

L'aprotinine a reçu une nouvelle AMM en Europe et en France

Conséquences pratiques pour les prescripteurs

Dan Longrois

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Département d'anesthésie-réanimation, 46, rue Henri-Huchard, Paris, France
dan.longrois@aphp.fr

Le saignement en chirurgie cardiaque et la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) augmentent la morbidité et la mortalité. La réduction du saignement péri-opératoire, dans le contexte actuel du *patient blood management* (PBM) traduit en français par « gestion du sang du patient comme une ressource », fait appel à des interventions multimodales. La fibrinolyse excessive est un des mécanismes majeurs qui entraînent une augmentation du risque de saignement en chirurgie cardiaque. L'utilisation de médicaments antifibrinolytiques est recommandée pour diminuer le saignement, les besoins transfusionnels et la morbi-mortalité chez les patients de chirurgie cardiaque [1, 2]. L'utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque est la règle et leur non-utilisation est l'exception [3].

Deux classes thérapeutiques étaient utilisées en pratique courante avant juin 2008 (date de l'arrêt de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'aprotinine en France par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [AFFSAPS]).

- L'aprotinine (un polypeptide de 58 amino-acides extrait du poumon de bœuf) qui a des effets d'inhibition de plusieurs protéases, dont la plasmine en plus de la trypsine, la kallikréine, et l'élastase. Ce spectre large d'inhibition de plusieurs protéases lui confère en plus de l'effet antifibrinolytique (inhibition de la plasmine) un effet anti-inflammatoire [1, 2].
- Les analogues synthétiques de la lysine, dont le représentant utilisé en pratique clinique en France est l'acide tranexamique. L'effet antifibrinolytique de l'acide tranexamique est en relation avec sa fixation aux résidus lysine du plasminogène aboutissant au déplacement du plasminogène de la fibrine. L'acide tranexamique possède moins d'effets anti-inflammatoires que l'aprotinine. Cette différence d'effets pharmacologiques pourrait expliquer l'intérêt clinique de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique [4].

Le retour de l'aprotinine sur le marché ne peut être compris que si l'historique de l'arrêt de sa commercialisation est connu. En 2007, le laboratoire Bayer a suspendu la commercialisation de l'aprotinine à la suite des résultats

préliminaires de l'étude BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*) publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2008 [5]. Cette étude prospective randomisée en double aveugle comparant l'aprotinine à l'acide tranexamique ainsi que les résultats d'autres études observationnelles (voir pour une revue récente sur ce sujet [6]) avaient montré que l'utilisation de l'aprotinine, par rapport à l'acide tranexamique, chez les patients de chirurgie cardiaque était associée à une diminution du saignement et des besoins transfusionnels, mais pourrait aussi être responsable d'effets secondaires sévères dont une augmentation de la mortalité. Des problèmes méthodologiques (distribution dans le temps des décès ; exclusion après inclusion de certains patients décédés et qui n'avaient pas reçu de l'aprotinine ; une non-homogénéité de l'association entre utilisation de l'aprotinine et mortalité entre les différents centres ; dans les centres où l'utilisation d'aprotinine était associée à une augmentation de la mortalité, une héparinisation insuffisante a été suspectée) permettent de mettre en doute les conclusions de l'étude BART en ce qui concerne l'augmentation de la mortalité dans le groupe des patients ayant reçu de l'aprotinine. Une analyse très détaillée des résultats des études observationnelles permet également de douter de l'association statistique entre l'utilisation de l'aprotinine et les effets secondaires graves (mortalité, augmentation du risque d'insuffisance rénale, des complications thrombotiques type accident vasculaire cérébral). Pour synthétiser ces informations, il est possible de discuter de la solidité des arguments ayant abouti à l'arrêt de la commercialisation de l'aprotinine en 2007. Depuis 2007, les analogues synthétiques de lysine (en France, l'acide tranexamique) ont été les seuls antifibrinolytiques utilisés en chirurgie cardiaque, et il leur est reproché [6] une efficacité incomplète, ce d'autant plus que des médicaments anti-plaquettaires plus efficaces que le clopidogrel sont maintenant utilisés et sont censés augmenter le risque de saignement et de transfusion de PSL.

À la suite de la publication des résultats préliminaires de l'étude BART [5], en février 2008, la Commission européenne, en accord avec l'avis du Comité des médicaments

Tableau 1. Doses d'aprotinine pour les posologies indiquées.

	Posologie élevée	Posologie faible
Dose test	10 000 KIU (1 ml)	10 000 KIU (1 ml)
Dose de charge	2 M KIU soit 200 ml	1 M KIU (100 ml)
Dose de charge dans le circuit de CEC	2 M KIU (200 ml)	1 M KIU (100 ml)
Perfusion continue jusqu'à la fin de la CEC	0,5 M KIU/h (50 ml/h)	0,25 M KIU/h (25 ml/h)

CEC : circulation extracorporelle ; KIU : *Kallikrein inhibiting units* (unités de mesure des effets pharmacologiques de l'aprotinine ; M : million.

