

🕒 VI ème journée normande d'anesthésie-réanimation

INDICATIONS de l' ANTITHROMBINE III et de l'APROTININE

*Y. Ozier, N. Dieudonné, Ph. Chaussis
Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale
CHU Cochin, AP-HP et Université Paris V*

L'antithrombine (AT), ou antithrombine III, et l'aprotinine sont toutes deux des inhibiteurs des sérine-protéases, ayant un spectre d'activité large et complexe touchant de nombreux systèmes biologiques. Bien que leurs effets soient différents, ils sont parfois envisagés dans les mêmes indications, en particulier les saignements excessifs en chirurgie et en obstétrique.

ANTITHROMBINE III

L'antithrombine (AT), ou antithrombine III, est le principal inhibiteur physiologique de la thrombine qu'elle inactive rapidement et définitivement. Elle inactive également le facteur Xa et, à un degré moindre, plusieurs autres protéases de la coagulation en formant un complexe irréversible qui se fixe sur des récepteurs hépatocytaires et est ainsi éliminé. L'héparine amplifie considérablement la vitesse de l'interaction entre l'AT et les protéases activées de la coagulation. La paroi endothéliale est riche en sulfates d'héparane, les glycoaminoglycanes (GAGs), qui jouent normalement ce rôle. C'est une glycoprotéine plasmatique, synthétisée dans les hépatocytes. En conditions normales, sa demi-vie est de 2-3 jours, mais est réduite à quelques heures en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Son dosage porte le plus souvent sur son activité biologique et les résultats sont habituellement exprimés en pourcentages par rapport à des plasmas témoins, la zone de référence de normalité étant étroite (80-120%). Un déficit en AT suppose une clairance réduite de facteurs activés de la coagulation, favorisant les thromboses. Le déficit peut être soit constitutionnel et rare, soit acquis et fréquent dans un grand nombre d'états pathologiques.

Indications dans les déficits constitutionnels

Rares, ils s'accompagnent d'une prévalence accrue d'accidents thrombotiques veineux, plus rarement artériels, récidivants et affectant des sujets jeunes. Chez les sujets n'ayant pas fait d'accident thrombotique, il n'y a pas d'indication à un traitement anticoagulant, ni à un traitement substitutif. C'est en cas d'accident thrombotique ou en cas de situation à haut risque (grossesse, intervention chirurgicale, alitement) qu'un traitement par concentrés d'AT doit être discuté. Le traitement par héparine peut être efficace. Toutefois, le déficit en AT crée un état de "résistance" à l'héparine qui complique et retarde l'obtention d'une anticoagulation efficace, surtout s'il est important. L'indication d'un traitement substitutif par concentrés d'AT est donc motivée par l'urgence de la situation. L'AT permet de parvenir à une anticoagulation efficace et stable avec des doses d'héparine moindres. La prévention d'un accident thromboembolique récidivant par AVK est efficace quand leur usage est possible.

Indications dans les déficits acquis

Les indications potentielles peuvent être artificiellement classées en deux groupes: les CIVD et les difficultés d'obtention d'une impérative anticoagulation efficace par héparines.

CIVD

L'administration de concentrés d'AT a été utilisée dans de nombreuses situations cliniques s'accompagnant de CIVD (septicémies, péritonites, polytraumatismes, brûlures, dysgravidies). Bien que concluant le plus souvent à l'utilité de l'AT, les résultats de ces études sont souvent ininterprétables en raison de failles méthodologiques (faible nombre de patients, absence de groupe contrôle issu d'une randomisation). Si l'AT diminue la sévérité et la durée des manifestations biologiques de CIVD, son impact sur la survie des malades est moins clair. A ce jour, les données les plus solides existent dans le domaine des CIVD des chocs septiques. Il est clair que dans tous les cas, le traitement étiologique des défaillances viscérales associées (le choc notamment) est primordial.

