



**HAL**  
open science

## Aprotinine versus Acide tranexamique dans les indications hors AMM de l'aprotinine

Léo Boullier

► **To cite this version:**

Léo Boullier. Aprotinine versus Acide tranexamique dans les indications hors AMM de l'aprotinine. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03920556

**HAL Id: dumas-03920556**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03920556>**

Submitted on 3 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité ANESTHÉSIE-REANIMATION

Par

Léo BOULLIER

Né le 30/12/1994 à Romorantin

---

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2022

---

Aprotinine versus Acide tranexamique dans les indications hors AMM de l'aprotinine

---

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

## REMERCIEMENTS

À M. le Professeur Rozec qui me fait l'honneur de présider ce jury.

À M. le Professeur Rozec en tant que directeur de thèse de m'avoir conseillé et accompagné durant ce travail.

À M. le Professeur Roussel qui me fait l'honneur de participer à ce jury et de m'avoir accueilli dans son service durant un semestre.

Au Dr. Jean-Christophe Rigal qui me fait également l'honneur de participer à ce jury et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ces derniers mois.

Au Dr. Golinveaux qui me fait le prestige d'être membre de ce jury et avec qui j'ai également eu la chance de travailler ces derniers mois.

À M. Goronflot pour avoir eu la gentillesse de participer à ce travail.

## SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	6
	1.1 Facteurs de risque de saignement.....	6
	1.2 Antifibrinolytiques.....	7
	1.2.1 Acide Tranexamique.....	7
	1.2.2 Aprotinine.....	8
	1.3 Objectif de l'étude.....	9
2	MATERIEL ET METHODE.....	10
	2.1 Population de l'étude.....	10
	2.2 Recueil des données.....	11
	2.3 Administration des antifibrinolytiques.....	11
	2.4 Critères de jugement.....	12
	2.5 Analyse statistique.....	12
3	RESULTATS.....	14
	3.1 Caractéristiques de la population.....	14
	3.2 Critère de jugement principal.....	18
	3.3 Critères de jugement secondaire.....	19
4	DISCUSSION.....	22
	4.1 Considérations méthodologiques.....	23
	4.2 Population de l'étude.....	23
	4.3 Score UDPB et transfusion.....	24
	4.4 Complications post-opératoires.....	24
5	CONCLUSION.....	26
6	BIBLIOGRAPHIE.....	27
7	ANNEXE.....	31

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACT** : Activated Clotting Time

**AEM** : l'Agence Européenne du Médicament

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**APT** : Aprotinine

**ARCOTHOVA** : Anesthésie-Réanimation COeur THOrax Vaisseaux

**ATX** : Acide Tranexamique

**CEC** : Circulation Extra-Corporelle

**CGR** : Concentré de Globules Rouges

**CP** : Concentré plaquettaire

**FVII** : Facteur VII recombinant

**FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

**NAPaR** : Nordic Aprotinin Patient Registry

**PAC** : Pontage Aortocoronarien

**PFC** : Plasma Frais Congelé

**PSL** : Produit Sanguin Labile

**TNF** : Tumor necrosis factor

**UDPb** : Universal Definition of Perioperative Bleeding

**UIK** : Unité Inhibitrice Kallikréin

## 1. INTRODUCTION

Cinquante mille interventions de chirurgie cardiaque sous CEC réalisées en France chaque année.(1)

Les chirurgies cardiaques sont considérées comme des interventions à risque hémorragique majeur.

Trente à 40% des patients reçoivent au moins une transfusion sanguine.(2) Neuf pourcent des patients nécessitent une transfusion massive définie par l'administration de plus de 4 CGR avec une mortalité croissante en fonction du nombre de CGR transfusé, allant de 1% pour 5 CGR , à 18% pour 8 CGR et à 30 % pour plus de 10 CGR.(3) La transfusion de CGR est également associée à un surrisque de développer une infection proportionnelle au nombre de CGR transfusé,(4)-(5) et de développer une insuffisance rénale aigüe.(6)

Une hémorragie post-opératoire définie par un débit des drains supérieur à 2ml/kg/h est associée à un risque accru de reprise chirurgicale (OR = 103.7, 95% , p < 0.0001), d'AVC (OR = 3.3, 95% p = 0.003), à une augmentation de la durée de ventilation mécanique à plus de 24h (OR = 3.4, 95% CI = 1.8-6.4, p = 0.0002 ), à une augmentation de la durée de séjour en réanimation de plus de 72h (OR = 1.4, 95% CI = 1.2-3.2, p < 0.0001) et à une surmortalité (OR = 2.9, 95% CI = 2.9-3.0, p < 0.001).(7)

### 1.1 Facteurs de risque de saignement

Il existe dans la littérature plusieurs facteurs de risque indépendants identifiés de saignement. Certains liés au patient comme l'âge, le sexe féminin, une surface cutanée basse, un IMC bas, une FEVG diminuée, la présence d'un diabète, une insuffisance rénale, un antécédent de sternotomie, les traitements du patient (anticoagulant, antiagrégant), les caractéristiques biologiques préopératoires (hémoglobine, plaquette, TP, fibrinogène), une cirrhose. D'autres, liés aux caractéristiques de la chirurgie comme la réalisation d'un geste combiné, le caractère urgent/pressé, la durée de la CEC, la température minimale per-op, le ratio protamine/héparine, la nécessité de mettre en place une assistance.(8)-(9)-(10)-(11)-(12)-(13)

Les besoins transfusionnels et la quantité de saignement dépendent également de la pathologie initiale indiquant la chirurgie.

Les dissections aortiques représentent un surrisque hémorragique multifactoriel. L'exposition du collagène sous-endothéliale entraîne une consommation excessive des facteurs de coagulation avant même le départ en CEC(14). La chirurgie est fréquemment réalisée en hypothermie engendrant une

coagulopathie.(15) Les durées de CEC prolongées, la complexité des sutures et le caractère souvent urgent contribuent à majorer ce risque.(16)

Les chirurgies pour endocardite active entraînent elles aussi une augmentation du risque hémorragique(17).

Plusieurs méthodes ont été utilisées afin d'évaluer le saignement en chirurgie cardiaque. En 2014 une définition universelle a été proposée pour uniformiser cette évaluation. Le score UDPB(18) (Universal Definition of Periopérative Bleeding ) allant de 0 à 4 qui regroupe plusieurs facteurs (nombre de CGR, PFC, CP, fibrinogène, reprise chirurgicale, facteur VII activé, retard à la fermeture sternal) permettant de classer la gravité du saignement. Il a été utilisé dans la présente étude. Un score UDPB haut est un facteur de risque de mortalité indépendant de la population étudiée.(19)

### **1.3 Antifibrinolytiques**

La CEC est responsable d'une production excessive de plasmine et d'une activation de la fibrinolyse. Le taux de plasmine circulant augmente de 10-50 fois pendant la CEC. Les vitesses de formation et de dégradation de la fibrine étant équivalentes, cette situation revient à une consommation accrue de fibrinogène sans formation de caillot(20). Plusieurs moyens pharmacologiques ont été utilisés pour lutter contre cette activation exagérée de la fibrinolyse et pour réduire le saignement per et post-opératoire, le risque de reprise et le nombre de transfusion. Notamment les antifibrifibrinolytiques. Ces derniers, sont divisés en deux catégories : les analogues de la lysines (l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque) et un inhibiteur non spécifique des protéases (aprotinine).

