

Acide tranexamique dans la prise en charge de l'hémorragie du postpartum: connaissances actuelles

CLARISSE PETER^{a,d*}, Drs DOMITILLE DEREU^{b,d*}, ALESSANDRO CASINI^{c,d}, Prs MICHEL BOULVAIN^{a,d} et GEORGES L. SAVOLDELLI^{b,d}

Rev Med Suisse 2018; 14: 1861-5

L'hémorragie du postpartum (HPP) représente la principale cause de mortalité maternelle. Les causes primaires sont d'origine obstétricale dans la majorité des cas. Cependant l'HPP peut être aggravée par une coagulopathie secondaire. Celle-ci est due à la dilution ou la consommation des facteurs de la coagulation ainsi qu'à l'activation de la fibrinolyse. L'utilisation d'acide tranexamique (ATX), un antifibrinolytique, dans la prise en charge de l'HPP est proposée et pratiquée depuis plusieurs années, suite aux preuves de son efficacité et de sa sécurité dans d'autres contextes, notamment en traumatologie. L'utilisation lors de l'HPP a récemment été évaluée notamment par l'étude WOMAN et le bénéfice de l'administration a été prouvé. Cet article rappelle les mécanismes physiopathologiques en jeu dans la genèse et l'aggravation de l'HPP. Il présente l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité prophylactique et thérapeutique de l'ATX en cas d'HPP et fait la synthèse des recommandations actuelles en obstétrique.

Tranexamic acid for the management of postpartum haemorrhage: current knowledge

Postpartum haemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal death. Primary causes are mostly of obstetrical origin. PPH can be worsened by secondary coagulopathy. This is due to dilution or consumption of coagulation factors and fibrinolysis activation. The use of tranexamic acid, an antifibrinolytic agent, in the management of PPH has been proposed and practiced for several years, following evidence of its efficacy and safety in other settings, including traumatology. The benefit of administration of TXA during PPH has recently been proved by the WOMAN study. This review recalls the physiopathological mechanisms involved in the genesis and aggravation of PPH. It presents the current state of knowledge on the prophylactic and therapeutic efficacy of tranexamic acid in PPH and summarizes the current recommendations in obstetrics.

INTRODUCTION

L'hémorragie du postpartum (HPP) touche chaque année 14 millions de parturientes, avec une issue fatale chez 2 % des

patientes dans un délai de 2 à 4 heures. Elle représente la cause majeure de mortalité maternelle dans les pays à faible revenu et une part significative des décès maternels dans les pays à haut revenu.¹

Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie et de l'évolution clinique de l'HPP ont identifié l'hyperfibrinolyse, associée au saignement, comme étant un des facteurs d'aggravation de l'hémorragie, la rendant parfois incontrôlable. Le contrôle rapide du saignement et de l'hyperfibrinolyse représente donc un axe thérapeutique majeur pour éviter le recours à des procédures invasives ou à l'hystérectomie d'hémostase, problématique dans cette population de femmes jeunes en âge de procréer.

Depuis quelques années, de nombreux protocoles de prise en charge de l'HPP intègrent l'acide tranexamique (ATX), un agent antifibrinolytique dont l'efficacité sur la diminution du saignement dans d'autres domaines a été clairement démontrée. Toutefois, jusqu'à présent, le niveau de preuve en obstétrique était relativement faible. Deux études récentes ont été conçues pour clarifier l'efficacité et la sécurité de l'ATX dans l'HPP: l'étude WOMAN en cas d'HPP confirmée² et l'étude TRAAP pour la prévention de l'HPP.³

Cet article rappelle les mécanismes physiopathologiques en jeu dans la genèse et l'aggravation de l'HPP et présente l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité préventive et thérapeutique de l'ATX en cas d'HPP. Il évalue ses indications, son efficacité et ses effets secondaires, et enfin analyse la pertinence d'une généralisation des résultats des études récentes.

HÉMORRAGIE DU POSTPARTUM ET HYPERFIBRINOLYSE

Définition et prise en charge de l'HPP

L'HPP est définie par l'OMS comme une perte sanguine dans les premières 24 heures supérieure à 500 ml lors d'un accouchement par voie basse et supérieure à 1000 ml pour une césarienne.¹ Bien que largement acceptée et utilisée, cette définition est discutable, ce d'autant que les pertes sanguines sont souvent sous-estimées.

