



# Le congrès

du 20 au 22 sept. 2023

Palais des congrès de Paris

anesthésie  
réanimation  
médecine périopératoire



## Efficacité et sécurité de l'aprotinine en chirurgie cardiaque : Comparaison entre deux schémas posologiques distincts

Jean-Luc Fellahi<sup>1</sup> ; Bernard Cholley<sup>2</sup> ; Pascal Colson<sup>3</sup> ; Sophie Provençère<sup>4</sup> ; Philippe Mauriat<sup>5</sup> ; Bertrand Rozec<sup>6</sup> ; Alexandre Ouattara<sup>5</sup> ; Baptiste Gaudriot<sup>7</sup> ; Marc Sénard<sup>8</sup>.

1. Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, Lyon ; 2. A.P.H.P. - Hôpital G. Pompidou, Paris ; 3. - Hôpital A. de Villeneuve, Montpellier ; 4. A.P.H.P. - Hôpital Bichat, Paris ; 5. Hôpital Haut-Lévêque , Bordeaux ; 6. Hôpital Laennec, Nantes ; 7. Hôpital Pontchaillou, Rennes ; 8. CHU de Liège , Belgique

### Contexte

Jusqu'en 2008, l'aprotinine (APR) était utilisée dans le traitement de l'hyperfibrinolyse, et pour réduire les saignements et besoins transfusionnels périopératoires. Entre 2008 et 2012, son AMM a été suspendue suite à la publication des résultats de l'étude BART suggérant un taux de mortalité accru chez les patients traités [Royston et al. ACCPM 2017]. Après réévaluation complète des données, l'agence européenne du médicament a réinstauré une indication restreinte : "traitement 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 sous circulation extracorporelle (CEC)" (iCABG). Deux schémas posologiques distincts coexistent : DE et DD. La morbidité et l'efficacité comparée de ces 2 schémas sont peu décrites.

➤ **OBJECTIF:** Comparer l'efficacité et la sécurité de la dose entière (DE) et de la demi dose (DD) d'aprotinine en chirurgie cardiaque.

### Matériel et méthodes

L'une des mesures du plan de gestion des risques de l'APR était la tenue d'un registre de sécurité européen (Nordic Aprotinin Patient Registry [NAPaR], EU PAS 11384). Le NAPaR collectait les données de tous les patients exposés à l'APR afin de suivre les utilisations du produit ainsi que la sécurité des patients. Il a été clôturé le 31 août 2020 sans montrer de signaux négatifs sur la sécurité du produit [De Hert et al. EJA 2022]. A cette cohorte ont été ajoutés les patients français inclus à la demande de la HAS jusqu'en août 2022 selon un protocole identique au NAPaR (N = 6730 patients). Une analyse multivariée est en cours sur une population appariée selon un score de propension (SP).

### Résultats

Caractéristiques des patients	
Femme	n (%)
Age >75 ans	n (%)
IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	n (%)
Redo	n (%)
Dysfonction rénale préopératoire sévère et/ou dialyse	n (%)
Endocardite active	n (%)
DAPT actif	n (%)
Anti-coagulant actif	n (%)
Chirurgie non programmée	n (%)
iCABG	n (%)

Avant score de propension	
DD (N=3703)	DE (N=2961)
1020 (27.55%)	865 (29.21%)
660 (17.82%)	502 (16.95%)
2268 (61.46%)*	1935 (65.77%)*
1367 (36.94%)*	928 (31.39%)*
631 (17.09%)*	435 (14.74%)*
539 (14.70%)*	346 (12.50%)*
383 (10.46%)	195 (9.58%)
1263 (34.40%)*	621 (30.32%)*
1910 (51.58%)*	1569 (52.99%)*
881 (23.79%)*	643 (21.72%)*

