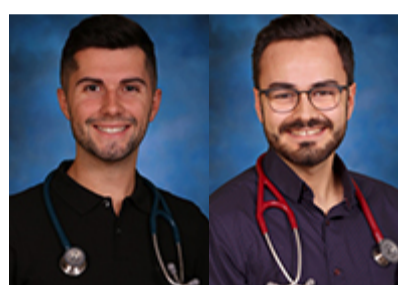


L'acide tranexamique permet-il de diminuer le risque hémorragique après une césarienne?

Contribution à la prise de décision clinique

Selon cet essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique, l'acide tranexamique diminue l'incidence d'hémorragie post-partum en contexte de césarienne, mais la signification clinique n'est pas clairement démontrée en termes d'impact sur la morbidité et la mortalité maternelle de même que l'innocuité en terme d'impact sur les événements thromboemboliques.



[Gabriel Dubois](#), R1

[Anthony Gaudreau](#), R1

Référence de l'article

Sentilhes L, V Sénat M, Le Lous M, Norbert W, Rozenberg P, Kayem G, et coll. *Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery*. The New England Journal of Medicine, Avril 2021; 384(17): 1623-1634.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33913639/>

Résumé structuré

Objectifs

Déterminer si l'utilisation d'une dose prophylactique d'acide tranexamique réduit l'incidence d'hémorragie du post-partum chez des patientes accouchées par césarienne, tout en étant sécuritaire.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu avec groupe témoin placebo

Contexte de soins

27 centres hospitaliers français entre mars 2018 et janvier 2020

Participants

Les participantes étaient des femmes âgées de 18 ans ou plus, qui ont eu un accouchement par césarienne (grossesse unique ou gémellaire), qu'elle soit élective ou décidée durant le travail, à 34 semaines d'âge gestationnel ou plus.

Les femmes ayant un risque possible ou connu de thrombose artérielle ou veineuse, de saignement, des antécédents d'épilepsie ou de trouble convulsif, une hémoglobine prénatale inférieure à 90 g/dL ou diminuée dans la semaine avant l'accouchement ou encore une mauvaise compréhension du français parlé ont été exclues.

Discipline médicale et milieu de formation :

Résidence en obstétrique et gynécologie, Université Laval, CHUQ

Révisé par :

D^r Michel Cauchon

Interventions

4551 patientes ont été recrutées. 4435 patientes étaient éligibles et ont été assignées de façon aléatoire dans chacun des groupes.

2222 femmes ont eu une césarienne et ont reçu une dose d'acide tranexamique en plus de la dose usuelle d'utérotonique, alors que 2209 ont reçu un placebo avec la dose usuelle d'utérotonique, le tout dans les 3 minutes suivant l'accouchement du fœtus.

Critères de jugement

Le critère de jugement primaire était la survenue d'une hémorragie post-partum significative, définie comme l'estimation objective par un calcul d'une perte de plus de 1000 mL de sang ou le besoin de recevoir un culot globulaire dans les deux jours suivant l'intervention.

Les critères de jugement secondaires étaient l'estimation gravimétrique des pertes sanguines, l'hémorragie du post-partum significative selon le soignant, les effets secondaires de l'acide tranexamique, le risque thrombo-embolique, le besoin d'utiliser des doses supplémentaires d'utérotonique ou le besoin de recevoir des transfusions sanguines après la césarienne.

Résultats

L'incidence de l'hémorragie post-partum significative a été de 26.7% dans le groupe d'acide tranexamique et de 31.6% dans le groupe témoin soit un risque relatif (RR) de 0.84 (IC 95% : 0.75-0.94 ; p = 0.003).

Aucune différence n'a été mesurée entre les différents sous-groupes analysés que ce soit selon le risque pré-procédure d'hémorragie post-partum ou le moment de réalisation de la césarienne.

Une différence n'a pu être détectée dans les issues secondaires.

Pour ce qui est des effets secondaires, une plus grande incidence de nausées et de vomissements en salle d'opération ou dans le post-partum immédiat a été observée dans le groupe acide tranexamique (RR 1.19 ; IC 95%: 1.08-1.30 ; p = 0.001).

