

# COMPLICATIONS THROMBOTIQUES DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES HÉMORRAGIES

**Anne Godier (1,2), Sophie Susen (3,4)**

(1) Service d'anesthésie-réanimation, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

(2) INSERM UMR-S1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris

(3) Institut d'Hématologie et de Transfusion, Université Lille Nord de France, Hôpital universitaire, Lille

(4) EA 2693, Faculté de Médecine de Lille, Université de Lille 2

## INTRODUCTION

Les traitements médicamenteux des hémorragies représentent un groupe hétérogène d'agents hémostatiques prescrits pour prévenir ou traiter la coagulopathie. Ils agissent par des mécanismes très différents. Il s'agit principalement de l'acide tranexamique, des concentrés de fibrinogène, des concentrés de complexe prothrombinique et du facteur VII activé recombinant. Néanmoins, puisqu'ils ont pour but de réduire le saignement et de favoriser la formation du caillot au site de l'hémorragie, ils exposent potentiellement à un risque thrombotique, qui apparaît donc comme une conséquence inéluctable de leur efficacité.

### 1. ACIDE TRANEXAMIQUE

L'acide tranexamique est l'agent hémostatique le plus prescrit au cours des hémorragies. Son efficacité est bien établie et il est peu coûteux. L'association entre acide tranexamique (ATX) et événements thrombotiques continue d'être discutée, alors que s'accumulent les données rapportant une utilisation très large de l'ATX dans différentes pathologies sans effet thrombotique significatif.

Certes son mécanisme d'action serait compatible avec un risque thrombotique potentiel. L'ATX est un médicament antifibrinolytique, analogue synthétique de la lysine, qui agit par blocage réversible des sites de liaison à la lysine du plasminogène, empêchant ainsi le plasminogène et la plasmine d'interagir avec les résidus lysine de la fibrine, et de la cliver. Cette inhibition de la dégradation de la fibrine pourrait donc faire craindre une extension du réseau de fibrine et la formation de thrombi, ce que suggère aussi le résumé des caractéristiques du produit (RCP) figurant dans le dictionnaire VIDAL. Le RCP indique en effet que les effets indésirables de l'ATX, bien que très rares, incluent de « rares observations

de manifestations thromboemboliques susceptibles de survenir dans « n'importe quel territoire » et précise que les antécédents d'accident thromboembolique veineux ou artériel sont des contre-indications à l'ATX. Des cas de thromboses ont d'ailleurs été rapportés. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a enregistré 20 notifications de thromboses artérielles ou veineuses imputées à l'ATX entre 1987 et 2011 tandis que la base de pharmacovigilance européenne contient 80 observations mentionnant un trouble thrombotique imputé à l'ATX [1]. Même en considérant le problème des sous-déclarations dont souffre la pharmacovigilance, le nombre de cas est faible. Des séries observationnelles rapportent aussi quelques cas et posent le problème de l'interprétation de ces données et de l'imputabilité des complications à l'ATX. C'est le cas de l'étude MATTERS [2]. Cette étude décrit l'utilisation d'ATX chez les blessés de guerre à partir de l'analyse rétrospective du registre de la base militaire de Camp Bastion en Afghanistan. Si elle observe une réduction importante de la mortalité, elle soulève la question de la sécurité de l'ATX : en effet elle note un taux plus important d'embolies pulmonaires (2,7 vs 0,3 %) et de thromboses veineuses profondes (2,4 vs 0,2 %) dans le groupe traité par ATX. L'interprétation est difficile car l'étude est rétrospective et exposée au biais de survie, l'analyse multivariée ne retrouve pas de lien entre l'ATX et ces thromboses, et les groupes sont non comparables en particulier en termes de gravité. Néanmoins, elle pourrait laisser planer un doute.

