Pour citer cet article : Godier A, Susen S. Risque thrombotique des traitements médicamenteux des hémorragies. Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.013

Anesth Reanim. 2015; □□: □□□

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/anrea
www.sciencedirect.com



# Risque thrombotique des traitements médicamenteux des hémorragies

Anne Godier [1,2], Sophie Susen [3,4]

Disponible sur internet le :

1. Fondation ophtalmologique Adolphe-de-Rothschild, service d'anesthésie-réanimation, 75019 Paris, France
2. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR-S1140, 75006 Paris, France
3. Université Lille Nord de France, hôpital universitaire, institut d'hématologie et de transfusion, 59000 Lille, France
4. Université Lille 2, faculté de médecine de Lille, EA 2693, 59000 Lille, France

**Correspondance :**
**Anne Godier**, service d'anesthésie-réanimation, fondation ophtalmologique Adolphe-de-Rothschild, 25, rue Manin, 75019 Paris, France.
agodier@fo-rothschild.fr

Mots clés
Hémorragie
Thrombose
Sécurité
Acide tranexamique
Concentré de fibrinogène
Concentré de complexe prothrombinique
Facteur VII activé recombinant

## Résumé

L'acide tranexamique, les concentrés de fibrinogène, les concentrés de complexe prothrombinique et le facteur VII activé recombinant sont les principaux médicaments hémostatiques utilisés au cours des hémorragies afin de réduire le saignement en prévenant ou en traitant la coagulopathie, de façon spécifique ou non. En renforçant les capacités hémostatiques, ces médicaments contribuent à l'élaboration du caillot au site de l'hémorragie, mais exposent aussi à un risque thrombotique, dont les manifestations incluent l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus du myocarde, ou tout autre évènement thrombotique veineux ou artériel. Ce risque thrombotique, souvent mal documenté, est très variable d'un produit à l'autre et dépend aussi des facteurs de risque liés au patient et des circonstances de survenue de l'hémorragie. S'il semble bas et non établi avec l'acide tranexamique, à l'inverse, il est élevé et bien documenté avec le facteur VII activé recombinant. Il est donc nécessaire d'évaluer ce risque au regard des différents produits et des niveaux de risque des patients afin de le mettre en balance avec les bénéfices attendus.

Keywords
Bleeding
Thrombosis
Safety
Tranexamic acid
Fibrinogen concentrate
Prothrombin complex concentrate
Recombinant activated factor VII

## Summary

### Thrombotic risk of haemostatic agents used during haemorrhage management

*Tranexamic acid, fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII are haemostatic agents used for haemorrhage management. They prevent or treat coagulopathy in order to reduce bleeding. They promote clot formation on the bleeding site but also expose to thrombotic events in the vascular system, leading to pulmonary embolism, ischemic stroke, myocardial infarction or any other arterial or venous thrombosis. The thrombotic risk of these products is poorly documented. The literature suggests it should be low with*


http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.013
© 2015 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Godier A, Susen S. Risque thrombotique des traitements médicamenteux des hémorragies. Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.013



*tranexamic acid; conversely, recombinant activated factor VII is associated with a high thrombotic risk. As a result, the thrombotic risk of each haemostatic agent needs to be well evaluated for assessing the net clinical benefit (benefits versus harms balance) of these different treatments used alone or in association for haemorrhage management.*

Les médicaments hémostatiques utilisés au cours des hémorragies incluent l'acide tranexamique, les concentrés de fibrinogène, les concentrés de complexe prothrombinique et le facteur VII activé recombinant. Ils forment un groupe hétérogène de produits, aux mécanismes d'action différents, mais dont l'objectif commun est de réduire le saignement en prévenant ou en traitant les troubles complexes de l'hémostase, communément regroupés sous le terme de coagulopathie, de façon spécifique ou non. En renforçant les capacités hémostatiques, ces médicaments contribuent à l'élaboration du caillot au site de l'hémorragie, mais exposent aussi à un risque thrombotique, dont les manifestations incluent l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus du myocarde, ou tout autre évènement thrombotique veineux ou artériel. Puisque le risque thrombotique des médicaments hémostatiques est une conséquence implicite de leur efficacité, il est nécessaire d'évaluer l'importance de ce risque afin de le mettre en balance avec les bénéfices attendus.