Bases théoriques

Les CIVD résultent de la mise en circulation de thrombine libre par déséquilibre entre une formation excessive et prolongée et une altération ou un épuisement de ses systèmes d'inactivation. L'activation diffuse de la coagulation peut aboutir, d'une part à la constitution de thromboses microvasculaires, et d'autre part, au cours de CIVD aiguës, à la survenue en apparence paradoxale de manifestations hémorragiques. Si l'hémorragie peut être l'expression la plus visible et la plus immédiatement menaçante, les microthromboses pourraient déterminer/favoriser une évolution vers des défaillances viscérales multiples. Les taux des inhibiteurs naturels de la coagulation que sont l'AT et la Protéine C activée sont habituellement très bas au cours des CIVD, probablement en raison d'une consommation, mais aussi d'une diminution de synthèse, d'une fuite extravasculaire et d'une protéolyse. Au cours des chocs septiques, le taux d'AT est un très bon marqueur pronostique. Ce déficit peut favoriser l'entretien de la CIVD. De plus, de nombreux travaux expérimentaux montrent que l'AT aurait un effet "anti-inflammatoire" salutaire, en partie indépendant de ses effets sur la coagulation (libération de prostacycline, réduction des phénomènes d'adhésion leucocytaire à l'endothélium).

CIVD du choc septique

De très nombreuses études expérimentales, sur des modèles variés de choc endotoxinique ou bactériémique chez diverses espèces de mammifères, montrent que l'injection prophylactique d'AT améliore les stigmates biologiques de CIVD, et, surtout, réduit nettement la mortalité. Quelques travaux montrent aussi une efficacité thérapeutique chez des animaux déjà malades. Le bénéfice de l'AT sur les états septiques expérimentaux apparaît, en partie, indépendant de son action sur les protéases de la coagulation. L'amélioration de la survie est toutefois conditionnée par l'utilisation de fortes doses avec obtention de concentrations supraphysiologiques d'AT. Trois études randomisées de l'administration de doses élevées d'AT vs placebo ont été effectuées en Europe. Elles concordent pour montrer une tendance non significative vers une réduction des défaillances viscérales et de la mortalité. Une méta-analyse de ces trois études retrouve une réduction non significative de la mortalité à 30 jours de 45% chez les malades ayant reçu le placebo, et de 35% chez ceux ayant reçu les fortes doses d'AT. La concordance de ces résultats prometteurs suggère qu'une étude de phase III portant sur un grand nombre de patients pourrait démontrer une amélioration de la survie chez les patients en choc septique. Au delà, la question importante est celle de la dose optimale pour parvenir à une réduction de la mortalité, ainsi que celle des caractéristiques des malades susceptibles de bénéficier de ce traitement. On peut supposer que le délai entre l'administration et le début des manifestations septiques et la gravité des défaillances viscérales soient des critères importants.

Polytraumatisme et brûlures étendues

Une CIVD complique de nombreuses situations traumatiques. Elle est déterminée par la nature et l'extension des lésions d'une part, le choc d'autre part. Des données rétrospectives suggèrent qu'une CIVD et un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont des facteurs pronostiques de la défaillance multiviscérale chez les polytraumatisés ou les brûlés. Notons que l'activation pathologique de la coagulation avec un déficit en AT pourrait constituer le lien existant entre la coagulopathie initiale génératrice de saignement diffus et la prédisposition secondaire du polytraumatisé à la maladie veineuse thromboembolique. En dépit de ces spéculations, il n'existe pas actuellement d'évidence convaincante qu'un traitement précoce par concentrés d'AT ait une influence favorable sur le pronostic des polytraumatisés ni des brûlés.

CIVD obstétricales

Un déficit acquis en AT accompagne les états prééclampsiques, HELLP syndromes et d'autres affections dysgravidiques (hématome rétroplacentaire, placenta praevia) associées à une CIVD. La chute du taux d'AT au cours de la prééclampsie est proportionnelle au degré de morbidité foeto-maternelle et est corrélée à l'intensité des phénomènes ischémiques placentaires. Une CIVD peut aggraver une éventuelle hémorragie de la délivrance, en compliquer la prise en charge, et exposer à un risque thrombotique secondaire. Là encore, le traitement étiologique est évidemment primordial et peut suffire. Un traitement substitutif par concentrés d'AT aurait théoriquement une place et est souvent recommandé, en association avec des concentrés de fibrinogène en cas de fibrinopénie sévère. Toutefois, l'utilité des concentrés d'AT dans les CIVD obstétricales attend d'être confirmée par des études cliniques.

