

ACIDE TRANEXAMIQUE (EXACYL®) EN ORTHOPÉDIE

Nadia Rosencher, Anne Godier, Charles Marc Samama

Service d'Anesthésie-Réanimation GH Cochin-Hôtel Dieu, 27 rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris cedex 14.

1. POURQUOI UN ANTIFIBRINOLYTIQUE ?

Toute lésion tissulaire entraîne une activation de la fibrinolyse, dont l'intensité est corrélée à l'importance des lésions. De plus, l'ischémie vasculaire (induite par un garrot ou une plicature des vaisseaux), entraîne elle aussi une activation de la fibrinolyse, plus ou moins importante en fonction de la durée de cette ischémie. Ceci permet de comprendre l'intérêt de l'acide tranexamique en chirurgie et les variations de son efficacité à réduire non seulement les pertes sanguines mais surtout la transfusion. Les déboires de l'aprotinine assurent actuellement à l'acide tranexamique (ATX) une plus grande popularité.

2. COMMENT EXPLIQUER L'ACTION (FIGURE 1, D'APRÈS [1])

L'acide tranexamique est une molécule de synthèse dérivée des analogues de la lysine. Il se lie de façon réversible aux sites de liaison lysine (« lysine binding site ») du plasminogène et de la chaîne lourde de la plasmine, protéase principale du système fibrinolytique. La saturation de ce site par l'acide tranexamique prévient la fixation du plasminogène et de la plasmine sur la fibrine, et ainsi sa protéolyse. Ce mécanisme inhibe donc la fibrinolyse. Même si la plasmine peut encore être générée, elle est incapable de se lier au fibrinogène ou aux monomères de fibrine. L'acide tranexamique exerce également un effet protecteur plaquettaire indirect en diminuant la génération des D-dimères et en bloquant partiellement l'activation plaquettaire induite par la plasmine. C'est donc un antifibrinolytique indirect qui inhibe la fixation du plasminogène à la fibrine. Cependant, il est important de commencer précocement, avant les 3 premières heures de saignement pour inhiber la fibrinolyse avant que la coagulopathie de l'hémorragie, issue d'autres mécanismes associés, ne devienne majeure, comme cela est démontré [2].

Nouveau : L'acide tranexamique a aussi des propriétés anti-inflammatoires en bloquant les sites du plasminogène. En effet, la plasmine n'interagit pas seulement avec la fibrine mais aussi avec différents récepteurs cellulaires responsables de l'inflammation (monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules endothéliales et plaquettes). En effet c'est la liaison entre le plasminogène et ces récepteurs qui initie une partie du processus inflammatoire [3]. La plasmine semble avoir aussi des effets activateurs plaquettaires et à fortes doses un effet procoagulant. L'effet de l'ATX, entraînant une inhibition du processus

inflammatoire associé à l'effet sur les plaquettes, peut expliquer en partie la réduction des infarctus du myocarde mise en évidence dans la première étude Crash-2 [4] (Tableau I), cependant cette réduction peut aussi être expliquée par la diminution du saignement.

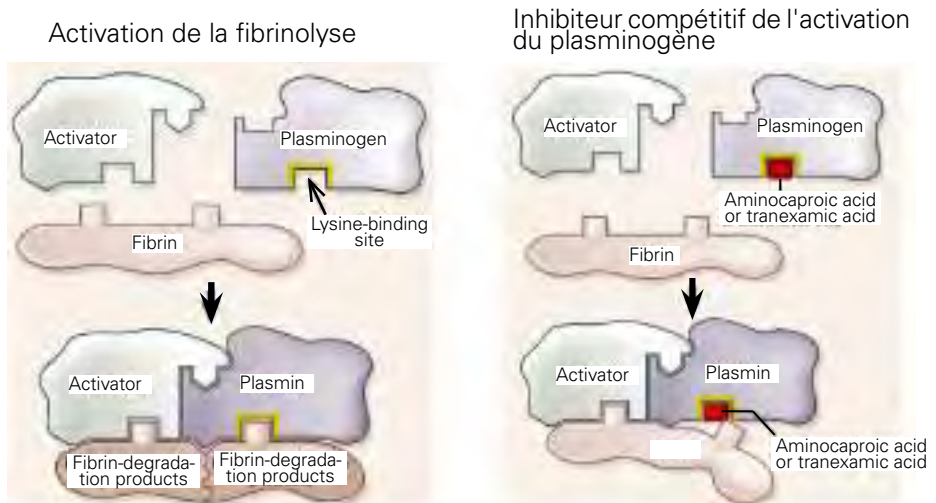


Figure 1 : Mode d'action de l'Acide Tranexamique d'après Mannucci [1]