## Acide tranexamique

L'acide tranexamique (Exacyl®, Sanofi Aventis) est l'agent hémostatique le plus prescrit au cours des hémorragies. Son efficacité est établie dans de nombreuses indications [1], à la fois en prophylaxie ou en traitement des hémorragies graves. Il est peu coûteux et est utilisé dans cette indication depuis de nombreuses années sans alerte sur le risque thrombotique. Néanmoins, le risque thrombotique potentiel de l'ATX continue de prêter à discussion.

L'existence d'un potentiel risque thrombotique peut être envisagée par le mécanisme d'action de l'ATX. Médicament antifibrinolytique, analogue synthétique de la lysine, il agit par blocage réversible des sites de liaison à la lysine du plasminogène, empêchant ainsi le plasminogène et la plasmine d'interagir avec les résidus lysine de la fibrine, et de la cliver. Cette inhibition de la dégradation de la fibrine pourrait donc faire craindre une extension du réseau de fibrine, ce que suggère aussi le résumé des caractéristiques du produit (RCP) figurant dans le dictionnaire Vidal. Le RCP indique en effet que les effets indésirables de l'ATX incluent de « rares observations de manifestations thromboemboliques susceptibles de survenir dans n'importe quel territoire » et précise que les antécédents d'accident thromboembolique veineux ou artériel sont des contre-indications à l'ATX. Des cas de thromboses ont d'ailleurs été rapportés. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a enregistré 20 notifications de thromboses artérielles ou veineuses imputées à l'ATX entre 1987 et 2009 tandis que la base de pharmacovigilance européenne contient 80 observations mentionnant un trouble thrombotique imputé à l'ATX [2]. Même en considérant le problème des sous-déclarations dont souffre la pharmacovigilance, le nombre de cas rapportés est donc très faible. Des séries observationnelles rapportent aussi quelques cas et posent le problème de l'interprétation de ces données et de l'imputabilité des complications à l'ATX. C'est le cas de l'étude MATTERS [3]. Cette étude décrit l'utilisation d'ATX chez les blessés de guerre à partir de l'analyse rétrospective du registre de la base militaire de Camp Bastion en Afghanistan. Si elle observe une réduction importante de la mortalité, elle soulève la question de la sécurité de l'ATX : en effet, elle note un taux plus important d'embolies pulmonaires (2,7 % versus 0,3 %) et de thromboses veineuses profondes (2,4 % versus 0,2 %) dans le groupe traité par ATX. L'interprétation est difficile et les auteurs, qui n'incriminent pas l'ATX, soulignent que l'étude est rétrospective et exposée au biais de survie, que l'analyse multivariée ne retrouve pas de lien entre l'ATX et ces thromboses, et que les groupes sont non comparables en particulier en termes de gravité. Néanmoins, elle pourrait laisser planer un doute.

L'évaluation rigoureuse des risques potentiels associés à l'ATX ne peut être réalisée qu'à l'aide d'essais prospectifs randomisés de grand effectif et de leur méta-analyse, afin de se départir des biais d'analyse et de la subjectivité des interprétations. Contrairement aux agents hémostatiques discutés plus loin, ces essais ont été réalisés avec l'ATX dans différentes indications et des données robustes sont disponibles, permettant de réaliser des méta-analyses et de disposer d'un bon niveau de preuve. Ces essais concluent globalement que l'ATX n'augmente pas le risque thrombotique. Le plus large, CRASH-2, montre même un effet protecteur de l'ATX [4]. Cet essai clinique randomisé financé par le gouvernement britannique a évalué le bénéfice de l'administration précoce d'ATX selon un schéma simple (1 g en 10 minutes puis 1 g en 8 heures) chez 20 211 traumatisés dans 40 pays. L'ATX réduit les décès par hémorragie ainsi que la mortalité globale. Le taux d'évènements thrombotiques n'est pas augmenté par ce traitement (RR = 0,84 ; IC 95 % : 0,68–1,02). Surtout, CRASH-2 montre que l'ATX est associé à une réduction significative des infarctus du myocarde (RR = 0,64 ; IC 95 % : 0,42–0,97 ; $p$ = 0,035).

De plus, trois méta-analyses d'essais randomisés contrôlés ayant évalué l'ATX en chirurgie orthopédique programmée ont été



ARTICLE IN PRESS

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/2744131

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/2744131

Daneshyari.com