à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (EMA), a suspendu les AMM de tous les médicaments contenant de l'aprotinine.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a annoncé en janvier 2018 la remise à disposition sur le marché de l'aprotinine (trasyol, commercialisé par le laboratoire Nordic Pharma) avec restriction d'indication et nouvelles informations de sécurité. L'indication actuelle de l'aprotinine chez les patients de chirurgie cardiaque est la suivante : « *L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé avec circulation extracorporelle (CEC)* »¹. Cette indication exclut les interventions chirurgicales complexes et les patients pédiatriques. L'utilisation de l'aprotinine est restreinte aux centres qui renseignent un registre². L'objectif de ce registre est de collecter les informations d'utilisation chez tous les patients exposés à l'aprotinine dans les centres de chirurgie cardiaque des pays européens participants pendant au moins trois ans après sa mise à disposition sur le marché.

La posologie acceptée par l'EMA est présentée dans le tableau 1.

Une attention particulière est portée dans la note d'information concernant la sécurité de l'utilisation de l'aprotinine en chirurgie cardiaque au monitoring de l'anticoagulation per-CEC. Il est ainsi stipulé, de manière assez contradictoire, que la surveillance de l'efficacité de l'héparinisation pendant la CEC doit faire appel à l'une des trois méthodes suivantes :

- le temps de coagulation activé (en anglais ACT ou *activated coagulation time*, abréviation retenue dans ce texte pour éviter toute confusion avec l'abréviation TCA ou temps de céphaline avec activateur) ;

- le dosage de l'héparinémie (si c'est fait au laboratoire d'hémostase, les résultats de ce dosage ne sont disponibles qu'après 30-45 minutes dans le meilleur des cas) ;

- le maintien d'une posologie constante d'héparine.

Dans le même document, il est recommandé de ne pas utiliser l'ACT seul pour le monitoring de l'efficacité de l'héparinisation pendant le CEC, à cause des limites inhérentes de ce test (non-standardisation, valeurs d'héparinisation dite efficace dépendant du type de test/activateur). En traduction pour la pratique clinique, si l'ACT n'est pas utilisé seul et la concentration d'héparine est nécessaire pour évaluer l'efficacité de l'héparinisation, il faudra avoir dans tous les blocs des moniteurs au site de soins pour mesurer l'héparinémie. Il existe en France un seul moniteur capable de mesurer la concentration d'héparine (titration par la protamine) au site de soins et donc de fournir des résultats en temps réel : c'est le moniteur HMS II (*Heparin Management System*, commercialisé par la société Medtronic). Ce moniteur est beaucoup plus complexe que les moniteurs habituels qui mesurent l'ACT, nécessite une formation préalable à son utilisation complexe, une gestion des stocks des consommables et va entraîner un surcoût. Plusieurs études ont montré que la mesure de la concentration d'héparine par le moniteur HMS modifie la gestion de l'héparinisation per-CEC et permet éventuellement de diminuer les besoins transfusionnels [7]. Des résultats similaires ont été obtenus avec ou sans aprotinine [8]. Enfin, pour certains patients complexes (syndrome coronaire aigu, endocardites aiguës) caractérisés par une activation de la coagulation et une résistance à l'héparine, l'aprotinine n'est qu'un des facteurs modulant l'activation de la coagulation/l'anticoagulation par héparine pendant la CEC [9], et même l'HMS sera insuffisant.

En conclusion, il paraît indispensable que les cliniciens qui pratiquent la chirurgie cardiaque connaissent les indications restreintes d'utilisation de l'aprotinine, les deux posologies autorisées, la nécessité de remplir les items du registre et surtout de revoir, dans chacun

¹https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14737_TRASYLOL_PIC_REEV_AvisPostObs_CT14737.pdf

²<http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>

des hôpitaux qui vont utiliser l'aprotinine, les protocoles de monitoring de l'efficacité de l'héparinisation per-CEC.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, *et al.* Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017 ; 31 : 2183-205.
2. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2018 ; 128 : 657-70.
3. Landoni G, Lomivorotov V, Silvetti S, *et al.* Nonsurgical strategies to reduce mortality in patients undergoing cardiac surgery: an updated consensus process. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018 ; 32 : 225-35.
4. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Tait G, Beattie WS. The risk-benefit profile of aprotinin *versus* tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010 ; 110 : 21-9
5. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, *et al.* A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2319-31.
6. Royston D, De Hert S, van der LJ, Ouattara A, Zacharowski K. A special article following the relicence of aprotinin injection in Europe. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017 ; 36 : 97-102.
7. Koster A, Fischer T, Praus M, *et al.* Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass : impact of heparin management. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 837-41.
8. Koster A, Huebler S, Merkle F, *et al.* Heparin-level-based anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation on the effects of a half-dose aprotinin protocol on postoperative blood loss and hemostatic activation and inflammatory response. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 285-90.
9. Koster A, Fischer T, Gruendel M, *et al.* Management of heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the effect of five different anticoagulation strategies on hemostatic activation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003 ; 17 : 171-5.