#### **1.3.1 L'acide tranexamique**

L'utilisation d'acide tranexamique est recommandée de façon préventive en chirurgie cardiaque.(21) Il agit en se fixant sur la plasminogène et en empêchant sa transformation en plasmine. (22)

Il diminue de 46% le risque de transfusion sanguine et de 50% le risque d'hémorragie majeure ou de tamponnade, sans modification du risque thrombotique. (23) L'augmentation des doses d'acide tranexamique conduit à un accroissement du risque de convulsion. (24)



### 1.3.2 L'Aprotinine

L'aprotinine extraite du poumon de bœuf est un inhibiteur non spécifique des protéases qui agit en inhibant directement les protéases sériques, la kallikréine, la protéine C et la trypsine. Elle diminue également la réaction inflammatoire systémique et la production de TNF(25).

En 1987, D.Royston retrouvait une diminution significative des hémorragies après une chirurgie cardiaque réduite.(26) Depuis, elle était couramment utilisée pour réduire la quantité de saignement lors des CEC.

Plusieurs autres travaux retrouvaient une diminution du volume de saignement, une baisse de la quantité de produit sanguin transfusé et une réduction du risque de reprise chirurgicale. (27)-(28)-(29)

Elle est connue pour inhiber la vasodilatation des artéioles glomérulaires afférentes, et majorer le risque d'insuffisance rénale post-CEC, notamment chez les patients sous IEC.(30)

Dans les travaux qui ont comparé l'aprotinine et l'acide tranexamique, il était retrouvé une efficacité inférieure de l'acide tranexamique sur le saignement et la transfusion péri-opératoire, notamment dans les chirurgies où le risque hémorragique était élevé.(31)-(32)-(33)

A partir de 2006, certaines études sont parues faisant douter de la sécurité d'utilisation de l'aprotinine comparée à l'acide tranexamique.

- L'étude de Mangano (34) parue en 2006 dans le NEJM était observationnelle et comparait également l'exacyl, l'aprotinine et l'aminocaproïc acid. Elle mettait en évidence une diminution du saignement en faveur de l'aprotinine et une augmentation de l'incidence d'insuffisance rénale, de recours à la dialyse, de la survenue d'événement cardiovasculaire et d'une augmentation de la mortalité avec un effet dose dépendant.
- L'étude de Fergusson<sup>1</sup> parue en 2008 dans le NEJM comparait l'exacyl, l'aprotinine et l'acide aminocaproïc. Elle ne montrait pas de différence de saignement entre les trois groupes mais une mortalité significativement augmentée de 2,1 % à J 30 dans le groupe aprotinine notamment de cause cardiaque.

Ces études ont conduit à la suspension de l'utilisation de l'aprotinine en 2008.

Suite à des critiques méthodologiques(35) sur l'étude de Mangano et sur l'essai BART, l'utilisation de l'aprotinine a été réévaluée par l'European Medicines Agency (EMA). L'agence conclut en 2012 que la surmortalité dans l'essai BART n'est pas liée à l'aprotinine, conduisant à la levée de suspension de l'aprotinine(36), avec comme indication AMM les pontages aorto-coronariens à risques hémorragiques.

L'association, Anesthésie Réanimation Cœur THOrax et Vaisseaux ( ARCHOTHOVA) a par la suite émis un avis d'expert en suggérant d'utiliser l'aprotinine pour des indications hors AMM, notamment les chirurgies redux hors pontage, les dissections aortiques, les endocardites infectieuses et les cœurs artificiels.(37)

L'aprotinine est recommercialisée en Europe depuis 2016 par le laboratoire Nordic Pharma.

Après la re-commercialisation, l'essai ATTACS(38), une étude avant-après a comparé ces deux molécules chez une population de pontage isolé. Elle retrouvait une diminution significative du saignement pendant les premières 24h de 163 ml et une réduction des besoins transfusionnels péri-opératoires. Il n'y avait pas de différence concernant le recours à la dialyse et la mortalité.

#### **1.4 Objectif de l'étude**

L'étude a été réalisée en partant de l'hypothèse que les chirurgies cardiaques à plus haut risque hémorragique n'étaient pas les pontages aorto-coronariens correspondant à l'indication AMM de l'aprotinine mais plutôt ceux entrant dans le cadre des indications hors AMM (notamment les dissections aortiques, les endocardites infectieuses et les chirurgies redux) et que nous pourrions montrer une différence de saignement péri-opératoire en faveur de l'aprotinine dans cette population.

## 2. MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dans le service d'Anesthésie-Réanimation de Chirurgie Cardio-Thoracique et Cardio-Vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

### 2.1 Population de l'étude

La population de l'étude a été sélectionnée en relevant les patients ayant une chirurgie correspondant aux indications hors AMM de l'aprotinine, notamment les dissections aortiques, les endocardites infectieuses et les chirurgies redux. Les greffes et les assistances cardiaques étaient délibérément exclues de l'étude car la fréquente nécessité d'une assistance en post-greffe et la coagulopathie qu'elles entraînent(39)pouvait perturber l'évaluation du risque hémorragique.

Les critères d'inclusions étaient :

- Âgés de 18 ans et plus
- Chirurgie cardiaque sous CEC
- Administration d'un anti-fibrinolytique (Aprotinine ou Exacyl)
- Les indications hors AMM de l'ARCOTHOVA selon les types de chirurgies :
  - Redux (hors PAC)
  - Dissection aortique
  - Endocardite infectieuse

Les critères d'exclusions étaient les patients mineurs, les pontages aorto-coronariens, les greffes cardiaques, les assistances, les chirurgies réalisées sans CEC, le décès sur table avant la réalisation de l'intervention.

## **2.2 Recueil des données**

Le recueil des données a été réalisé grâce aux logiciels de saisie d'observations médicales, de paramètres biologiques et paramètres cliniques utilisés aux CHU de Nantes que sont Millenium et ICCA. Millenium était utilisé en réanimation CTCV jusqu'en 2021 où il a été remplacé par ICCA.

Les patients recevant de l'aprotinine ont été intégrés grâce à l'extraction du registre NAPAR (Nordic Aprotinine Patient Registry).

Les variables per-opératoires ont été recueillies à l'aide des logiciels de surveillance per-op et de consultation d'anesthésie représentées par Pégase et Opesim. Pégase a été substitué par Opesim en 2021.

Le registre NAPaR est réalisé dans le cadre d'une étude observationnelle de sécurité, pour lequel les patients sont informés et une recherche de non opposition est réalisée.

Dans le cadre de ce travail, l'ensemble des données utilisées a été anonymisé, et un avis favorable a été mis par le GNEDS quant à l'aspect éthique sur le recueil et l'utilisations des données

## **2.3 Administration des antifibrinolytiques**

Le choix de l'antifibrinolytique était anesthésiste dépendant. Entre 2017 et 2019, seul l'acide tranexamique était utilisable au CHU de Nantes. Entre 2019 et 2022 l'anesthésiste pouvait choisir entre l'un ou l'autre.

L'acide tranexamique était administré à la dose de 10 à 30 mg/kg (dose de charge intraveineuse et ajout dans le priming de la CEC) puis un entretien à 10 mg/kg/h.

Pour l'aprotinine, les patients recevaient une dose de charge de 1 MUIK intraveineuse, une dose de 1 MUIK dans le priming de le CEC puis un entretien à 0,25 MUIK/h.

## 2.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le score UDPB binarisé (haut si  $> 2$  et bas si  $< 3$ ).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La mortalité à J7 et J30
- Le nombre de PSL transfusé à J7 et J 30
- La nécessité de recourir à la dialyse en post-opératoire
- La nécessité d'une reprise chirurgicale pour hémostase.
- La durée de séjour post-opératoire

## 2.5 Analyse statistique

Pour décrire la distribution des variables d'intérêt, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne, écart-type ou en écart interquartile. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage.