Insuffisance hépatique sévère

Comme pour tous les facteurs synthétisés par l'hépatocyte, les taux d'AT sont diminués en cas de défaillance hépatique sévère. De plus, L'existence fréquente d'une CIVD latente en cas de cirrhose décompensée rend compte d'une consommation d'AT. Une coagulopathie de consommation pourrait contribuer à la baisse des facteurs hémostatiques. Les concentrés d'AT peuvent réduire les marqueurs biologiques de CIVD et d'hyperfibrinolyse en cas de cirrhose évoluée. L'hypothèse d'une aggravation des lésions hépatiques par la CIVD elle-même a conduit à

imaginer un effet bénéfique des concentrés d'AT dans l'hépatite fulminante, mais n'a pu être confirmée. Au cours de la transplantation hépatique (TH), les concentrés d'AT ont plusieurs intérêts potentiels. La responsabilité d'une CIVD dans les diathèses hémorragiques après reperfusion du greffon a été avancée, mais est controversée. L'apport d'AT visant à maintenir son taux au-dessus de 70% des valeurs normales est pratiqué dans certains centres. Toutefois, l'absence de corrélation entre ces taux et les pertes sanguines, et surtout l'absence d'études contrôlées démontrant son efficacité, ne permettent pas de conclure à son intérêt dans cette indication. La persistance éventuelle de taux bas d'AT après TH crée un état de résistance à l'héparine et peut conduire, dans ces cas, à considérer l'administration d'AT dans un but d'anticoagulation préventive de thrombose de l'axe artériel hépatique, notamment en pédiatrie.

Chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle (CEC)

La CEC entraîne une activation des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation à la surface du circuit, génératrice de thrombinoformation, de consommation de facteurs de coagulation, d'activation des plaquettes avec altération de leurs fonctions, et d'activation secondaire de la fibrinolyse. Ce processus est impliqué dans la genèse de saignements excessifs. L'héparine ne parvient pas totalement à prévenir cette activation de la coagulation. Il a été montré que les taux d'AT sont diminués chez les malades au cours de l'intervention, et souvent même avant. Les mécanismes impliqués sont l'héparinothérapie pré- et peropératoire, ainsi que la libération d'élastase leucocytaire au cours de la CEC. La diminution des taux est variable, parfois très importante (de 25 à 50%). Il a été montré également que l'efficacité anticoagulante de l'héparine est d'autant plus diminuée que le taux d'AT est bas. L'utilisation de doses excessives d'héparine pour vaincre cet état de "résistance" peut se traduire ultérieurement par des complications hémorragiques lors de la récupération postopératoire d'une activité AT proche de la normale. Ces données ont conduit à suggérer que l'AT permettrait de mieux contrôler l'anticoagulation peropératoire, de réduire la thrombinoformation avec des doses d'héparine moindres, et de diminuer les besoins transfusionnels. Cette indication mérite d'être validée. Après chirurgie cardiaque, la persistance d'un déficit acquis majeur avec "héparinorésistance" du fait d'une hémodialyse ou d'une assistance circulatoire chez des patients nécessitant impérativement une anticoagulation efficace (prothèse valvulaire) peut aussi faire envisager l'indication de concentrés d'AT.

Risques

L'AT est extraite de "pools" de plasma humain et bénéficie d'une inactivation virale par pasteurisation. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à ce jour. Les risques potentiels liés à son administration sont de trois ordres:

- a) L'administration d'AT chez un malade déficitaire ayant déjà reçu de l'héparine expose au risque de voir cette héparinothérapie devenir brutalement et excessivement efficace, donc de faire courir au malade un risque hémorragique. En cas de traitement associé par de l'héparine, un monitoring biologique soigneux de l'anticoagulation est indiqué. La mesure quotidienne du taux d'AT permet d'adapter la posologie.
- b) la transmission d'agents viraux non enveloppés ou non conventionnels, comme pour tous les médicaments dérivés du sang, est un risque théorique ne pouvant être définitivement exclu.
- c) Il existe un risque théorique de réactions allergiques.