Après score de propension	
DD (N=1819)	DE (N=1819)
534 (29.36%)	526 (28.92%)
246 (13.52%)	256 (14.07%)
1134 (62.34%)	1139 (62.62%)
763 (41.95%)	762 (41.89%)
228 (12.53%)	258 (14.18%)
294 (16.16%)	317 (17.43%)
177 (9.73%)	176 (9.68%)
569 (31.28%)	548 (30.13%)
1003 (55.14%)	1027 (56.46%)
218 (11.96%)	218 (11.96%)

Critères étudiés	DD	DE
<b>iCABG (N=1552)</b>		
Mortalité hospitalière n/N (%)	14/877 (1.60%)	12/629 (1.91%)
Mortalité à J30 n/N (%)	11/875 (1.26%)	10/629 (1.59%)
Au moins un événement thromboembolique ** n/N (%)	25/880 (2.8%)	3/632 (0.5%)
Accident vasculaire cérébral * n/N (%)	17/880 (1.9%)	1/632 (0.2%)
↑ créatinine plasmatique ≥ 0,5mg/dL n/N (%)	29/874 (3.32%)	20/632 (3.16%)
Reprise chirurgicale n/N (%)	29/877 (3.31%)	14/632 (2.22%)
Culots globulaires transfusés ** n/N (%)	183/881 (20.8%)	210/632 (33.3%)
Plaquettes transfusées ** n/N (%)	96/881 (10.0%)	145/632 (32.0%)
Plasma frais congelé transfusé n/N (%)	67/881 (7.60%)	50/631 (7.92%)
Cryoprécipités transfusés ** n/N (%)	7/881 (0.8%)	35/632 (5.6%)
Concentré de complexe prothrombinique * n/N (%)	36/881 (4.1%)	47/632 (7.4%)
Fibrinogène* n/N (%)	49/881 (5.6%)	18/632 (2.8%)

Autres procédures (N=5187)		
Mortalité hospitalière** n/N (%)	325/2812 (11.56%)	167/2243 (7.45%)
Mortalité à J30** n/N (%)	262/2797 (9.37%)	119/2208 (5.39%)
Au moins un événement thromboembolique ** n/N (%)	82/2808 (2.92%)	31/2252 (1.38%)
Accident vasculaire cérébral * n/N (%)	49/2808 (1.74%)	21/2252 (0.93%)
↑ créatinine plasmatique ≥ 0,5mg/dL * n/N (%)	505/2789 (18.11%)	332/2235 (14.85%)
Reprise chirurgicale** n/N (%)	302/2770 (10.30%)	118/2252 (5.24%)
Culots globulaires transfusés n/N (%)	1584/2815 (56.27%)	1267/2279 (55.59%)
Plaquettes transfusées ** n/N (%)	1418/2815 (50.41%)	1259/2279 (55.24%)
Plasma frais congelé transfusé ** n/N (%)	1406/2815 (49.96%)	978/2279 (42.93%)
Cryoprécipités transfusés ** n/N (%)	201/2815 (7.15%)	695/2279 (30.56%)
Concentré de complexe prothrombinique n/N (%)	451/2810 (16.05%)	392/2279 (17.20%)
Fibrinogène** n/N (%)	824/2815 (29.33%)	285/2279 (12.52%)

Reprise chirurgicale (≤ 48h)		DD	DE	
<b>Avant score de propension</b>		<b>N</b>	<b>3540</b>	<b>1819</b>
Yes	n (%)	152 (4.29%)*	60 (3.30%)*	
<b>Après score de propension</b>		<b>N</b>	<b>1819</b>	<b>1819</b>
Yes	n (%)	89 (4.89%)*	60 (3.30%)*	

Légende : \* p<0.05 ; \*\* p<0.001 ; Bénéfice DE < DD ; Bénéfice DE > DD

### Conclusion

Dans toutes les indications, la DE d'APR s'accompagne d'une réduction significative de la morbidité postopératoire et de la transfusion de fibrinogène au prix d'une augmentation des besoins transfusionnels. Pour confirmer ces résultats, une analyse multivariée est en cours sur une population appariée selon un score de propension. Les résultats de l'analyse univariée confirment que la dose entière d'aprotinine réduit significativement le besoin en reprise chirurgicale pour saignement.