L'évaluation rigoureuse des risques potentiels associés à l'ATX ne peut être réalisée qu'à l'aide d'essais prospectifs randomisés de grand effectif et de leur méta-analyse, afin de se départir des biais d'analyse et de la subjectivité des interprétations. Contrairement aux agents hémostatiques discutés plus loin, ces essais ont été réalisés et des données robustes sont disponibles permettant de réaliser des méta-analyses et de disposer d'un bon niveau de preuve. Ces essais concluent globalement que l'ATX n'augmente pas le risque thrombotique. CRASH-2 montre même un effet protecteur de l'ATX [3]. Cet essai clinique randomisé financé par le gouvernement britannique a évalué le bénéfice de l'administration précoce d'ATX selon un schéma simple (1 g en 10 minutes puis 1 g en 8 heures) chez 20211 traumatisés dans 40 pays. L'ATX réduit les décès par hémorragie ainsi que la mortalité globale. Le taux d'événements thrombotiques n'est pas augmenté par ce traitement (RR = 0,84, IC95 % 0,68-1,02). Surtout, CRASH-2 montre que l'ATX est associé à une réduction significative des infarctus du myocarde (RR = 0,64 IC95 % 0,42-0,97, p = 0,035).

Trois méta-analyses d'essais randomisés contrôlés ayant évalué l'ATX en chirurgie orthopédique programmée ont été publiées en 2013. L'une analyse 19 essais incluant 1114 patients opérés d'une première prothèse de genou [4] l'autre 19 essais de 1030 opérés d'une prothèse totale de hanche [5] et la dernière 6 essais de 411 patients opérés du rachis [6]. Les trois concluent que l'ATX, s'il réduit la transfusion, n'augmente pas les complications thromboemboliques veineuses.

Une méta-analyse de 129 essais randomisés contrôlés ayant évalué l'ATX chez 10488 patients opérés de chirurgies variées n'a pas montré d'augmentation des risques thrombotiques, que le risque porte sur l'infarctus du myocarde (RR = 0,68 IC 95 % 0,43-1,09, p = 0,11), l'AVC (RR = 0,14 IC 95 % 0,05-2, p = 0,65), la thrombose veineuse profonde (RR = 0,86 IC 95 % 0,53-1,39, p = 0,54) ou l'embolie pulmonaire (RR = 0,61 IC 95 % 0,25-1,47, p = 0,27) [7].

S'il est aujourd'hui bien établi que, dans le contexte de l'anesthésie réanimation, l'ATX n'augmente pas les complications thrombotiques dans la population générale, ses effets chez des patients à haut risque thrombotique n'ont pas été spécifiquement évalués. La question de son administration chez des patients aux antécédents d'embolie pulmonaire ou d'infarctus reste donc en suspend. Cependant, elle peut être discutée au travers de trois groupes de patients à risque :

- Le premier correspond aux patients opérés d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, d'âge élevé, présentant souvent plusieurs comorbidités et dont la principale complication péri-opératoire est l'infarctus du myocarde. La méta-analyse du groupe Cochrane n'a pas montré d'augmentation des thromboses veineuses profondes (RR 2,29 ; IC 95 % 0,68- 7,66) ou des AVC (RR 2,79 ; IC 95 % 0,12-67,10) liée au TXA dans cette population [8]. L'effectif était faible et ni infarctus ni embolie pulmonaire n'ont été déclarés.
- Le second groupe est formé par les patients opérés de pontages aorto-coronaires (PAC), qui représentent une population à haut risque de thrombose artérielle. La méta-analyse des 8 essais randomisés ayant évalué l'ATX contre placebo pour les PAC à cœur battant n'a pas montré d'augmentation des infarctus, des AVC ou des embolies pulmonaires [9].
- Le dernier groupe correspond aux patients ayant des facteurs de risque thrombotique. Une étude, malheureusement rétrospective, a évalué le lien statistique entre l'administration d'ATX et la survenue de complications thromboemboliques symptomatiques après prothèse totale de hanche ou de genou chez 1002 patients ASA 3 ou 4, dont 402 d'entre eux avaient au moins un facteur de risque de thrombose parmi les 7 suivants : antécédent de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC, stent coronaire, pontage aorto-coronaire ou facteur de risque biologique de thrombose veineuse (mutation du facteur V Leiden, résistance à la protéine C activée, SAPL...) [10]. Elle suggère que l'ATX n'augmente pas les complications thromboemboliques symptomatiques chez les patients ASA 3 ou 4 (2,5 % versus 2,6 %,  $p = 0.97$ ). Chez les patients ayant au moins un facteur de risque, 6,7 % des 240 ayant reçu de l'ATX ont fait un accident thrombotique, contre 4,3 % dans le groupe non traité ; la différence n'est pas significative ( $p = 0,27$ ) mais l'effectif est faible. Trois des 1002 patients sont décédés, aucun n'avait reçu de l'ATX. Les complications ne se présentent pas comme des récidives puisque les accidents veineux qui représentent les  $\frac{3}{4}$  des complications survenaient dans  $\frac{2}{3}$  des cas chez des patients n'ayant pas d'antécédent thrombotique veineux, mais ayant des antécédents artériels. Bien qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée, ces données soulignent la nécessité d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice risque de l'ATX dans les populations à risque. Le bénéfice de l'ATX est aujourd'hui bien établi, et va, selon les situations, de la réduction des pertes sanguines à la baisse de la mortalité en passant par la diminution des besoins transfusionnels. Ainsi, lorsque le bénéfice attendu sur la réduction des besoins transfusionnels est grand, l'ATX semble pouvoir être administré, même à ces patients à risque thrombotique artériel ou veineux.