Au total: Des arguments théoriques et expérimentaux font de l'AT une molécule au champ potentiel très vaste. Son utilisation est actuellement limitée par l'absence de démonstration claire de son impact sur le pronostic des déficits acquis, et par son coût élevé. Les études randomisées multicentriques en cours devraient permettre de préciser ses indications.

APROTININE

Cet agent est utilisé dans la réduction du saignement périopératoire, avec une approche préventive et, parfois, thérapeutique. L'aprotinine est un polypeptide de 6,5 kD, isolé du poumon de boeuf et potentiellement produit par génie génétique. Elle neutralise notamment la trypsine, la plasmine, les kallikréines plasmatique et tissulaire en formant un complexe réversible protéase-aprotinine au site actif de la sérine-protéase. Elle exercerait également une activité inhibitrice de la thrombine, du complexe facteur tissulaire-facteur VII activé et de la protéine C activée. L'affinité de l'aprotinine varie selon la protéase. Les effets pharmacologiques sont variables selon la concentration plasmatique, et donc selon la dose administrée. L'activité biologique étant exprimée en unités inactivant la kallikréine (UIK), les concentrations plasmatiques permettant l'inhibition de la trypsine, de la plasmine, de la kallikréine tissulaire, de la kallikréine plasmatique et de la thrombine sont respectivement 25, 50, 125, 200 et 600 UIK.ml-l. Son activité antiplasmine obtenue pour de basses concentrations explique que cette molécule est habituellement considérée comme un antifibrinolytique, bien que les actions de cet inhibiteur polyvalent soient plus complexes. Il a été montré que son utilisation peut être associée, en chirurgie cardiaque, à une moindre formation de marqueurs d'activation de la coagulation comme les produits de dégradation de la prothrombine (fragments F1+2) et des complexes thrombine-antithrombine. Par ailleurs, l'aprotinine exerce divers effets modulant la réponse inflammatoire, notamment après CEC. L'activation du complément et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8) sont diminuées et celle de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) augmentée. Après administration IV d'une dose unique, les concentrations plasmatiques d'aprotinine connaissent d'abord une décroissance rapide (demi-vie = 0,3-0,5 heures) liée à la

redistribution extravasculaire, puis une phase de décroissance lente (demi-vie = 5-8 heures). La redistribution rapide explique que le maintien de concentrations élevées et stables requiert une administration continue.

Evaluation de l'efficacité

La simple réduction des pertes sanguines ou l'amélioration des données biologiques de l'hémostase ne sont que des objectifs intermédiaires, en soi insuffisants. Les objectifs recherchés sont la diminution des besoins transfusionnels (allogéniques ou autologues) et la diminution du risque de réintervention précoce pour hémostase (ou évacuation d'un hématome). D'autres conséquences bénéfiques pourraient en résulter (facilitation des conditions opératoires, réduction de la durée d'intervention chirurgicale). L'impact sur la mortalité et la morbidité est rarement documentée.

L'expérience de la chirurgie cardiothoracique avec CEC

Le(s) mécanisme(s) par le(s)quels(s) l'aprotinine exerce son effet hémostatique en chirurgie cardiaque reste(nt) débattu(s). L'inhibition de la fibrinolyse, la préservation des fonctions plaquettaires, l'inhibition de la kallikréine et de la phase contact d'activation de la coagulation au cours de la CEC (à fortes doses), sont les hypothèses dominantes. Un nombre important d'études randomisées ont été effectuées en chirurgie cardiaque montrant l'efficacité de l'aprotinine dans la réduction du saignement et des besoins transfusionnels. Une méta-analyse regroupant 5800 malades issus de 45 études démontre que l'aprotinine permet une réduction significative de la quantité de sang transfusé, de la proportion de malades transfusés et de malades réopérés pour hémostase. Des expériences suggèrent que l'aprotinine peut également être efficace en transplantation cardiaque et en transplantation pulmonaire avec CEC.