Les étiologies principales sont souvent classifiées en quatre catégories (les 4T): Tonus (atonie utérine), Trauma (laccération de la filière génitale), Tissus (rétention placentaire), Thrombine (troubles de la coagulation). Une coagulopathie

^aService d'obstétrique, Département de gynécologie et d'obstétrique, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'anesthésiologie, Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs, HUG, 1211 Genève 14, ^cUnité d'hémostase, Service d'angiologie et d'hémostase, HUG, 1211 Genève 14, ^dFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4
clarisse.peter@hcuge.ch | domitille.dereu@hcuge.ch
alessandro.casini@hcuge.ch | michel.boulvain@hcuge.ch
georges.savoldelli@hcuge.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière égale à la rédaction de cet article.

isolée est rarement à l'origine d'une HPP (environ 1%). Par contre, toute HPP peut rapidement être aggravée par une coagulopathie, secondaire à une dilution et/ou une consommation des facteurs de la coagulation et/ou une hyperfibrinolyse.⁴

En conséquence, la prise en charge de l'HPP suit un algorithme par étapes en fonction de l'évolution et de la gravité du saignement. Elle repose sur trois axes de traitement: la recherche et le contrôle de la cause du saignement, la compensation des pertes sanguines, la prévention et le traitement de la coagulopathie acquise et de l'hyperfibrinolyse.⁵

Le contrôle du saignement représente un enjeu majeur car il conditionne la suite de la prise en charge: traitement non radical, en cas de stabilité hémodynamique (tamponnement mécanique par ballon de Bakri ou embolisation des artères utérines et/ou ovariennes), ou chirurgical (ligature des artères utérines, ou hystérectomie d'hémostase) en cas d'échec, d'instabilité hémodynamique ou d'indisponibilité de ces techniques. L'hystérectomie d'hémostase reste le traitement majoritaire dans les pays ne disposant pas de l'arsenal thérapeutique et pharmacologique, très souvent efficace mais coûteux.

Le recours à la substitution par des produits sanguins (concentrés érythrocytaires, plasma frais congelé, concentré en fibrinogène ou cryoprécipité et concentrés plaquettaires) reste un des piliers de la prise en charge des HPP graves. Ces traitements sont onéreux, parfois indisponibles et associés à des risques non négligeables (infectieux, thrombotiques, immunologiques).

Physiologie et physiopathologie de la fibrinolyse

Physiologie de la coagulation durant la grossesse et le postpartum immédiat

La grossesse est marquée par un état procoagulant et une diminution relative de l'activité fibrinolytique. Cet état hypercoagulable physiologique a pour but de réduire le risque hémorragique durant la délivrance et la période postpartum immédiate. A l'inverse, dans les premières heures suivant la délivrance, l'activité fibrinolytique est fortement augmentée.⁴

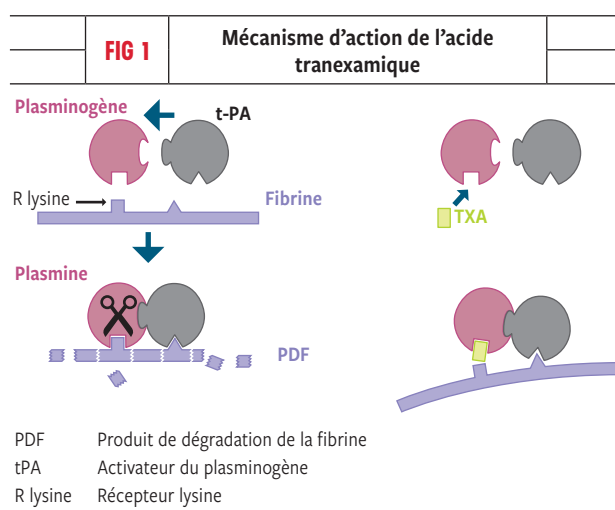
Physiopathologie de l'hyperfibrinolyse de l'HPP

Nombre de situations obstétricales – lésions tissulaires traumatiques, rupture utérine, décollement placentaire, hématome rétroplacentaire, anomalie de la placentation, atonie utérine – peuvent faire basculer l'équilibre hémostatique en favorisant une hyperfibrinolyse. Les mécanismes à l'origine de cette hyperfibrinolyse ne sont pas élucidés. Le résultat est la survenue d'une hémorragie de sévérité variable parfois associée à une coagulation intravasculaire disséminée avec notamment une baisse du taux de fibrinogène (dont la sévérité a été corrélée au risque de mortalité lié à l'HPP).^{3,6}