La comparaison des caractéristiques a été réalisée avec un test de Student pour les variables continues gaussiennes, un test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour une variable continue non gaussienne et un test de Fischer pour les variables qualitatives.

Le score de propension a été calculé sur un modèle de régression logistique avec comme variable à expliquer le groupe ATX vs APT et comme variables explicatives :

- L'âge
- La surface cutanée et l'IMC
- Le ratio protamine/héparine
- La température minimale per-op
- La présence d'un diabète
- La FEVG
- Le caractère redux de la chirurgie
- La durée de la CEC
- Le caractère urgent/pressé de la chirurgie
- La présence d'une anticoagulation curative pré-op

Les deux groupes ont été comparés après appariement par le score de propension, sur le score UDPB binarisé (haut si  $> 2$  et bas si  $< 3$ ) avec une régression logistique conditionnelle sur les paires de patients ATX – APT matchés. L'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio a été calculé en utilisant la méthode du Bootstrap. La survie a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan Meier.

Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel R version 4.0.4.

### 3. RESULTATS

Sur la période d'avril 2019 à mars 2022, 127 patients ont été inclus dans le groupe Aprotinine. Dans le groupe Exacyl, la période d'inclusion était plus longue et s'étendait de Mars 2017 à Mars 2022, et comprenait 231 patients. Après appariement sur le score de propension il restait 119 patients dans les deux groupes.

#### 3.1 Caractéristiques de la population

Concernant les caractéristiques cliniques, (**Tableau 1**) les deux groupes étaient majoritairement équilibrés. Il y avait une différence significative sur la présence d'une BPCO (8,4 % vs 0,8%,  $p = 0,014$ ). La proportion de patients sous amines préopératoire était équilibrée 3,1% vs 6,1% ( $p = 0,341$ )

A propos des caractéristiques biologiques, les deux groupes étaient comparables. Le taux d'hémoglobine était de 12,6 g/dl vs 12,2 g/dl et le taux de plaquettes de 230 G/L vs 226G/L. Il n'y avait également pas de différence sur les chiffres de fibrinogène et de TP pré-op. Le taux de créatininémie était en moyenne de 86,5 micromol/l dans les deux groupes ( $p = 0,671$ ) (**Tableau 2**)

**Tableau 1 – Caractéristiques de la population après appariement**

		<b>APT (n = 119)</b>	<b>ATX (n = 119)</b>	<b>p</b>
<b>Age (année)</b>		62,22 (15,14)	62,45 (14,43)	0,906
<b>Sexe (%)</b>	<i>F</i>	28 (23,5)	25 (21,0)	0,755
	<i>M</i>	91 (76,5)	94 (79,0)	
<b>Poids (Kg)</b>		77,97 (16,26)	77,61 (18,21)	0,87
<b>Taille (cm)</b>		171,27 (8,67)	172,19 (8,93)	0,419
<b>IMC (kg/m2)</b>		26,37 (4,62)	25,99 (5,16)	0,55
<b>SC (m2)</b>		1,90 (0,22)	1,91 (0,24)	0,798
<b>EUROSCORE II</b>		4,66 [2,75 ; 7,09]	4,35 [2,52 ; 7,30]	0,759
<b>HTA (%)</b>		58 (51 ,8)	58 (48,7)	0,741
<b>Hypercholesterolemie (%)</b>		40 (36,0)	39 (32,8)	0,703
<b>Tabac (%)</b>	<i>OUI</i>	21 (17,6)	10 (8,4)	0,141
	<i>NON</i>	68 (57,1)	77 (64,7)	
	<i>SEVRE</i>	29 (24,4)	29 (24,4)	
<b>Diabète (%)</b>		12 (10,1)	13 (10,9)	1
<b>Asthme (%)</b>		5 (4,2)	4 (3,4)	1
<b>BPCO (%)</b>		10 (8,4)	1 (0,8)	0,014
<b>Insuffisance rénale (%)</b>		11 (9,4)	13 (10,9)	0,864
<b>Dialyse (%)</b>		0 (0,0)	1 (0,8)	1
<b>Artériopathie extra-cardiaque (%)</b>		3 (2,5)	10 (8,5)	0,087
<b>Rythme (%)</b>	<i>AUTRE</i>	3 (2,5)	1 (0,8)	0,63
	<i>BAV COMPLET</i>	5 (4,2)	4 (3,4)	
	<i>FA FLUTTER</i>	24 (20,2)	21 (17,6)	
	<i>PMK</i>	1 (0,8)	0 (0,0)	
	<i>SINUSAL</i>	86 (72,3)	93 (78,2)	
<b>IDM &lt; 3 mois (%)</b>		0 (0,0)	2 (1,7)	0,478
<b>FEVG</b>		59,60 (7,52)	59,60 (7,05)	1
<b>Endocardite active</b>		31 (26,1)	29 (24,4)	0,881
<b>Aminosides pre-op (%)</b>		21 (17,9)	21 (17,6)	1
<b>Critique pre-op (%)</b>		5 (4,2)	6 (5,0)	1
<b>Amines pre-op</b>		3 (2,5)	6 (5,0)	0,497
<b>Choccardio pre-op (%)</b>		1 (0,8)	0 (0 ,0)	1
<b>ventilation pre-op (%)</b>		1 (0,8)	2 (1,7)	1
<b>Angioplastie preop (%)</b>		0 (0,0)	1 (0,8)	1
<b>AVK (%)</b>		5 (4,2)	4 (3,4)	1
<b>AOD (%)</b>		6 (5,0)	6 (5,0)	1
<b>Bi-anti agregation (%)</b>		4 (3,4)	4 (3,4)	1



**Tableau 2** – Caractéristiques biologique préop

	<b>APT (n = 119)</b>	<b>ATX (n = 119)</b>	<b>P</b>
<b>Créatininémie (micromol/l)</b>	86,50 [70,78, 102,50]	86,50 [72,75 ; 102,50]	0,671
<b>Clairance (ml/min)</b>	84,32 (30,62)	79,86 (27,08)	0,239
<b>Plaquette (G/L)</b>	230,17 (94,76)	226,71 (79,35)	0,762
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	12,65 [11,07 ; 14,00]	12,60 [11,00 ; 14,07]	0,827
<b>Fg (g/l)</b>	3,71 (1,58)	3,57 (1,42)	0,521
<b>TP (%)</b>	84,50 (17,11)	81,79 (17,31)	0,234

La répartition en fonction du type de chirurgie figure dans le **tableau 3**. Les endocardites infectieuses et les dissections aortiques représentaient la majorité de la population. Les catégories autres, valve, valve et gros vaisseaux, valve et PAC étaient uniquement des chirurgies redux. Les chirurgies redux constituaient la majorité de l'effectif 67,2% dans le groupe APT et 61,3% dans le groupe ATX, les interventions de valve isolée redux étaient plus importantes sans significativité atteinte dans le groupe ATX 27,7 % vs 18,5 % (p = 0,235).