L'expérience de la chirurgie hépatique majeure

Son utilisation prophylactique, continue, à fortes doses, s'est largement répandue en transplantation hépatique au vu d'études non randomisées objectivant une réduction considérable (50-70%) du saignement. Toutefois, on ne dispose d'aucune large étude randomisée multicentrique. Les quatre études randomisées monocentriques disponibles ont abouti à des résultats discordants. Les résultats partiels d'une étude française de fortes doses, en cas de cirrhose, montrent une réduction significative et importante de la consommation d'unités érythrocytaires et de plasma frais. En chirurgie de résection hépatique, une étude randomisée contre placebo trouve une réduction de 26% des pertes sanguines, la proportion de malades transfusés diminuant de 39 à 17%.

Les données en chirurgie orthopédique

Cet agent est intéressant en chirurgie orthopédique majeure septique et tumorale, habituellement très hémorragique. Une récente étude française montre que l'aprotinine procure une réduction très importante des pertes sanguines mesurées et des besoins érythrocytaires périopératoires (-58%).

Approche thérapeutique dans les saignements abondants

L'aprotinine a été utilisée couramment en cas de saignement abondant dans des situations obstétricales ou chirurgicales connues pour s'accompagner d'une hyperfibrinolyse. Bien que fréquentes, ces attitudes " de sauvetage " sont très mal documentées et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Il est possible d'avancer quelques spéculations. En obstétrique, la réaction hyperfibrinolytique s'intègre habituellement dans le cadre d'une CIVD. A la consommation/déplétion en facteurs de coagulation, la plasmine générée peut ajouter une dégradation de certains facteurs (fibrinogène, V, VIII). Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine exercent une activité anticoagulante: ils fixent la thrombine et donc la neutralisent, entravant la polymérisation de la fibrine et ont une certaine affinité pour les récepteurs plaquettaires au fibrinogène. De plus, les plaquettes activées peuvent ne pas avoir été consommées mais ont perdu leur contenu granulaire et leur compétence hémostatique. L'aprotinine pourrait donc être efficace sur cette composante et certaines observations font état d'un effet bénéfique sur le saignement. Toutefois, son emploi en tant qu'antifibrinolytique est illogique et potentiellement dangereux, du moins quand il est isolé. En effet, l'inhibition de la réaction fibrinolytique laisse le processus de CIVD évoluer et peut conduire à des microthromboses extensives avec des défaillances viscérales. Dans ces situations, l'association de concentrés d'AT et de fibrinogène constitue une démarche plus logique: Cette préférence ne repose que sur des spéculations. En transplantation hépatique, l'hyperfibrinolyse apparaît surtout primaire, et le recours à l'aprotinine en cas de saignement diffus apparaît mieux indiqué.

Limites

Effectivité

Au-delà de l'évaluation de l'efficacité importe la question de l'effectivité, c'est-à-dire de la généralisation des résultats obtenus dans certains centres à d'autres, de leur applicabilité à tous les malades au sein d'un type de chirurgie.

Chirurgie cardiothoracique avec CEC

La méta-analyse de Laupacis et coll a l'intérêt de montrer que des facteurs modulent l'épargne sanguine procurée, notamment l'abondance des pertes sanguines: Plus elles augmentent, plus l'aprotinine permet de réduire les besoins sanguins allogéniques. Dans certains centres, ou certaines sous-populations de malades, le bénéfice procuré par l'aprotinine est mineur, voire nul. L'aprotinine n'a pas été identifiée comme un facteur de réduction du saignement et des transfusions dans certains centres. Cette discordance soulève la question de l'influence de pratiques particulières à certains centres sur les effets " hémostatiques " de l'agent. Dans un centre, l'aprotinine à fortes doses se révèle efficace en cas de retransplantation cardiaque (s'accompagnant de pertes sanguines élevées), mais pas de première transplantation. Son intérêt dans la chirurgie de l'aorte thoracique avec arrêt circulatoire en hypothermie profonde est controversé.