PHARMACOLOGIE ET EFFETS DÉMONTRÉS DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE

Pharmacologie de l'acide tranexamique (figure 1)

L'ATX possède une action antifibrinolytique, il présente très peu d'effets secondaires et est peu onéreux et facilement dis-



(Adaptée de réf.7).

ponible, même dans des pays à moindres ressources. Il est un analogue synthétique de la lysine et bloque de manière réversible les sites de liaison de la lysine présents sur le plasminogène. En empêchant la fixation du plasminogène sur la fibrine, il inhibe le processus de fibrinolyse et la dégradation de la fibrine du caillot.⁷

L'ATX n'est que faiblement métabolisé par le foie et est éliminé à 90% de manière inchangée par le rein. Sa demi-vie étant de 2,3 heures, le maintien de concentrations plasmatiques efficaces nécessite soit des administrations itératives, soit une administration en continu.⁸ Une adaptation de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Preuves de l'efficacité de l'acide tranexamique

L'efficacité de l'ATX sur la réduction du saignement a été démontrée initialement chez les patients souffrant d'une anomalie de la coagulation et en traumatologie. Son indication s'est maintenant largement étendue à d'autres domaines chirurgicaux (cardiaque, orthopédique, gynécologique, urologique, ORL et ambulatoire).

Diminution de la mortalité: Etude CRASH-2

CRASH-2 a été le premier essai clinique prospectif randomisé sur l'efficacité de l'ATX dans le *Lancet* en 2010.⁹ Cette étude, portant sur plus de 20 000 adultes victimes d'accidents traumatiques, a démontré une réduction de la mortalité due au saignement de 15% (RR: 0,85; IC 95%: 0,76-0,96; p = 0,008). Une analyse de sous-groupe avait souligné l'importance d'une administration précoce (moins de trois heures).¹⁰ La posologie utilisée était de 1 g en bolus suivi d'une perfusion continue d'1 g sur huit heures.

Diminution du saignement et de la transfusion sanguine

Une méta-analyse de 104 essais a montré une réduction des pertes sanguines de 34% en chirurgie orthopédique, cardiaque, urologique, hépatique, pulmonaire, gynécologique ou obstétricale (RR: 0,66; IC 95%: 0,65-0,67; p < 0,001).¹¹

Une deuxième méta-analyse de 129 essais portant sur plus de 10 488 patients a montré une réduction des transfusions san-

guines de 38% lors de l'administration d'ATX, en cas de chirurgie orthopédique, cardiaque, pulmonaire ou gynécologique (RR: 0,62; IC 95%: 0,58-0,65; $p < 0,001$).¹²

Données sur l'acide tranexamique et hémorragie du postpartum

Utilisation prophylactique

Plusieurs méta-analyses et une revue *Cochrane* ont rapporté une diminution significative des pertes sanguines, du risque d'HPP et du recours à la transfusion lors d'accouchements par voie basse (AVB) ou de césarienne (CS) avec l'utilisation prophylactique de l'ATX.¹³

Une méta-analyse récente a relaté un effet préventif de l'ATX lors de la césarienne, avec une diminution des pertes sanguines de 155 ml (IC 95%: 126-182), une diminution du taux des HPP >1000 ml (RR: 0,32; IC 95%: 0,12-0,84) et du besoin transfusionnel (RR: 0,31; IC 95%: 0,18-0,51).¹⁴

Toutefois, le niveau de preuve fourni par ces données est limité par la faible taille des populations et par la qualité méthodologique parfois médiocre des études incluses.¹⁴⁻¹⁶

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à la sécurité maternelle ou fœtale lors de l'administration d'ATX avant la naissance en cas de césarienne. Afin de répondre à ces questions, l'étude TRAAP (TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery) a pour but d'étudier l'effet préventif de l'ATX après un AVB. Cette étude randomisée, contrôlée en double aveugle, porte sur 4000 patientes en France. Des résultats préliminaires suggèrent une réduction significative du taux des HPP >500 ml, notamment en cas d'instrumentation ou d'épisiotomie, mais pas d'impact sur le besoin en transfusion sanguine ou sur le taux d'hémato-crite postaccouchement.^{17,18}

Utilisation thérapeutique

L'étude EXADELI a été la première étude randomisée contrôlée multicentrique à étudier l'efficacité de l'ATX sur 144 patientes diagnostiquées d'HPP (>800 ml) après un AVB et traitées par hautes doses d'ATX (4 g en dose de charge puis 1 g/h pendant 6 heures). Elle a montré une diminution significative des pertes sanguines (50 ml; $p = 0,041$), de la durée du saignement, du nombre de transfusions et du nombre de HPP sévères.¹⁹