**Tableau 3** – Répartition des types de chirurgies

		<b>APT (n = 119)</b>	<b>ATX (n = 119)</b>	<b>P</b>
<b>Type chirurgie (%)</b>	<i>AUTRE</i>	9 (7,6)	3 (2,5)	0,235
	<i>DISSECTION AORTIQUE</i>	31 (26,1)	33 (27,7)	
	<i>ENDOCARDITE</i>	33 (27,7)	29 (24,4)	
	<i>VALVE</i>	22 (18,5)	33 (27,7)	
	<i>VALVE ET GROS VAISSEAUX</i>	19 (16,0)	19 (16,0)	
	<i>VALVE ET PAC</i>	5 (4,2)	2 (1,7)	
	<b>Redux (%)</b>		80 (67,2)	
<b>Urgence (%)</b>	<i>PRESSE</i>	46 (38,7)	42 (35,3)	0,757
	<i>PROGRAMME</i>	41 (34,5)	40 (33,6)	
	<i>URGENCE</i>	32 (26,9)	37 (31,1)	

Les données per-op étaient statistiquement différentes sur le ratio protamine héparine 1 vs 1,14 ( $p = 0,002$ ) et sur les durées de CEC qui étaient plus longues dans le groupe Aprotinine 200min vs 181min sans différence significative ( $p = 0,285$ ). La température minimale per-op était de 35° vs 36° ( $p = 0,239$ ).

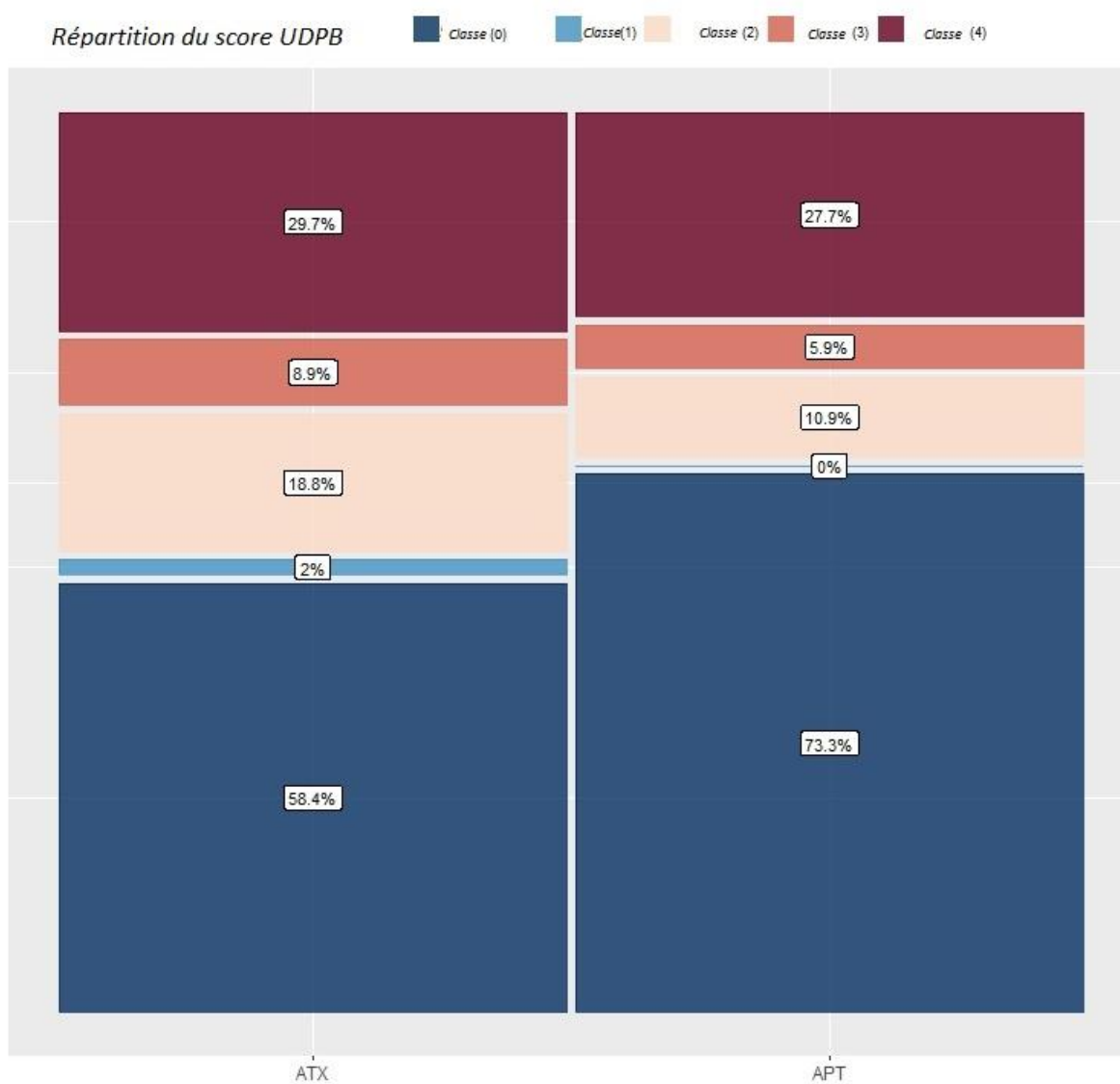
**Tableau 4 – Caractéristiques de la CEC**

	<b>APT (n = 119)</b>	<b>ATX (n = 119)</b>	<b>p</b>
<b>Héparine totale (mg)</b>	300,00 [245,00 ; 350,00]	300,00 [250,00 ; 390,00]	0,454
<b>Protamine totale (mg)</b>	300,00 [250,00 ; 320,00]	340,00 [280,00 ; 380,00]	<0,001
<b>Ratio protamine/héparine</b>	1,00 [0,85 ; 1,19]	1,14 [1,00 ;1,25]	0,002
<b>Durée CEC (min)</b>	200,00 [141,50 ;262,50]	181,00 [126,00 ; 260,00]	0,285
<b>Température min perop (degré celsius)</b>	35,00 [32,00 ;37,00]	36,00 [32,00 ;37,00]	0,239

### 3.2 Critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal après appariement sur le score de propension ne montrait pas de différence significative sur le score UDPB binarisé haut et bas (OR = 0.84 [0.39 - 1.53]). La répartition du score UDPB selon le groupe est détaillée dans la **figure 1**.