En conclusion l'efficacité de l'acide tranexamique est bien documentée par des essais de qualité. Si le risque thrombotique peut être évoqué de principe par le mécanisme d'action de l'ATX, le niveau de preuve de sa réalité est faible,

peu documenté et ne permet pas d'établir des restrictions d'utilisation y compris dans des populations estimées à risque.

## 2. CONCENTRÉS DE FIBRINOÈNE

Les concentrés de fibrinogène sont indiqués pour le traitement des hypofibrinogénémies survenant au cours des hémorragies sévères afin de maintenir la concentration en fibrinogène au-dessus du seuil de 1,5 g.l<sup>-1</sup> [11, 12]. La posologie initiale pourrait être de 1 à 2 flacons contenant 1,5 g chacun [12]. Augmenter la concentration au-delà de ce seuil ou administrer des concentrés en prophylaxie n'est pas recommandé car cette fois le bénéfice de cette pratique n'est pas établi et de nouveau cela expose à des risques d'effets secondaires. Le RCP du clottafact®, concentré commercialisé en France, indique en effet qu'il existe un risque de thrombose chez les patients traités pour un déficit acquis ou constitutionnel avec des concentrés de fibrinogène humain, particulièrement à forte dose ou à doses répétées. Il précise que le bénéfice potentiel du traitement devra être évalué en fonction du risque thromboembolique dans les situations suivantes : patients avec antécédents de maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, avec une maladie hépatique, en péri ou postopératoire, chez les nouveau-nés ou les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de coagulopathie intravasculaire disséminée. Il faut noter que le terme de « concentré de fibrinogène » regroupe en réalité un ensemble hétérogène de produits, de composition variable d'une firme à l'autre. En fonction du type de fractionnement, le type de chaînes de fibrinogène est différent, de fonctionnalité variable et plus ou moins contrôlé. Certains concentrés contiennent aussi du facteur XIII, d'autres non, et ces éléments peuvent jouer sur le potentiel thrombotique.

Cependant ce risque thrombotique est difficile à évaluer. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que des concentrations élevées de fibrinogène étaient associées à des complications thrombotiques, à la fois artérielles et veineuses, incluant thromboses veineuses profondes, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux [13]. Néanmoins, ces études ne permettent pas de déterminer si la concentration en fibrinogène n'est qu'un biomarqueur du risque thrombotique, ou si le fibrinogène est un élément mécanistique du développement des thromboses, suggérant alors qu'un apport exogène de fibrinogène pourrait influencer ce risque. Mais si on pense que la baisse du fibrinogène est un facteur de risque de saignement, et pas seulement un marqueur, alors l'inverse est vrai pour son rôle thrombotique. Il existe des arguments pour que ce facteur de la coagulation contribue à l'apparition de thromboses : le fibrinogène est un élément déterminant de la viscosité sanguine, il interagit avec les cellules sanguines et influe sur la structure du caillot [13]. L'augmentation de sa concentration majore ainsi la viscosité et l'agrégation des globules rouges ; elle augmente l'agrégation plaquettaire et la réactivité plaquettaire et accroît la résistance du caillot à la fibrinolyse.