L'étude WOMAN² (WORLD Maternal ANTifibrinolytic Trial) (mars 2010-avril 2016), randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, a porté sur 20060 patientes de 21 pays présentant un diagnostic d'HPP (>500 ml si AVB et >1000 ml si CS ou instabilité hémodynamique). Elle a étudié l'efficacité et la sécurité de l'utilisation précoce de 1 g d'ATX renouvelé une fois si récurrence ou saignement persistant à 30 minutes. L'issue primaire était un composite de la mortalité (toute cause confondue) et du recours à l'hystérectomie, alors que la mortalité sur saignement était une des issues secondaires.

Les résultats ont démontré une réduction de la mortalité due aux saignements de 31% lors d'une administration précoce (< 3 heures) (RR: 0,69; IC 95%: 0,52-0,91; $p = 0,008$), ainsi qu'une diminution des laparotomies de 36% (RR: 0,64; IC

95%: 0,49-0,85; $p = 0,002$) lorsque l'ATX est administré dans les trois heures suivant le diagnostic d'HPP. L'étude n'a pas pu démontrer de réduction du nombre d'hystérectomies d'hémostase. En effet, ayant été conduite majoritairement dans des pays à faible revenu ne disposant pas de l'ensemble de l'arsenal thérapeutique ou pharmacologique, cette intervention pour sauvetage maternel était souvent réalisée rapidement après le diagnostic d'HPP, voire avant ou pendant la randomisation. Dans ces pays, l'indication à l'ATX serait majeure car capable de diminuer significativement le taux de mortalité maternelle (nombre nécessaire à traiter = 272). Dans les pays à haut revenu, son utilisation précoce était déjà largement répandue et donc l'impact clinique de l'étude WOMAN pourrait être moindre.

Il convient enfin de mettre l'accent sur la précocité d'administration de l'ATX. Une récente méta-analyse, incluant 40138 patients avec une hémorragie aiguë sévère, a montré une amélioration de 70% lors d'une administration immédiate (OR: 1,72; IC 95%: 1,42-10,00; $p < 0,0001$) et une absence de bénéfice si l'administration était réalisée plus de trois heures après le diagnostic.²⁰

Synthèse des recommandations internationales (tableau 1)

Il n'existait à ce jour pas de consensus international quant à l'utilisation et la posologie optimale de l'ATX. Cependant, un consensus semble se profiler suite à l'étude WOMAN, comme le montre la mise à jour récente des recommandations de la WHO.²¹ Le **tableau 1** résume les principales recommandations de diverses sociétés savantes internationales, publiées pour la plupart avant la publication de l'étude WOMAN.

Sécurité et risques de l'utilisation de l'acide tranexamique

Effets secondaires mineurs

Les études rapportent classiquement une augmentation d'effets secondaires mineurs: nausées, vomissements, céphalées, vertiges.¹⁴ A de plus hautes posologies (4 g + 1 g/h pendant 6 heures), des effets secondaires visuels transitoires mineurs et digestifs sont retrouvés plus fréquemment dans le groupe traitement, notamment lors de l'administration intraveineuse.¹⁹

Risque thromboembolique

L'ATX pourrait augmenter de manière théorique la survenue de complications thromboemboliques, surtout dans les populations à risque déjà augmenté (par exemple, obstétricaux ou polytraumatisés). Toutefois, les données publiées sont très rassurantes, notamment l'étude WOMAN (RR: 0,88; $p = 0,60$) ainsi que l'étude CRASH-2 (RR: 0,98; $p = 0,91$).^{2,10}

Plus précisément, dans l'étude WOMAN, le risque thromboembolique du groupe ATX (0,3%) était identique au groupe témoin de 10 000 patientes. Le risque d'embolie pulmonaire était de 0,2% dans les deux groupes. Le risque d'infarctus de myocarde était de 0,02% dans le groupe traité versus 0,03% dans le groupe témoin. Le risque d'AVC était de 0,08% versus 0,06% dans le groupe témoin. Aucune de ces différences n'est statistiquement significative.²

Actuellement, son utilisation chez les patientes avec antécédents de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle

TABLEAU 1 Recommandations internationales pour l'utilisation de l'acide tranexamique								
Organisme	ACOG (Etats-Unis)	SOGC (Canada)	RCOG (UK)	RANZOG (Australie, NZ)	D-A-CH (Allemagne, Autriche, Suisse)	CNGOF (France)	Panel international	OMS
Année	2015	2009	2011	2015	2014	2016	2014	2017
Recommandation	Non discuté	Non discuté	Non recommandé	1 g sur 10 min puis 1 g sur 8 h (si protocole de transfusion massive)	2 g (avec fibrinogène 2 à 4 g)	1 g	1 g avant fibrinogène, 1 g après 30 min, puis 1 g/h	1 g sur 10 min, puis 1 g après 30 min si persistance/récidive < 3 h

est contre-indiquée (principe de précaution), bien que la balance risques/bénéfices réelle en cas d'HPP soit inconnue.²¹

Nécrose corticale rénale

Une série de cas de nécroses corticales rénales a été rapportée. Il s'agissait de cas d'HPP massive, avec haut risque de nécrose tubulaire aiguë, et l'administration de doses importantes et prolongées d'ATX (selon le protocole de l'étude EXADELI), concomitante à des traitements procoagulants (fibrinogène, plasma frais congelé, aprotinine). En cas d'insuffisance rénale préexistante, le risque de retard d'élimination et d'accumulation justifie d'adapter la posologie. Il semble donc prudent de limiter l'usage de l'ATX à deux injections de 1 g chacune.²²

Effet proconvulsivant

Un seul cas de potentielle aggravation d'une crise convulsive a été rapporté chez une patiente éclamptique.²³ L'effet proconvulsivant de l'ATX serait lié à une inhibition des récepteurs GABA-A.²⁴ Une évaluation du rapport risque/bénéfice et une utilisation prudente s'impose donc chez les patientes à risque de convulsion (prééclampsie, éclampsie, épilepsie connue).

Risque néonatal

Nous manquons de données concernant les effets secondaires fœtaux et néonataux, dans la mesure où il existe un passage transplacentaire et dans le lait maternel de l'ATX.²⁵ Dans la majorité des cas, l'ATX est administré après la naissance, mais de nombreuses études d'administration prophylactique lors de la césarienne l'ont administré avant l'incision. Actuellement, il n'est pas recommandé de l'administrer durant le premier trimestre. Son indication peut être discutée avec prudence aux deuxième et troisième trimestres. Pour certaines pathologies qui pourraient bénéficier d'un traitement prophylactique par ATX (maladie de von Willebrand, hémophilie, pathologies plaquettaires, anomalies de la placentation) ou situations particulières (témoins de Jéhovah) son utilisation doit être discutée au cas par cas.²⁶

CONCLUSION

L'administration d'ATX en chirurgie non obstétricale a démontré une réduction significative du saignement et des besoins transfusionnels. Il s'agit d'un traitement qui ne présente pas d'effets secondaires notables, peu onéreux et n'a aucune contrainte de stockage. Son efficacité dans l'HPP a été démontrée et ce traitement doit faire partie de l'arsenal thérapeutique de routine. Dans les pays à faible revenu, l'utilisation

diminue significativement la mortalité, de même qu'elle diminue la morbidité sévère dans les pays à plus haut revenu. Son indication prophylactique après un AVB reste à déterminer par l'étude TRAAP. On peut également se poser la question de l'administration lors d'une hémorragie supérieure à 500 ml en cas de césarienne, étant donné que ce critère est utilisé en cas d'AVB et que cette voie d'accouchement est plus traumatisante pour les tissus.

La posologie optimale n'est pas encore définie, mais il semble raisonnable d'adopter celle de l'étude WOMAN à savoir une

TABLEAU 2 Synthèse des recommandations de l'utilisation et des précautions d'emploi de l'ATX en obstétrique	
---	--

ATX: acide tranexamique; AVB: accouchement par voie basse; HPP: hémorragie du postpartum.