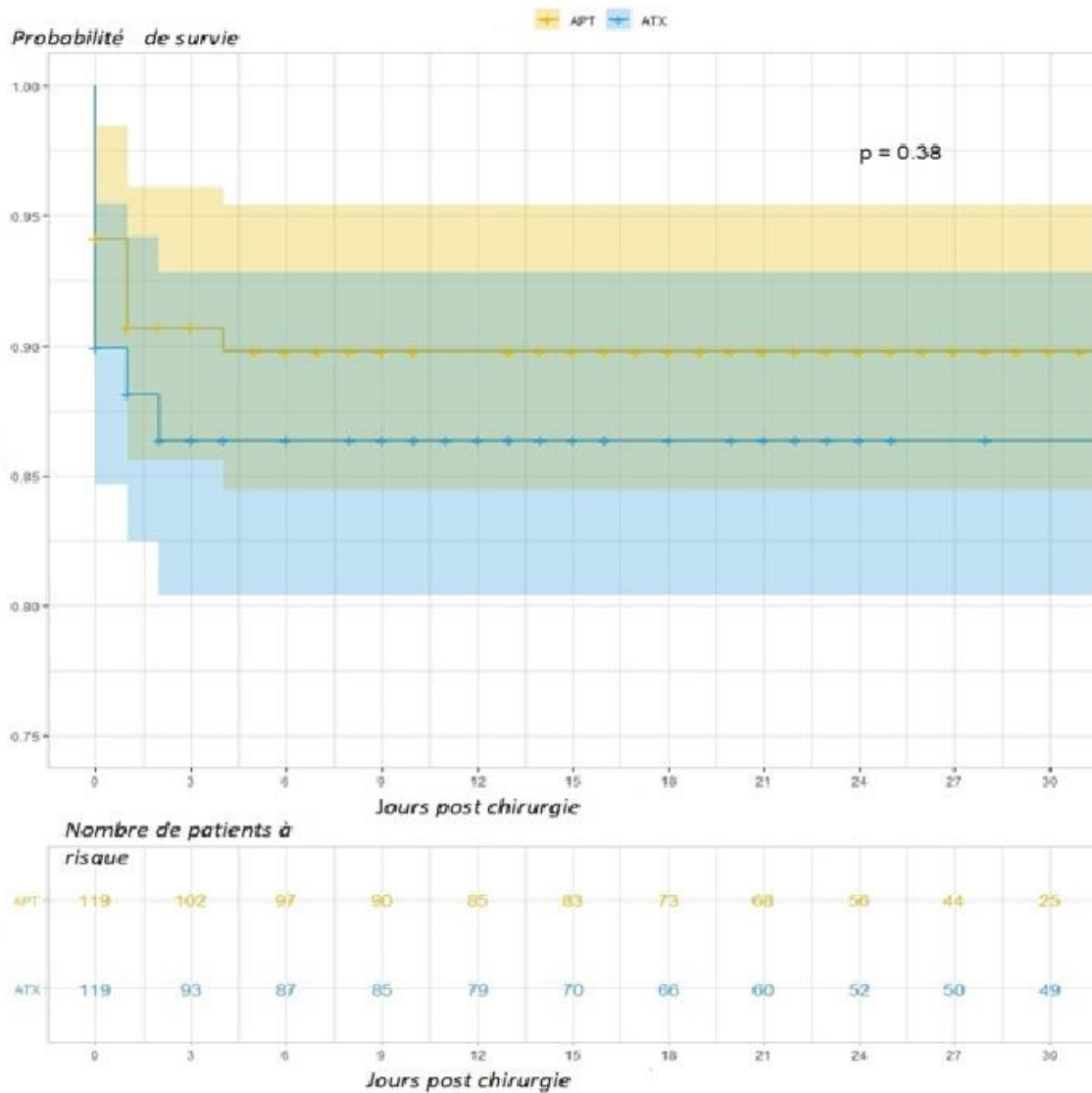
**Figure 1** – Répartition du score UDPB



### 3.3 Critères de jugement secondaire

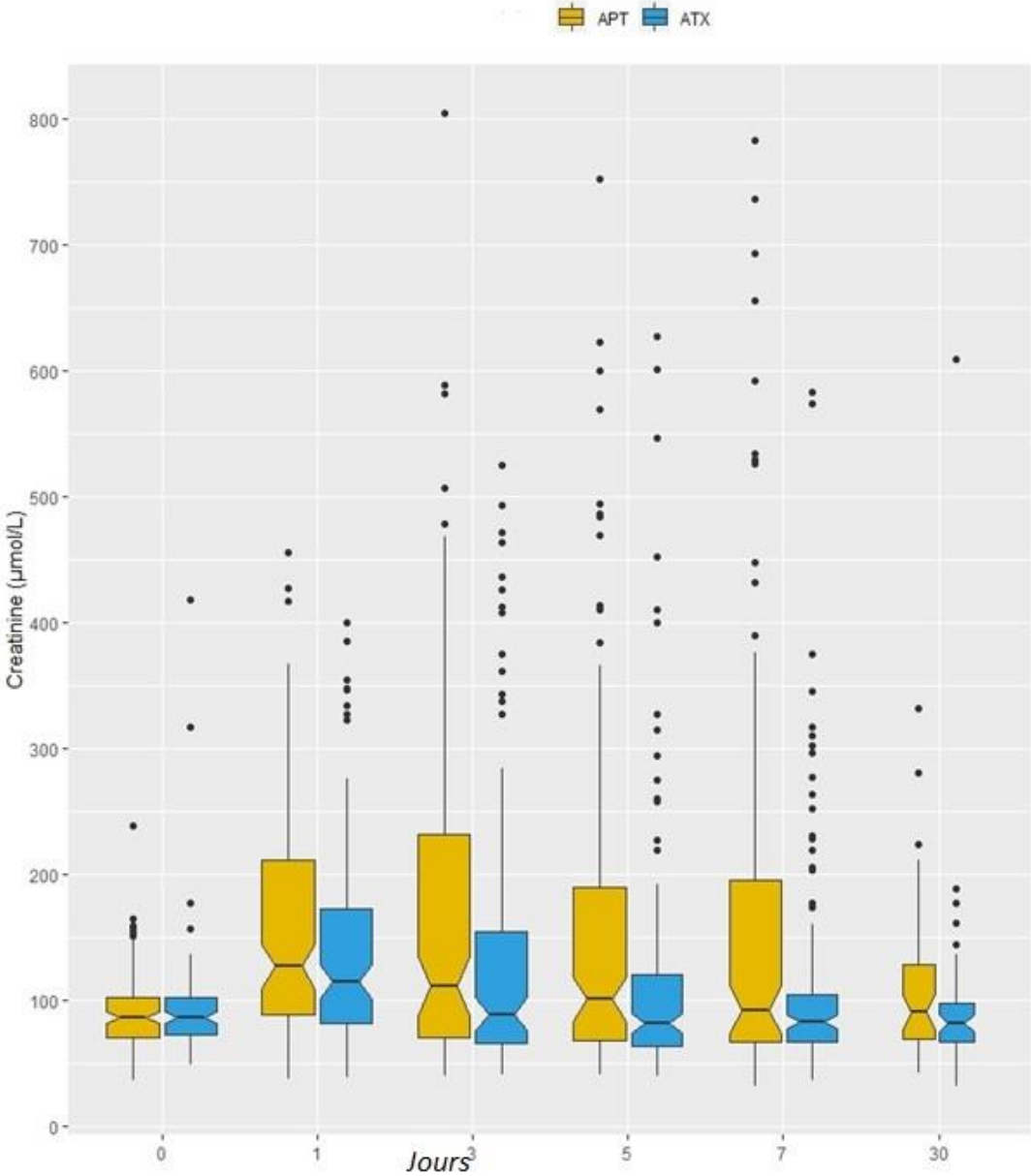
L'analyse de la survie à J7 ne montrait pas de différence significative 86% dans le groupe ATX et 90% dans le groupe APT ( $p=0,38$ ). La survie à J30 était semblable à celle de J7, cependant il manquait un nombre important de données concernant la mortalité à J30 (**figure 2**)

**Figure 2 – Probabilité de survie**



L'analyse de la fonction rénale post-opératoire montrait des chiffres de créatininémie plus élevée dans le groupe APT (**figure 3**) mais sans augmenter le recours à la dialyse 21,8% vs 12,6% ( $p = 0,086$ ) (**Tableau 5**).

**Figure 3 – Comparaison de la créatininémie**



Il n'y a pas de différence sur le besoin d'une reprise chirurgicale 9,8% vs 14,3% (p= 0,529), ni sur la quantité de PSL transfusée à J1 et à J7. (**Tableau 5**)

L'administration de Facteur VII ne diffère pas à H24 11,8 vs 10,9% (p= 0,59).