Tableau I

Résultats de l'étude CRASH 2 [4]

	Acide tranexamique n = 10 060	Placebo n = 10 067	Ratio (IC 95 %)
Mortalité	14,5 %	16 %	0,91 (0,85-0,97) p < 0,01
Thrombose vasculaire	1,7 %	2,0 %	0,84 (0,68-1,02) p = 0,08
IDM	0,3 %	0,5 %	0,64 (0,42-0,97) p = 0,04
AVC	0,6 %	0,7 %	0,86 (0,61-1,23) p = 0,42
EP	0,7 %	0,7 %	1,01 (0,73-1,41) p = 0,93
TVP	0,4 %	0,4 %	0,98 (0,63-1,51) p = 0,91
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode : 274 centres (44 pays) : 20201 patients à risque hémorragique des les premières heures. • Randomisation : acide tranexamique 1 g par 30 min puis 1 g 8 h après vs placebo. 			

Importance du délai d'injection de l'Acide tranexamique selon Crash-2 [2]

Donc administrer le plus rapidement possible

	Groupe Tranexamique	Groupe Placebo	Ratio (99 % CI)
Délai depuis l'accident			
≤ 1	506/3747 (13,6 %)	581/3704 (15,7 %)	0,87 (0,75-1,00)
> 1-≤ 3	463/3037 (15,2 %)	528/2996 (17,6 %)	0,87 (0,75-1,00)
< 3	491/3272 (15,0 %)	502/3362 (14,9 %)	1,00 (0,86-1,17)

$\chi = 4,411; P = 0,11$	
--------------------------	--

3. PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide tranexamique possède une demi-vie d'élimination courte, de 3 h, un bas poids moléculaire, ne subit pas de bio-transformation. Contrairement à l'apro-tinine, l'ATX n'induit pas de risque allergique, c'est aussi un produit synthétique, et son coût est très modéré (1 g < 1 €). La fenêtre thérapeutique doit être très large, car il n'existe pas d'effets de surdosage décrit en dehors de convulsions à très forte dose justifiant que l'épilepsie soit une contre-indication. Ceci explique l'absence de consensus sur les doses employées en orthopédie qui varient de 10 à 100 mg.kg⁻¹. L'acide tranexamique n'est que très légèrement métabolisé par le foie. Les métabolites retrouvés dans les urines sont l'acide carboxylique et la forme acétylée de l'acide tranexamique. Il est éliminé à 90 % par voie urinaire (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire), donc sera contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. La bio-disponibilité de l'acide tranexamique s'élève à 30-50 % après administration orale ; le volume de distribution est de 9 à 12 litres ; sa demi-vie de 2 heures. L'acide tranexamique se présente sous forme de comprimé (500 mg), de solution buvable (1 g.10 ml⁻¹) ou de solution injectable (0,5 g.5 ml⁻¹).

4. EFFICACITÉ

Les données en faveur de l'efficacité de l'acide tranexamique en peropéra-toire sont de plus en plus nombreuses.

En chirurgie cardiaque avec CEC, son efficacité a été montrée par plusieurs études utilisant des doses différentes et confirmée par la méta-analyse de Laupacis [5]. L'ATX trouve aussi sa place dans les hémorragies du post-partum, où il réduit le saignement, comme l'a souligné une étude française, EXADELI [6].