Concernant les concentrés de fibrinogène, le programme de pharmacovigilance de CSL Behring a recensé les complications déclarées sur 22 ans tandis que 1034389 grammes de fibrinogène (Haemocomplettan P) étaient administrés dans 21 pays, soit plus de 250000 doses de 4 g chacune [14]. Neuf complications thrombotiques potentiellement imputables aux concentrés de fibrinogène ont été déclarées, soit une incidence de 3,48 événements pour 105 traitements.

Néanmoins, l'évaluation et les conclusions déduites à partir de ce type de registres sont confrontées à une sous-déclaration des effets secondaires et à une imputabilité difficile à établir quand plusieurs agents hémostatiques différents sont administrés. Les essais randomisés représentent théoriquement le meilleur modèle d'évaluation de la sécurité, mais, contrairement à l'ATX, ceux ayant testé les concentrés de fibrinogène sont très peu contributifs. En effet, seuls 165 patients adultes ont été inclus dans les 5 études publiées à ce jour [15-19], effectif trop faible pour apprécier un risque de complication thrombotique. Des collectifs de patients plus importants sont nécessaires pour pouvoir mettre en évidence une éventuelle augmentation du risque.

Une étude expérimentale animale a cependant valeur d'alerte : les auteurs ont administré du fibrinogène par voie intraveineuse à des souris et ont induit des thromboses artérielles et veineuses [20]. L'hyperfibrinogénémie accélérât la formation de fibrine, augmentait le contenu en fibrine du thrombus, augmentait la résistance du thrombus à la lyse et surtout accélérât l'occlusion vasculaire, artérielle ou veineuse. Cette étude montre donc que l'hyperfibrinogénémie a un rôle dans le développement des thromboses. Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude animale, les arguments physiopathologiques sont concordants. La prudence suggère d'éviter de reproduire chez l'homme ce type de situations et conduit à déconseiller les fortes doses de fibrinogène et les concentrations plasmatiques élevées et à respecter le seuil recommandé de 1,5 g.l<sup>-1</sup> de fibrinogène.

### 3. CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBINIQUE

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP), anciennement appelés PPSB, sont des produits dérivés du plasma contenant des facteurs humains de la coagulation purifiés. Il s'agit d'un groupe hétérogène de produits certains contenant 3 facteurs et d'autres 4. Trois CCP à 4 facteurs sont aujourd'hui disponibles en France : le Confidex® (CSL-Behring), le Kanokad® (LFB) et l'Octaplex® (Octapharma). Ils contiennent les facteurs vitamine K dépendants II, VII, IX, X. Des quantités variables de protéine C, protéine S, protéine Z, d'antithrombine ou d'héparine sont également présentes dans des proportions variables selon le type de CCP [21]. L'indication validée des CCP, portée par l'AMM, est la réversion des effets anticoagulants des anti vitamine K (AVK) en cas d'hémorragie grave ou d'indication à une chirurgie urgente à risque hémorragique. Ils sont aussi proposés pour neutraliser les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) en cas d'hémorragie grave [22]. Parce qu'ils se reconstituent en quelques minutes et qu'ils sont disponibles en pré-hospitalier ou à distance de toute banque du sang, les CCP ont été proposés au cours des hémorragies massives chez des patients non traités par anticoagulants. Néanmoins, aucun essai clinique n'a encore démontré leur efficacité et encore moins leur sécurité dans cette situation. Par conséquent, en France, les CCP ne font pas partie des traitements recommandés de l'hémorragie acquise traumatique ou chirurgicale [11]. De plus, deux limites s'y opposent : d'une part, les CCP, contrairement à la transfusion de plasma, n'apportent qu'une partie des facteurs de la coagulation déficitaires et sont dépourvus en particulier de fibrinogène et de facteur V, d'autre part, comme tous les facteurs hémostatiques, ils exposent potentiellement à des complications thrombotiques. Ce risque est un sujet de préoccupation historique. En effet, de nombreuses complications thrombotiques attribuées aux CCP ont été rapportées au XX<sup>ème</sup> siècle et ont inclus des thromboses veineuses

profondes, des embolies pulmonaires, des infarctus cérébraux et myocardiques et des coagulations intravasculaires disséminées avec défaillance d'organe [23]. Trois facteurs de risque thrombotique ont alors été identifiés :

- Des facteurs prédisposants, correspondant aux comorbidités du patient.
- Les caractéristiques du traitement, incluant la dose de CCP et les médicaments associés.
- La qualité du CCP administré, avec un sur-risque associé aux produits contenant de fortes concentrations de facteur II ou X, peu de protéine C et S, et des facteurs activés [23].