**Tableau 5 – Critères de jugement secondaires**

	<b>APT (n = 119)</b>	<b>ATX (n = 119)</b>	<b>p</b>
<b>Durée réa post-op (jours)</b>	7,00 [4 ,50 ;14,00]	7,00 [4,00 ;10,00]	0,191
<b>Durée hospitalisation postop (jours)</b>	22,00[14,00 ;30,00]	19,00 [13,00; 29,00]	0,156
<b>CGR 24h (nombre poche)</b>	2,00 [1,00 ; 5,50]	3,00 [0,00 ;6,00]	0,979
<b>PFC 24h (nombre poche)</b>	4,00 [2,00 ; 9,00]	4,00 [0,00 ; 9,00]	0,759
<b>MCP 24h (nombre poche)</b>	1,00 [0,00 ;2,00]	1,00 [0,00 ; 3,00]	0,901
<b>Fibrinogène 24h (g/l)</b>	0,00 [0,00 ;3,00]	0,00 [0,00 ;2,00]	0,107
<b>Facteur VII 24h (%)</b>	14 (11,8)	13 (10,9)	0,59
<b>CGR J7 (nombre poche)</b>	3,00 [2,00, 7,00]	4,00 [2,00 ; 7,00]	0,543
<b>PFC J7 (nombre poche)</b>	4,00 [2,00 ;9,00]	4,00 [0,00 ; 9,00]	0,794
<b>MCP J7 (nombre poche)</b>	1,00 [0,00 ;3,00]	1,00 [0,00 ;3,00]	0,854
<b>EER (%)</b>	26 (21,8)	15 (12,6)	0,086
<b>Reprise pour hémostase (%)</b>			

## 4. DISCUSSION

Il existe plusieurs études comparant l'aprotinine et l'acide tranexamique en chirurgie cardiaque, mais la plupart s'intéressent à une population où les pontages sont prépondérants. Peu d'études se focalisent sur les chirurgies cardiaques à plus haut risque hémorragique comme les dissections aortiques, les endocardites ou les rédux. Nous ne retrouvons pas de différence sur le score UDBP binarisé entre l'utilisation d'aprotinine ou d'acide tranexamique, ni sur la quantité de PSL transfusé. La mortalité et le recours à la dialyse ne diffèrent également pas.

### 4.1 Considérations méthodologiques

Le caractère monocentrique de cette étude permet de limiter les différences de pratique transfusionnelle et de comportement d'hémostase chirurgicale.

Cette étude comporte plusieurs biais. Notamment sur l'administration de l'antifibrinolytique sur la période de 2019 à 2022 où le choix entre l'aprotinine et l'acide tranexamique était anesthésiste dépendant et incluait un biais de recrutement. Probablement que pour une chirurgie rédux, l'acide tranexamique était plus facilement administré si le programme chirurgical était léger (rédux de remplacement valvulaire aortique) et que l'aprotinine était choisie si la sanction chirurgicale était plus lourde (chirurgie bi-valvulaire tridux) et donc le risque hémorragique plus important. Les rédux de valve isolée représentant 18,5% dans le groupe aprotinine et 27,7% dans le groupe acide tranexamique, et la différence entre le type de rédux non pris en compte dans l'appariement du score de propension, pourrait avoir un impact en faveur de l'acide tranexamique. Parallèlement un nombre de sternotomie de 2 ou plus, avant l'intervention était associé à une mortalité plus importante(40), ce facteur n'était pas pris en compte dans cette analyse.

Il en est de même pour la catégorie endocardite, où l'acide tranexamique pouvait être plus facilement choisi si l'endocardite était localisée seulement sur la valve aortique alors que le choix pouvait se porter sur l'aprotinine en cas d'endocardite délabrante avec abcès de l'anneau et localisation mitrale. Dahn et al(41) retrouvait qu'une chirurgie de remplacement de valve aortique pour une endocardite de la valve aortique isolée n'était pas un facteur de risque indépendant de saignement. Bien que l'appariement sur les durées de CEC pourrait limiter l'impact de cette différence, l'utilisation d'un score de propension plus précis quant à la lourdeur du bilan chirurgical aurait pu permettre de limiter ce biais.

L'utilisation d'un score de propension permettait une pseudo-randomisation sur les facteurs de risque de saignement et de s'affranchir des différences entre les deux groupes sur ces facteurs en se focalisant sur l'effet du traitement sur la réduction du score UDPB. Certains facteurs de confusion n'étaient pas pris en compte, notamment la présence d'une bi anti-agrégation active car les pontages aorto-coronariens qui représentent la population la plus susceptible de recevoir ce traitement étaient exclus. La bi anti-agrégation représentait 3,4% dans les deux groupes et donc son impact est négligeable. Il en est de même pour les caractéristiques biologiques pré-op qui sont homogènes entre les deux groupes.

L'utilisation d'un test viscoélastique n'était également pas prise en compte dans l'analyse bien qu'ayant démontré qu'il permettait de s'adapter plus précisément à la coagulopathie concernée et de réduire la quantité de produit sanguin administrée.(42) Cependant, l'utilisation d'un protocole « Fast » au CHU de Nantes qui permet une exploration de la coagulation per-opératoire avec un résultat en 20 min pourrait limiter l'impact de l'utilisation d'un test viscoélastique dans les résultats de cette étude.

#### **4.2 Population de l'étude**

Les caractéristiques de la population étaient pour la plupart équilibrées rendant les deux groupes comparables.

Nous retrouvons une part plus importante de BPCO dans le groupe APT 8,4% vs 0,8% dans le groupe ATX ( $p = 0,014$ ), ce résultat concorde avec la présence de plus de patients tabagiques dans le groupe APT 17,4% vs 8,4 % même si la significativité est non atteinte ( $p = 0,141$ ). Il n'y a pas de différence sur la FEVG moyenne est de 59,6% dans les deux groupes ( $p = 1$ ). Les durées de CEC étaient en moyenne de 20 min plus longues dans le groupe APT mais sans significativité atteinte ( $p = 0,285$ ), pouvaient être liées à un programme chirurgical plus lourd dans le groupe APT. Le ratio protamine/héparine était plus élevé dans le groupe ATX 1,14 vs 1 ( $p = 0,002$ ) alors que les doses d'héparine étaient en moyenne dans les deux groupes de 300 mg ( $p = 0,454$ ). Cela signifie, au vu des durées de CEC plus courtes dans le groupe ATX, que les ACT étaient plus élevés lors de la décanulation et nécessitaient des doses plus importantes de protamine. Malgré la prise en compte de ce facteur dans le score de propension cela pouvait avoir un impact en défaveur de l'ATX sur le score UDPB.

#### **4.3 Score UDPB et transfusion**



Dans cette étude, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes mais une tendance sur la réduction du score UDPB dans le groupe aprotinine avec un OR à 0.84 [0.39 - 1.53]. Dans le groupe aprotinine, 33,6% ont un score UDPB haut et 38,6% dans le groupe acide tranexamique. Hekmat(43) et al, retrouvent une efficacité plus importante de l'aprotinine lorsque le volume des drains était utilisé pour l'évaluation du saignement, en revanche aucune étude n'a démontré une réduction du score UDPB. Karkouti et al, observent une diminution de la transfusion massive et de la reprise pour hémostase lorsque l'aprotinine était utilisée à des doses de plus de 6 MUIK. Après matching, sur le score de propension cette étude comparait 119 patients dans le groupe aprotinine et 119 dans le groupe acide tranéxamique, un nombre de patients plus important aurait pu permettre d'augmenter la puissance de cette étude.

