taby O, Samama MM : Structure, Pharmacology, and Clinical Use of Antifibrinolytic Agents *in* F BACHMAN "Handbook of Experimental Pharmacology. Fibrinolytics and Antifibrinolytics", Springer, Heidelberg, pp559-585, 2000

[2] 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

[3] 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

[4] Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, D'Athis F: Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. Anesthesiology 1998; 88:50-57

[5] 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

[6] 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

[7] Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, Hoeft A, Fontes ML, Hillel Z, Ott E, Titov T, Dietzel C, Levin J; Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA. 2007;297 :471-9

[8] Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. Br J Anaesth. 2005;94:271-8

[9] Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, Roger SL, Glynn MF. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. Anesthesiology. 1996;85:1043-8

[10] Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Transfusion. 2005;45:1302-7

[11] Gill JB, Rosenstein A. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: a meta-analysis. J Arthroplasty. 2006;21:869-73

[12] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology. 2006;105:1034-46

[13] Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. Anesthesiology. 2005;102:727-32