Par la suite, les produits rapportés comme thrombogènes ont été retirés du marché et remplacés par d'autres dont la composition a été modifiée et encadrée. Les CCP actuels contiennent tous de l'antithrombine et/ou de l'héparine pour prévenir l'activation des facteurs, des protéines C, S et Z dont les concentrations permettent d'avantage d'équilibre entre facteurs activateurs et inhibiteurs.

S'il est sûr que l'incidence des complications thrombotiques a ainsi diminué, elle reste difficile à évaluer. Dans les données de pharmacovigilance rapportées par CSL Behring, qui commercialise le Beriplex, un CCP à 4 facteurs, 21 cas de thrombose ont été déclarés entre février 1996 et 2012, tandis que 647250 flacons ont été administrés, soit un accident thrombotique toutes les 31000 injections [24]. Néanmoins, la pharmacovigilance souffre de sous-déclarations. L'incidence des complications thrombotiques retrouvées dans une méta-analyse de 27 études incluant 1032 patients ayant reçu des CCP pour antagoniser les AVK en urgence retrouve une incidence plus élevée de complications thrombotiques, évaluée à 1,4 % (95 % CI 0,8–2,1) [25]. Dans l'essai randomisé de Sarode comparant l'efficacité des CCP et du plasma à antagoniser les AVK, le taux d'événements thromboemboliques globaux passe de 7 à 8 % et celui des événements thromboemboliques attribués au traitement de 3 à 4 % respectivement pour le plasma et les CCP [26].

Le risque thrombotique des CCP utilisés dans les hémorragies acquises (en absence d'anticoagulant) n'a pas été évalué en clinique, mais il a été mis en évidence dans des études animales récentes. La première à donner l'alerte évaluait l'efficacité de différents concentrés de facteurs pour corriger une coagulopathie de dilution chez le cochon : un des dix animaux traités par CCP en association à du fibrinogène est mort d'une thrombose intra-cardiaque juste après l'administration des agents hémostatiques [27]. Les mêmes auteurs ont poursuivi leurs investigations sur la sécurité des CCP. Ils ont alors testé deux posologies différentes (35 ou 50 UI.kg<sup>-1</sup>) dans un modèle porcin de coagulopathie avec lésions hépatiques [28]. Les CCP réduisaient le saignement, mais au prix de complications thrombotiques doses dépendantes : des thrombi multiples étaient mis en évidence chez tous les animaux traités avec la forte dose et 44 % d'entre eux présentaient aussi une CIVD. Les auteurs concluaient sur un message de prudence, en particulier pour les fortes doses.

Les complications thrombotiques associées aux CCP posent le problème de leurs mécanismes. Elles pourraient être la conséquence d'une activation excessive de la coagulation, liée, comme par le passé, à un déséquilibre entre agents pro-coagulants et inhibiteurs, et en particulier le rapport entre thrombine et antithrombine. Grottke et al. suggèrent que dans le CCP injecté aux cochons le niveau d'antithrombine était insuffisant comparativement au potentiel de génération de thrombine. D'autres travaux *in vitro* avaient déjà suggéré que

l'excès de prothrombine puisse être à l'origine du risque thrombotique, ce que soulignent des données chez l'animal : lorsque de la prothrombine est injectée seule à des lapins, l'ensemble des lapins traités développent des thrombi [29, 30].

Or, si les différents CCP commercialisés sont homogènes sur les quantités de facteur IX contenu, ils diffèrent entre eux par le reste de leur composition. Ils ne contiennent pas les mêmes proportions de prothrombine, et n'ont pas les mêmes quantités d'antithrombine ou d'héparine pour balancer le potentiel de génération de thrombine de la prothrombine [31]. Ils n'ont donc pas le même potentiel hémostatique et leur capacité à générer de la thrombine varie d'un facteur 25 selon le produit utilisé [21]. L'efficacité clinique et la sécurité de ces CCP pourraient donc aussi être différentes et chacun de ces CCP doit probablement être considéré comme un agent pharmacologique distinct avec ses propres profils d'efficacité et sécurité. Enfin, les facteurs présents dans les CCP diffèrent aussi par leur demi-vie et la prothrombine ont la demi-vie la plus longue (50 à 80 h). En cas de répétition de doses, l'accumulation de prothrombine pourrait aussi majorer le risque de thrombose ; les réinjections sont donc à éviter.