Nous ne retrouvons pas de différence sur la quantité de CGR, PFC, PLQ, de fibrinogène et de PPSB administrée à J1 et à J7. Deloge et al(38), observent une diminution de l'incidence des transfusions en faveur de l'aprotinine, le résultat était exprimé en pourcentage de patient transfusé et non pas en nombre de PSL administré. De plus l'étude était multicentrique et les comportements transfusionnels pouvaient être différents entre les centres. Le pourcentage de patient recevant du Facteur VII activé ne différait pas à J1, le nombre de reprise chirurgicale était semblable dans les deux groupes 9,2% dans le groupe APT contre 14,3% dans le groupe ATX ( $p = 0,314$ ).

#### **4.4 Complications post-opératoires**

Dans cet échantillon, 90% des patients sont vivants à J7 dans le groupe aprotinine et 87% dans le groupe acide tranexamique( $p=0,38$ ). A J30, la mortalité est la même cependant un nombre important de données manquaient. La principale cause de ce manque de données est la sortie d'hospitalisation des patients. La durée d'hospitalisation étant en moyenne de 22 jours pour le groupe aprotinine et de 19 jours pour le groupe acide tranexamique ( $p=0,156$ ), le caractère vivant ou décédé à J30 était difficile à affirmer. L'hypothèse la plus probable est que la majorité des patients dont les données sont manquantes, soit vivant à J30 car la sortie d'hospitalisation est conditionnée par un état de santé permettant le retour à domicile ou le transfert vers un centre de rééducation.

Peu d'études analysent la mortalité de cette population spécifique, mais certaines analysent les mortalités séparées.

Dans cette série allemande, la mortalité d'une dissection aortique à J30 opérée était de 16%.(44) Gatti et al retrouvaient une mortalité de 12% en analysant 7 centres français pour les patients ayant une chirurgie cardiaque pour une endocardite infectieuse.(45) La mortalité d'une chirurgie rédux était de

10% dans cette étude(46). La mortalité dans cette étude était concordante voir légèrement plus basse qu'avec celle de la littérature.

Les durées de séjour étaient de 22 jours dans le groupe APT, contre 19 jours dans le groupe ATX ( $p = 0,146$ ). Deloge et al(38) retrouvaient une diminution de la durée de séjour lorsque l'aprotinine était administrée, cependant la population de l'étude était des pontages aorto-coronarien isolés, où le risque chirurgical était moins important. Un antécédant de BPCO est connu pour être un facteur de risque de développer une pneumonie post-opératoire en chirurgie cardiaque(47). La proportion plus importante de BPCO dans le groupe APT était un facteur confondant sur les durées de séjour.

Concernant la fonction rénale post-opératoire nous retrouvons des chiffres de créatinine plus élevés dans le groupe APT (**Figure 3**) mais sans majoration du recours à la dialyse 21,8% dans le groupe APT contre 12,6% dans le groupe ATX ( $p = 0,086$ ). L'utilisation d'aminoside préopératoire n'était pas prise en compte par l'appariement cependant la répartition est équilibrée entre les deux groupes 17% ( $p = 1$ ), de plus les créatininémies pré-op étaient semblables entre les deux groupes. Mangano (34) retrouvait un recours à la dialyse plus important dans le groupe APT lorsque les doses d'aprotinine étaient de 4 MUIK, or dans cette étude les doses de charge sont de 2MUIK.

## **5. CONCLUSION**

Dans cette étude, la différence concernant la réduction du score UDPB entre l'utilisation de l'aprotinine et de l'acide tranexamique dans les chirurgies cardiaques soumises aux indications hors AMM de la société Arcothova, n'était pas statistiquement significative. Les données transfusionnelles ne différaient également pas.

Le recours à la dialyse et la mortalité ne diffèrent pas entre les deux groupes et sont rassurants quant à la sécurité d'utilisation de l'aprotinine.

Une étude randomisée analysant le score UDPB avec une méthodologie plus stricte et un nombre de patients plus important pourraient permettre d'analyser de façon plus précise la différence d'efficacité et de sécurité entre l'aprotinine et l'acide tranexamique .

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Recherche - SAE Diffusion [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/sae-diffusion/recherche.htm>
2. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, Schiltz N, Chandran Pillai A, Hussain ST, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients. *Transfusion (Paris)*. avr 2015;55(4):805-14.
3. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. juin 2006;34(6):1608-16.
4. Bilgin YM, van de Watering LMG, Versteegh MIM, van Oers MHJ, Vamvakas EC, Brand A. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. déc 2011;51(12):2603-10.
5. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. janv 2006;202(1):131-8.
6. Liu Y, Shang Y, Long D, Yu L. Intraoperative blood transfusion volume is an independent risk factor for postoperative acute kidney injury in type A acute aortic dissection. *BMC Cardiovasc Disord*. 14 oct 2020;20(1):446.
7. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. févr 2012;26(1):46-51.
8. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. oct 2004;44(10):1453-62.
9. Kg P, Ma P, R D, R L, R G, J A, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. avr 2003 [cité 16 juill 2022];17(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698398/>
10. Braga DV, Brandão MAG. Diagnostic evaluation of risk for bleeding in cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Rev Lat Am Enfermagem*. 29 nov 2018;26:e3092.
11. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JWA, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 1 août 2016;116(2):251-61.
12. Ereth MH, Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Price RD, Schaff HV. Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements. *J Clin Anesth*. nov 1998;10(7):588-92.
13. Lima MH, Sampaio AS, Teixeira J, Cláudia C, Cuervo M, Carreira M, et al. Risk Factors for Postoperative Transfusion in Cardiac Surgery with CPB. *Rev Port Cir Cardio-Torac E Vasc Orgao Of Soc Port Cir Cardio-Torac E Vasc*. déc 2017;24(3-4):193-4.

14. Arima D, Suematsu Y, Yamada R, Matsumoto R, Kurahashi K, Nishi S, et al. Relationship of acute type A aortic dissection and disseminated intravascular coagulation. *J Vasc Surg.* 1 mai 2022;75(5):1553-1560.e1.
15. Gocoł R, Hudziak D, Bis J, Mendrala K, Morkisz Ł, Podsiadło P, et al. The Role of Deep Hypothermia in Cardiac Surgery. *Int J Environ Res Public Health.* 1 juill 2021;18(13):7061.
16. Chu MWA, Losenno KL, Moore K, Berta D, Hewitt J, Ralley F. Blood conservation strategies reduce the need for transfusions in ascending and aortic arch surgery. *Perfusion.* juill 2013;28(4):315-21.
17. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang.* mai 2009;96(4):324-32.
18. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2014;147(5):1458-1463.e1.
19. Gutiérrez-Zárate D, Bucio-Reta E, Baranda-Tovar FM. Universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery adults and association with mortality in a Mexican Cardiovascular Critical Care Unit. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(4):373-8.
20. Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* oct 2004;15(7):583-91.
21. Klein A, Agarwal S, Cholley B, Fassl J, Griffin M, Kaakinen T, et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. *J Clin Anesth.* juin 2022;78:110654.
22. Longstaff C. Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* août 1994;5(4):537-42.
23. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):136-48.
24. Koster A, Börgermann J, Zittermann A, Lueth JU, Gillis-Januszewski T, Schirmer U. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth.* janv 2013;110(1):34-40.
25. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* juill 2002;97(1):215-52.
26. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet Lond Engl.* 5 déc 1987;2(8571):1289-91.
27. Lemmer JH, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL, et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg.* déc 1996;62(6):1659-67; discussion 1667-1668.

28. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H, 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.* nov 1998;116(5):716-30.
29. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 15 oct 1995;92(8):2236-44.
30. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, Reichert MG, Hammon JW, Kon ND. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg.* oct 2005;80(4):1388-93; discussion 1393.
31. 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.* 1 janv 2010;110(1):21-9.
32. Later AFL, Maas JJ, Engbers FHM, Versteegh MIM, Bruggemans EF, Dion RAE, et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* août 2009;36(2):322-9.
33. 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.* mars 2005;94(3):271-8.
34. 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.* 26 janv 2006;354(4):353-65.
35. Bizouarn P. [Commentary on the article of Dennis T. Mangano: Aprotinin and risks in cardiac surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* juill 2006;25(7):791-5.
36. EMA. Antifibrinolytic medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/antifibrinolytic-medicines>
37. Recommandations [Internet]. Plateforme Arcothova. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://arcothova.com/recommandations/>
38. Deloge E, Amour J, Provenchère S, Rozec B, Scherrer B, Ouattara A. Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery: A multicentre observational study. *Eur J Anaesthesiol.* mai 2017;34(5):280-7.
39. Tsuchida T, Wada T, Gando S. Coagulopathy Induced by Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Is Associated With a Poor Outcome in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Front Med.* 2021;8:651832.
40. Park CB, Suri RM, Burkhart HM, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV, et al. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2010;140(5):1028-35.

41. Dahn H, Buth K, Legare JF, Mingo H, Kent B, Whynot S, et al. Endocarditis is not an Independent Predictor of Blood Transfusion in Aortic Valve Replacement Patients With Severe Aortic Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2016;30(3):687-91.
42. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 18 oct 2016;134(16):1152-62.
43. Hekmat K, Zimmermann T, Kampe S, Kasper SM, Weber HJ, Geissler HJ, et al. Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomised, double-blind trial. *Curr Med Res Opin.* janv 2004;20(1):121-6.
44. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, Abugameh A, Hoffmann I, Blettner M, et al. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2016;49(2):e44-52.
45. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, Duval X, Lung B, Alla F, et al. Simple Scoring System to Predict In-Hospital Mortality After Surgery for Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc.* 20 juill 2017;6(7):e004806.
46. Launcelott S, Ouzounian M, Buth KJ, Légaré JF. Predicting in-hospital mortality after redo cardiac operations: development of a preoperative scorecard. *Ann Thorac Surg.* sept 2012;94(3):778-84.
47. Kilic A, Ohkuma R, Grimm JC, Magruder JT, Sussman M, Schneider EB, et al. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2016;151(5):1415-20.

## INDICATIONS POTENTIELLES DE L'APROTININE

### Avis d'experts



#### CONTEXTE

Propositions validées par un groupe d'expert de l'ARCOTHOVA  
(détails sur [www.arcothova.com](http://www.arcothova.com)).

Pour les indications hors-AMM, la balance bénéfice-risque doit être évaluée au cas par cas  
et rapportée dans le dossier médical.

Toute prescription doit être incluse dans le registre international NAPaR.

#### INDICATION

3 cadres possibles de prescription :

1. Selon AMM (PAC ISOLE à risque hémorragique)

- BITHERAPIE ANTI-PLAQUETTAIRE
- REDUX

2. HORS AMM selon les facteurs de risques généraux

- Risque hémorragique si  $\geq 3$ 
  - Age  $\geq 75$  ans
  - Chirurgie combinée et/ou aorte, ou transplantation cardiaque
  - Chirurgie non programmée
  - Dysfonction plaquettaire (EER, DAP, ECMO, ...)
  - BMI  $< 25$

3. HORS AMM selon type de chirurgie à haut risque

- REDUX (hors PAC)
- ENDOCARDITE INFECTIEUSE
- DISSECTION AORTIQUE
- CŒUR ARTIFICIEL
- AUTRE : .....

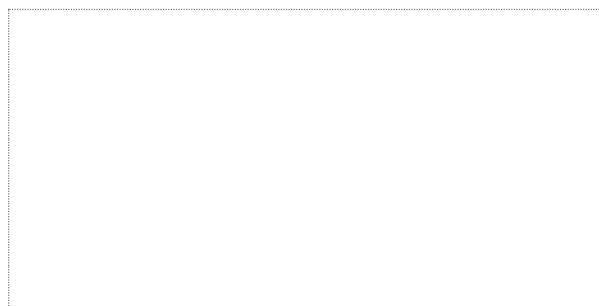
#### PROTOCOLE PROPOSE (uniquement en peropératoire)

Dose de charge 1 MUIK à l'induction + 1 MUIK dans priming + 250 000 UIK/h en SE

Dose totale utilisée en peropératoire : \_\_\_\_\_ UIK (1 flacon = 500 000 UIK)

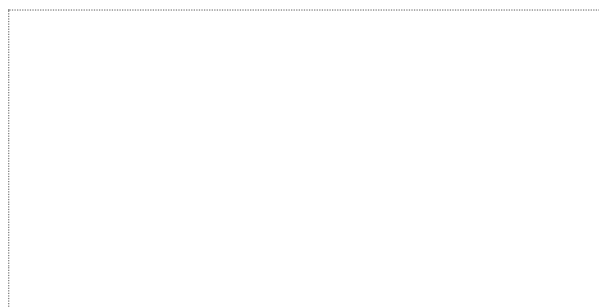


**Vu, le Président du Jury,**



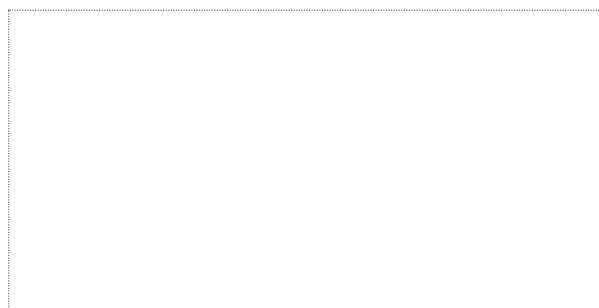
Professeur Bertrand ROZEC

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Professeur Bertrand ROZEC

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET



**NOM** : BOULLIER

**PRENOM** : LEO

**Titre de thèse** : Aprotinine versus Acide tranexamique dans les indications hors AMM de l'aprotinine

**Introduction** : La lutte contre le saignement péri-opératoire en chirurgie cardiaque est un enjeu majeur. Le débat concernant la différence d'efficacité entre l'aprotinine et l'acide tranexamique reste d'actualité.

**Objectif** : Evaluer l'efficacité de l'aprotinine comparé à l'acide tranexamique dans les indications hors AMM de l'aprotinine qui correspondent aux dissections, rédux et endocardites.

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique au CHU de Nantes entre janvier 2017 et mai 2022. Les critères d'inclusion étaient des patients majeurs, ayant eu une CEC pour une chirurgie de dissection aortique, d'endocardite ou un rédux, et reçut un antibrinolytique (aprotinine ou acide tranexamique). L'appariement sur les facteurs de risque hémorragique a été réalisé à l'aide d'un score de propension. Le critère principal était le score UDPB binarisé (haut et bas). Les critères secondaires étaient la mortalité à J7 et J30, les produits sanguins transfusés à J1 et J7, le recours à l'EER, la durée de séjour, et la reprise pour hémostase.

**Résultat** : Après appariement sur le score de propension, nous avons 119 patients dans chaque groupe. Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le score UDPB binarisé entre les deux groupes OR 0,84 [0,39-1,53]. La mortalité, le nombre de PSL transfusé, le recours à la dialyse, le risque de reprise chirurgicale et la durée de séjour ne différaient pas.

**Conclusion** : Dans cette étude nous n'identifions pas de réduction du score UDPB en faveur de l'aprotinine. La mortalité et le recours à la dialyse ne sont pas augmentés et sont rassurants quant à l'utilisation de l'aprotinine.