Indications	
Administration thérapeutique en cas d'HPP	Au plus vite , dès le diagnostic d'HPP posé: 1 g (sur 10 min) répété si persistance à 30 min ou récurrence dans les 24 h Pas de bénéfice en cas d'administration tardive (> 3 h après le début de l'HPP)
Administration prophylactique de routine après AVB	Non recommandé, en attente des résultats définitifs de l'étude TRAAP
Administration prophylactique après la naissance dans les situations à haut risque	Recommandé : ex. anomalies de la placentation (placenta praevia ou accreta), coagulopathie maternelle, témoin de Jéhovah, groupes sanguins rares, anémie sévère...
Administration prophylactique avant naissance	Absence de données sur les effets néonataux Pesée des risques/bénéfices au cas par cas; son administration semble raisonnable chez les patientes à haut risque
Précautions d'emploi	
Risque d'insuffisance rénale	Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal (max 1 g toutes les 12 h si créatinine > 120 µmol/l) Risque majoré de nécrose corticale en cas d'hémorragie massive, d'utilisation associée de pro-coagulants. Limiter la dose totale à 2 g
Risque de convulsions	Prééclampsie, éclampsie: augmentation possible du risque de crise convulsive, de récurrence ou d'aggravation
Risque thromboembolique	Contre-indiqué en cas de thrombose aiguë À éviter en cas d'antécédent thromboembolique veineux ou artériel
Risque lié à l'allaitement maternel	Passage faible dans le lait maternel (1/100 ^e de la concentration maternelle plasmatique): innocuité probable

dose de 1 g en bolus, répétée une fois en cas de persistance ou récurrence du saignement. Son administration doit se faire le plus précocement possible (< 3 heures), idéalement dès que le diagnostic d'HPP est posé.

Malgré des effets secondaires rares, une administration d'ATX à haute dose et sur une durée prolongée exposerait à un risque rénal de nécrose corticale irréversible et n'est pas recommandée. L'utilisation doit être prudente chez les patientes à risque de nécrose tubulaire aiguë et de convulsions. L'ATX est contre-indiqué chez les patientes aux antécédents thromboemboliques. Le **tableau 2** résume les recommandations actuelles de son utilisation ainsi que les précautions d'emploi en obstétrique.

Remerciements: Cet article a été rédigé avec l'aide du Dr Françoise Boehlen, médecin adjointe du Service d'angiologie et d'hémostase des HUG et de la Faculté de médecine de Genève.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'administration précoce d'acide tranexamique (dès que possible et < 3h) réduit la morbidité et mortalité maternelle en cas d'hémorragie postpartum
- La posologie recommandée est de 1 g en bolus, répétée une fois en cas de persistance ou récurrence du saignement dans les 24 heures
- Le risque thromboembolique ne semble pas augmenté dans la population générale. Son utilisation reste toutefois déconseillée en cas d'antécédent personnel thromboembolique

1 Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323-33.
2 **Woman TC. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.
3 Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2015;114:576-87.
4 Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012;109:851-63.
5 "D-A-CH" Gc. Hémorragie post partum: algorithme de traitement. In: Suisse FM, ed. Handlungsalgorithmus Postpartale Hämorrhagie 2013: Algorithme de traitement de l'HPP.
6 *Hibbs SP, Roberts I, Shakur-Still H, Hunt BJ. Post-partum haemorrhage and tranexamic acid: a global issue. *Br J Haematol* 2018;180:799-807.
7 Mannucci M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:22:2301-11.

8 Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:50-3,e18.
9 **Crash-2 Collaborators IBS, Williams-Johnson JA, McDonald AH, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. *West Indian Med J* 2010;59:612-24.
10 **Crash, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096-101, 101 e1-2.
11 Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg* 2013;100:1271-9.
12 Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
13 Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007872.
14 Li C, Gong Y, Dong L, et al. Is prophylactic tranexamic acid administration

effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5653.
15 Sentilhes L, Brun S, Madar H, et al. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss at cesarean delivery: is evidence sufficient? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:836.
16 Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016;123:1745-52.
17 Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, et al. Study protocol. TRAAP - TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:135.
18 Sentilhes Loïc WN. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: the TRAAP trial. *Am J Obst Gynecol* 2017;1-2.
19 Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011;15:R117.
20 Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a

meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet* 2018;391:125-32.
21 Joshua P, Vogel OTO. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet* 2017;2.
22 Frimat M, Provot F, Hertig A. In reply to 'risk of tranexamic acid for treatment of postpartum hemorrhage'. *Am J Kidney Dis* 2017;69:160-1.
23 Idialisoa R, Jouffroy R, Philippe P, et al. Beware of using tranexamic acid in parturients with eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:231-2.
24 Takagi H, Ando T, Umemoto T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence g. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017;58:633-41.
25 Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, et al. Tranexamic acid for the management of obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017;130:765-9.
26 Delaloye JF. Médicament grossesse et lactation. 4th ed. Genève: Médecine et Hygiène 2010-2015.

* à lire
** à lire absolument