Par conséquent, dans l'attente de résultats complémentaires en clinique humaine évaluant l'efficacité et la sécurité des CCP, ces agents ne peuvent pas être recommandés aujourd'hui en première intention dans la prise en charge des hémorragies sévères en dehors des patients traités par AVK.

#### 4. FACTEUR VII ACTIVÉ RECOMBINANT

Le facteur VIIa recombinant (rFVIIa) humain est issu du génie génétique et reproduit à l'identique la séquence d'acides aminés humaine du facteur VII sous sa forme activée. Il est indiqué dans la prévention et le traitement des accidents hémorragiques chez les patients hémophiles avec inhibiteurs, chez ceux ayant une thrombasténie de Glanzman ou un déficit congénital en VII.

Contrairement au traitement substitutif par les concentrés de facteurs qui corrige le déficit correspondant, le rFVIIa n'agit pas par remplacement de facteur déficitaire. Les concentrations pharmacologiques sont 50 à 300 fois supérieures à la concentration physiologique de FVIIa. Le rFVIIa active alors le FX selon deux mécanismes, l'un dépendant du facteur tissulaire (FT), et l'autre, indépendant de celui-ci. Le rFVIIa entraîne ainsi la génération d'une grande quantité de thrombine. Pour cette raison, il est considéré comme un agent hémostatique puissant et est envisagé depuis plusieurs années pour la prise en charge des hémorragies massives. Néanmoins, le rFVIIa pose le problème de son efficacité et de sa sécurité :

- Son efficacité dans l'hémorragie acquise n'a jamais été clairement démontrée. L'étude la plus positive avait suggéré une économie de 2,6 concentrés de globules rouges dans les traumatismes par écrasement, résultat non retrouvé dans les traumatismes pénétrants [32]. Dans les suites, l'essai CONTROL a été arrêté en cours d'étude (un tiers des inclusions prévues) pour futilité ne permettant donc pas de confirmer ces données en traumatologie [33]. Le groupe Cochrane a réalisé une méta-analyse de 13 essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité du rFVIIa utilisé pour une hémorragie active [34]. Il a conclu, comme en 2003, 2007 et 2011, que l'efficacité du rFVIIa n'était pas établie.

- Concernant la sécurité d'emploi, le rFVIIa s'associe à un risque thrombotique. Ce risque a longtemps été considéré comme faible, jusqu'à l'analyse du registre américain de déclaration des effets secondaires de la FDA. Celle-ci a en effet mis en évidence 431 effets secondaires rapportés au rFVIIa entre 1999 et 2004, parmi lesquels 185 évènements thromboemboliques [35]. Surtout, 90 % de ces derniers étaient associés à un usage hors AMM du rFVIIa. Ce constat a conduit à l'analyse des complications thromboemboliques au travers de l'étude poolée des 35 essais randomisés contrôlés ayant évalué le rFVIIa contre placebo chez 4468 patients en dehors de ses indications validées [35]. Elle a montré que le rFVIIa s'associait à une augmentation du risque de thrombose artérielle (5,5 % vs 3,2 %,  $p = 0,003$ ) et d'infarctus du myocarde (2,9 % vs 1,1 %  $p = 0,002$ ). Ce sur-risque était lié à l'âge, plus marqué chez les sujets de plus de 65 ans et encore plus au-delà de 75 ans. L'augmentation du risque de thrombose artérielle (RR = 1,45 IC95 1,02-2,05) est retrouvée aussi dans la méta-analyse du groupe Cochrane [34]. Cette analyse du risque thrombotique ne retrouve pas de sur-risque thrombotique veineux chez les patients traités par rFVIIa (5,3 % vs 5,7 %) alors que des complications à type de thromboses veineuses profondes, d'embolie pulmonaire ou de thrombose porte sont rapportées dans les essais cliniques. Dans les suites de cette publication, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié. Il précise que les thromboses artérielles sont fréquentes, entre 1 et 10 %, lorsque le rFVIIa est utilisé en dehors de ses indications validées et indique que par conséquent le rFVIIa ne doit pas être administré en dehors du cadre de l'AMM.