Chirurgie hépatique

Les quatre études randomisées monocentriques disponibles en transplantation hépatique ont abouti à des résultats discordants. Les deux premières concluent à l'absence d'efficacité des fortes doses mais souffrent d'un manque de puissance statistique. Une étude de faibles doses conclut à une maîtrise de la fibrinolyse et à une réduction de la consommation de produits sanguins "hémostatiques" mais la consommation de concentrés érythrocytaires, qui est faible dans ce centre, n'est pas significativement diminuée. Seule une étude montre une réduction des apports transfusionnels. Au total, l'aprotinine peut être efficace dans la réduction des pertes sanguines en chirurgie hépatique, mais il existe une grande variabilité intercentrique, liée sans doute à des différences de technique chirurgicale, de population de receveurs, voire de stratégie de réanimation péropératoire. Là encore, ce qui est vrai dans un centre ou un collectif de malades n'est pas obligatoirement vrai dans un autre.

Orthopédie

En chirurgie prothétique de hanche, l'aprotinine à fortes doses réduit, certes, les pertes sanguines et la demande érythrocytaire moyenne périopératoire (-47%) dans une étude, mais la proportion de malades transfusés en sang allogénique n'y est pas significativement réduite. Dans une étude n'incluant que des interventions bilatérales ou de reprise, la réduction des besoins transfusionnels est modeste (1 unité en moyenne) et la proportion de malades transfusés est inchangée. Il en est vraisemblablement de même pour la chirurgie prothétique de genou.

Risques

Trois types d'effets secondaires peuvent être redoutés. Le plus préoccupant dans la perspective d'une utilisation large de cet agent, et le seul à être bien établi, est le risque allergique.

Risque allergique

Cette protéine allogénique peut être responsable de réactions allergiques, tout particulièrement en cas de réadministration. Des chocs anaphylactiques d'une grande sévérité, parfois suivis de décès, ont été rapportés. La prévalence des réactions allergiques en cas de réexposition est voisine de 5% dans certaines séries. L'exposition antérieure d'un malade à l'aprotinine peut être facilement méconnue. Dès lors, le risque d'accidents anaphylactiques ira croissant avec son utilisation, surtout dans des interventions chirurgicales où elle n'est pas courante. Il n'existe pas de prévention efficace bien établie et codifiée. Une information circonstanciée des malades receveurs d'aprotinine et une grande vigilance en cas de chirurgie cardiaque antérieure sont justifiées. En fait, la vraie question est celle de la mise en balance du risque anaphylactique et du risque hémorragique à réduire.

Risque thrombotique

Cette crainte est alimentée par les cas anecdotiques de thromboses des cavités cardiaques en présence de cathéters en chirurgie cardiaque et hépatique. L'existence d'une CIVD a été mentionnée comme une circonstance à risque en transplantation hépatique. Les conséquences de l'utilisation d'aprotinine sur la prévalence des thromboses vasculaires est un thème débattu. L'expérience de la chirurgie de revascularisation myocardique est la principale source d'informations. Des évaluations rétrospectives ont abouti à des résultats discordants. Une méta-analyse incluant quatre études nord américaines et deux études non publiées détecte une tendance en faveur d'un taux plus important d'infarctus du myocarde après aprotinine, mais seulement en cas d'utilisation de faibles doses. Ces données alimentent la théorie, non démontrée, que " seules les fortes doses sont à la fois efficaces et sûres " car permettant d'obtenir des concentrations " anticoagulantes " de la molécule. Plus rigoureuse, la méta-analyse de Laupacis et coll ne retient que quatre études et détecte une discrète tendance, non significative, vers un taux d'infarctus postopératoires

plus élevé après aprotinine. Au total, la puissance des études et méta-analyses effectuées ne permet actuellement pas de conclure, laissant ouverte la question d'une augmentation cliniquement significative du taux de nécroses myocardiques après pontage aortocoronarien.