Une incidence augmentée de TVP/EP a été observée dans le groupe acide tranexamique (RR 4.01 ; IC 95% : 0.85-18.92). En effet, 0.4% des patientes du groupe acide tranexamique ont développé une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde comparativement à 0.1% des patientes du groupe placebo.

Conclusion des auteurs de l'article

Chez les patientes ayant eu un accouchement par césarienne, l'administration prophylactique d'acide tranexamique diminue l'incidence d'hémorragie du post-partum comparativement au placebo, tout en étant généralement bien toléré.

Commentaires

Pertinence de l'étude

L'hémorragie du post-partum demeure un important facteur de morbidité et de mortalité maternelle, autant dans les pays en développement que dans les hôpitaux ayant des unités obstétricales spécialisées (1,2). L'incidence rapportée par une analyse populationnelle réalisée aux États-Unis était de 3% en 2014 et continue d'augmenter avec le temps (3,4). Cependant, lorsque les pertes sanguines sont mesurées quantitativement, des études prospectives montrent des pourcentages d'hémorragie du post-partum atteignant les 10% (5). Dans plusieurs milieux, l'acide tranexamique, soit un agent ayant une propriété antifibrinolytique, est déjà utilisé de routine lorsqu'une hémorragie per-opératoire survient. Advenant des résultats concluants, cette étude pourrait nous amener à modifier nos pratiques actuelles afin de réduire le fardeau de l'hémorragie du post-partum dans le contexte d'une césarienne.

Importance des résultats

L'analyse des résultats pour l'issue primaire, soit l'incidence d'hémorragie post-partum significative (définie par une estimation de la perte sanguine à > 1000 mL ou par le besoin de recevoir une transfusion dans le 2 jours post-opératoires) a démontré une différence statistiquement significative entre le groupe qui a reçu l'acide tranexamique et celui qui a reçu un placebo (RR 0.84 ; IC à 95% 0.75-0.94 ; p = 0.003). La différence en valeur absolue d'hémorragie post-partum entre les groupes de traitement à l'acide tranexamique et de placebo a été de 4,9%, soit un nombre de patientes à traiter (NNT) d'environ 20.

Si ce résultat peut sembler impressionnant à première vue, on réalise en analysant le tableau détaillé des résultats que la seule catégorie pour laquelle une différence significative a été mesurée est celle de l'hémorragie « calculée » à l'aide de la différence d'hématocrite et le poids de la patiente (RR 0.84 ; IC à 95% 0.75-0.94) alors que pour le besoin de transfusion qui fait aussi partie de l'issue primaire, le RR a été de 1.16 (IC à 95% de 0.71-1.89).

Qui plus est, l'analyse des issues secondaires (mesure quantitative de la perte de sang, besoin de produits sanguins ou de fer intraveineux, besoin de procédure pour cesser une hémorragie (radiologie, hystérectomie, retour en salle d'opération), besoin d'un transfert aux soins intensifs), ne révèle pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Cependant, une tendance favorable pour le groupe acide tranexamique a été constatée en ce qui concerne la nécessité d'administrer des produits sanguins ou du fer.

Pour ce qui est de l'étude des effets néfastes liés au traitement par l'acide tranexamique, un résultat statistiquement significatif a été constaté pour la présence de nausées ou vomissements modérés dans le post-partum immédiat (RR 1.19 ; IC à 95% 1.08-1.30; $p = 0.001$). Une augmentation non statistiquement significative du risque d'événements thromboemboliques dans les 3 mois en post-partum a été rapportée pour le groupe traité avec l'acide tranexamique (RR 4.01 ; IC à 95% 0.85-18.92 ; $p = 0.08$).

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé multicentrique à double aveugle. Le processus de randomisation 1:1 a été réalisé par un programme informatique et par bloc de 4 pour assurer une bonne répartition des sujets dans les groupes d'étude. Il y a également eu une stratification pour les sites et pour le moment de la césarienne (durant ou avant l'entrée en travail). L'information liée à chaque patient randomisé était transmise au pharmacien de l'hôpital afin qu'il prépare l'ampoule de 10 ml d'acide tranexamique (1 g) ou de placebo, pour qu'ensuite cela soit envoyé au médecin dans des boîtes. Toutes les boîtes et les flacons étaient étiquetés de manière identique et différenciés uniquement par leurs numéros de randomisation.