Malgré une efficacité non démontrée, un risque thrombotique artériel bien établi et un prix élevé, le rFVIIa garde encore une place aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique français du choc hémorragique. Il n'est néanmoins utilisé qu'à titre compassionnel, en cas de saignement incontrôlé, après l'utilisation des traitements hémostatiques recommandés, après correction de l'acidose et de l'hypothermie, et lorsqu'un geste radiologique ou chirurgical peut être envisagé et en gardant à l'esprit son mauvais rapport bénéfice.

## **CONCLUSION**

Les agents hémostatiques utilisés au cours des hémorragies représentent une famille médicamenteuse hétérogène en termes de mécanisme d'action, d'efficacité et de sécurité. Ils exposent à un risque thrombotique, très variable d'un produit à l'autre. Or en cas d'hémorragie grave, ces produits sont très souvent administrés en association, en particulier l'acide tranexamique et les concentrés de fibrinogène. Le risque thrombotique de ces associations n'a pas été évalué mais est probablement alors potentialisé. Cela nécessite, chaque fois, d'évaluer le rapport bénéfice-risque de la prescription de ces agents hémostatiques en attendant que des études cliniques évaluent la sécurité de leurs associations.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Acide tranexamique et thromboses. Prescrire. 2013;33(354):276-7.
- [2] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. Arch Surg. 2012 Feb;147(2):113-9.
- [3] Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. Jul 3;376(9734):23-32.



- [4] Tan J, Chen H, Liu Q, Chen C, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res*. 2013 Oct;184(2):880-7.
- [5] Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013 Jul;133(7):1017-27.
- [6] Li ZJ, Fu X, Xing D, Zhang HF, Zang JC, Ma XL. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Spine J*. 2013 Sep;22(9):1950-7.
- [7] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
- [8] Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD010245.
- [9] Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Feb;25(1):26-35.
- [10] Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, Smith H, Pagnano MW, Sierra RJ. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jan;472(1):66-72.
- [11] ANSM. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. 2012.
- [12] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010 Apr 6;14(2):R52.
- [13] de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Feb;36(1):7-17.
- [14] Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Oct;20(7):535-40.
- [15] Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009 Jul;102(1):137-44.
- [16] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2009 May;7(5):795-802.
- [17] Lance MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, Oehrl SK, Kuiper GJ, et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. *Vox Sang*. 2012 Jul;103(1):25-34.
- [18] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):40-50.
- [19] Tanaka KA, Egan K, Szlam F, Ogawa S, Roback JD, Sreeram G, et al. Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion*. 2014 Jan;54(1):109-18.
- [20] Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4953-63.
- [21] Sadeghi N, Kahn D, Sayed D, Hoppenstadt D, Jeske W, Harenberg J, et al. Compositional differences in commercially available prothrombin complex concentrates. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Apr;20(3):256-69.
- [22] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Jun-Jul;106(6-7):382-93.
- [23] Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P, Muller-Berghaus G. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost*. 1998 Sep;80(3):399-402.

- [24] Hanke AA, Joch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth.* 2013 May;110(5):764-72.
- [25] Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011 Sep;106(3):429-38.
- [26] Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013 Sep 10;128(11):1234-43.
- [27] Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W, Lodi M, Danninger T, Klima G, et al. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):729-37.
- [28] Grottko O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R, et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood.* 2011 Aug 18;118(7):1943-51.
- [29] Dusel CH, Grundmann C, Eich S, Seitz R, König H. Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004 Jul;15(5):405-11.
- [30] Grundman C, Plesker R, Kusch M, Hanschmann KM, Eich S, Seitz R, et al. Prothrombin overload causes thromboembolic complications in prothrombin complex concentrates: in vitro and in vivo evidence. *Thromb Haemost.* 2005 Dec;94(6):1338-9.
- [31] Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract.* 2008 Oct;62(10):1614-22.
- [32] Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. 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 Jul;59(1):8-15; discussion -8.
- [33] Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma.* 2010 Sep;69(3):489-500.
- [34] Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD005011.
- [35] Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1791-800.