Risque rénal

L'utilisation d'aprotinine en chirurgie cardiaque peut entraîner des altérations de la fonction tubulaire, mais elles sont en règle mineures, réversibles, et sans conséquences cliniques.

Risques hypothétiques

En raison de l'origine bovine de la molécule, l'aprotinine a été examinée au plan de la sécurité infectieuse. Des avis favorables ont été rendus à l'occasion de ces différentes évaluations par diverses agences européennes, sauf en Italie.

Au total

L'utilisation thérapeutique isolée de l'aprotinine en cas de saignement abondant est mal documentée: Son activité inhibitrice de la plasmine et de la protéine C activée font qu'elle apparaît illogique en cas de CIVD. Utilisée de façon prophylactique, elle peut limiter les besoins transfusionnels et le taux de complications hémorragiques en chirurgie cardiovasculaire, hépatique et orthopédique, avec une efficacité d'ampleur variable selon les établissements, les types d'interventions et les caractéristiques des malades. Les interrogations portent, non pas sur l'efficacité de l'aprotinine mais sur les situations dans lesquelles le bénéfice procuré justifie le risque potentiel et le coût de son utilisation. Le risque anaphylactique de l'aprotinine, pour lequel il n'existe pas de prévention codifiée, est une préoccupation majeure. Il n'existe pas de preuves d'un taux augmenté de complications thrombotiques, mais le doute justifie la prudence dans les situations favorisant l'expression d'un potentiel prothrombotique. Le coût de l'utilisation de l'aprotinine est amorti si la transfusion de plusieurs unités de produits sanguins est évitée. Actuellement, ces considérations doivent conduire à limiter les indications de cet agent aux situations chirurgicales s'accompagnant de pertes hémorragiques abondantes, responsables de transfusions massives. L'indication d'un tel agent hémostatique doit être fondée sur l'évaluation, à l'échelon local, du profil des apports transfusionnels selon la nature de la chirurgie et des facteurs individuels de risque hémorragique. Dans l'état actuel des connaissances, le caractère systématique de son utilisation n'est pas conseillé en chirurgie cardiovasculaire, hépatique et orthopédique, en cas de risque hémorragique se manifestant par la transfusion inconstante d'un petit nombre de concentrés érythrocytaires. Dans ce dernier cas, d'autres stratégies d'épargne du sang allogénique comme le don autologue peuvent être bien adaptées et d'une grande efficacité. Cet agent est plus intéressant en prévention de pertes sanguines massives accompagnant certaines interventions majeures.

Références

Antithrombine III

Revue générale

- 1 Potential applications of antithrombin concentrate in systemic inflammatory disorders. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1998;9 (suppl 2).
- 2 Disseminated intravascular coagulation syndrome: Potential management with antithrombin concentrates. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 (n°1)
- 3 Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates-Are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995; 73: 340-8.
- 4 Bucur SZ et coll. Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 1998; 38: 481-98.

Etudes sélectionnées

- 1 Fourrier F et coll. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104: 882-8.
- 2 Eisele B et coll. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 663-72.
- 3 Despotis et coll. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation. *Anesth Analg* 1997; 85: 498-506.

Aprotinine

Revues générales

- 1 Ozier Y et coll. Réduction pharmacologique du saignement périopératoire. Conférences d'actualisation, Elsevier et SFAR, Paris, 1998, pp. 247-65
- 2 Hardy JF, Bélisle S. Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness and efficiency. Can J Anaesth 1994;41: 1104-12.
- 3 Davis R, Whittington R. Aprotinin: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. Drugs 1995;49:954-83.
- 4 Rich JB. The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1998;66(5 Suppl):S6-11; discussion S25-8.

Etudes sélectionnées

- 1 Laupacis A, Fergusson D, for ISPO T Investigators. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. Anesth Analg 1997;85:1258-67.
- 2 Dietrich W et coll. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113: 194-201.
- 3 Alderman EL et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:716-30