La puissance de l'étude pour l'issue primaire est adéquate. En effet, pour une puissance visée de 80%, l'équipe de chercheurs avait déterminé qu'il leur fallait 4072 participantes alors 4431 femmes ont été étudiées.

Les deux groupes présentent des caractéristiques comparables en termes de facteurs de risques d'hémorragie du post-partum (femme du même âge, poids similaire, même nombre de patientes avec antécédent d'hémorragie post-partum, de grossesse gémellaire, de césarienne élective ou décidée pendant le travail).

Une co-intervention pouvant constituer un biais de confusion est l'utilisation d'une infusion d'ocytocine de 2h en post-partum « selon les protocoles de certains établissements ». Il n'est malheureusement pas décrit dans le tableau des résultats quelles patientes au sein de chaque groupe ont reçu ce traitement. Il est à se questionner si les différences détectées par l'étude sont dues uniquement à l'acide tranexamique ou si elles pourraient venir de l'utilisation de l'ocytocine.

La méthode de mesure de l'issue primaire était avec le poids gravimétrique des serviettes imbibées de sang. Cette mesure est quantitative et reproductible entre les différents observateurs. Les patientes de l'étude ont bénéficié d'une surveillance active quotidienne en post-partum à l'hôpital. Un suivi téléphonique a été fait 3 mois après l'accouchement chez 94% des patientes de l'étude (93.5% chez les patientes du groupe acide tranexamique, 94.4% dans le groupe placebo) afin de voir si des effets secondaires se sont développés, particulièrement pour les événements thromboemboliques. On peut donc dire que le suivi auprès des participantes était adéquat.

En ce qui concerne les patientes qui ont été exclues ou perdues de vue, les raisons sont claires. Bien que des pertes au suivi soient survenues, celles-ci étaient comparables dans le groupe expérimental et dans le groupe placebo, minimisant le risque de biais de sélection. Le pourcentage de perte de suivi était de 6% à 3 mois. Bien que les auteurs aient initialement choisi l'analyse per-protocole, ils ont également procédé à une analyse selon le respect de traitement.

Finalement, le système de santé français n'étant pas loin de la réalité du système canadien et les participantes de l'étude étant similaires aux patientes retrouvées dans nos milieux de soins, les résultats de l'étude sont généralisables.

Financement de l'étude

L'étude a été financée entièrement par une subvention du Ministère français de la Santé dans le cadre de son Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Aucune entreprise n'a été impliquée dans l'étude. Aucune subvention majeure de quelque industrie (pharmaceutique, fabricants, etc.) n'a été notée, excepté quelques frais de conférence et de consultation pour deux médecins.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Les résultats de la présente étude viennent appuyer les connaissances actuelles. L'acide tranexamique (en plus des médicaments utérotoniques) diminue la perte de sang en post-partum et prévient l'hémorragie selon plusieurs études dont toutefois la qualité méthodologique est limitée (6). Il n'y a pas suffisamment de données pour tirer des conclusions sur les effets secondaires graves, mais il y a une augmentation de l'incidence des effets secondaires mineurs avec l'utilisation d'acide tranexamique. Les effets du médicament sur les événements thromboemboliques et la mortalité ne sont pas encore bien établis.

Références

1. Berg CJ, Atrash HK, Tucker M. Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996;88: 161-7.
2. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewitt JF. The Maternal Mortality Collaborative. Maternal mortality in the United States: report from the maternal mortality collaborative. *Obstet Gynecol* 72;91 :91-7.
3. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Winikoff B, WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:5.
4. Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK, Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2020;130(5): e119.
5. Deneux-Tharoux C, Bonnet MP, Tort J, Epidemiology of post-partum haemorrhage, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(10):936. Epub 2014 Nov 6
6. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD007872. DOI: 10.1002/14651858.CD007872.pub3.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.