En orthopédie, l'acide tranexamique a été évalué sur de petits effectifs de prothèse (hanche et genou) de première intention. Largement utilisé depuis longtemps en Europe du Nord en chirurgie orthopédique, l'acide tranexamique semble très efficace en chirurgie du genou sous garrot. Plusieurs méta-analyses retrouvent une épargne transfusionnelle autour de 35 % après PTG et de 28 % après PTH avec ce produit [7]. En pratique, il est souhaitable de faire plusieurs bolus de 1 g sur les 12-24 premières heures [7]. Dans la chirurgie du rachis, il semble que l'efficacité soit liée à une augmentation très importante des doses (100 mg.kg⁻¹) [8]. Enfin, la récente méta-analyse de 129 essais cliniques randomisés parue dans le BMJ [9] confirme la réduction du saignement et de la transfusion en chirurgie orthopédique, cardiaque, hépatique, urologique et vasculaire (Tableau II). L'ATX a fait l'objet d'une grande étude randomisée, CRASH-2, démontrant son efficacité en traumatologie [4]. En effet, CRASH-2 un essai clinique randomisé a évalué le bénéfice de l'administration précoce d'AT chez 20211 traumatisés dans 40 pays. L'AT administré selon un schéma simple (1 g en 10 minutes puis 1 g en 8 heures) a réduit les décès par hémorragie ainsi que la mortalité globale et les IDM (Tableau I). L'efficacité était d'autant plus marquée que l'administration était précoce. Administré dans les 3 premières

heures, l'AT réduisait le risque de décès par hémorragie d'environ 30 %, ce qui souligne l'intérêt d'initier précocement le traitement,

Tableau II

Efficacité de l'acide tranexamique tiré d'une méta-analyse d'après Ker [9]

type de chirurgie	Nb de transfusion (Acide tranexamic/ placebo)	Ratio (95 % CI)	P valeur	Hétérogénéité	
Cardiologique	622/835	0,65 (0,60-0,70)	< 0,001	60	< 0,001
Orthopédique	298/462	0,55 (0,49+0,61)	< 0,001	83	< 0,001
Hépatique	29/54	0,52 (0,39-0,68)	< 0,001	93	< 0,001
Urologique	40/60	0,66 (0,48-0,91)	0,01	2	0,31
Vasculaire	11/19	0,58 (0,34-0,99)	0,05	-	-
Gynécologique	17/50	0,86 (0,48-1,54)	0,61	65	0,06
Neuro-chir et maxilo-facial	52/76	0,63 (0,45-0,86)	0,004	46	0,12

5. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues sont les antécédents de convulsions et l'insuffisance rénale sévère. On a longtemps craint que l'ATX soit associé à un risque thrombotique, réduisant son utilisation en cas de coronaropathie, d'AVC, de sténose carotidienne, d'HTA sévère ou d'antécédent thromboembolique mais aucune étude n'a confirmé cette croyance [3]. CRASH-2 a même montré une diminution des thromboses artérielles associée à l'ATX [4]. De très rares effets indésirables ont été décrits en association à l'acide tranexamique, tels des troubles gastro-intestinaux liés à une perfusion trop rapide (nausées, vomissements, diarrhées), ou des troubles cardiovasculaires (malaise avec hypotension, et des convulsions en cas de surdosage).

6. QUELLE DOSE ?

Si les doses d'aprotinine étaient bien codifiées, il n'en va pas de même avec l'acide tranexamique pour lequel tout a été proposé. Zufferey rapporte clairement néanmoins un effet-dose en chirurgie orthopédique [7]. Compte tenu de la grande disparité des doses en fonction des études, il paraît admis de choisir la dose minimale et facile d'utilisation (15 mg.kg⁻¹) par bolus soit 1 g par bolus chez l'adulte.

7. QUELLE DURÉE ?

De même façon que la dose, la durée est variable d'une étude à l'autre, allant du peropératoire strict jusqu'à 16 à 18 h postopératoires. Pour répondre à cette question une étude sur la durée de l'activation de la fibrinolyse en orthopédie après PTH et PTG a été faite [10]. Cette étude montre que les D-Dimères atteignent un pic de 12000 après PTH et 6000 après PTH à la 6^{ème} heure postopératoire et la durée totale est d'environ 18 h après l'intervention (Figure 2 et 3). De plus, le temps de génération de thrombine mesuré en préopératoire, à la 6^{ème} heure et à la 18^{ème} heure n'est pas différent entre les groupes ATX et groupe placebo et surtout ne varie pas entre le pré et postopératoire

immédiat (16-18 h). Ce test suggère que le risque thromboembolique veineux est peu important le jour de l'intervention et surtout qu'il n'est pas augmenté par l'ATX dans les premières heures postopératoires. C'est pourquoi nous proposons un schéma d'utilisation en orthopédie qui prend en compte ces données et les données sur l'inhibition du processus inflammatoire (Tableau III). Ce schéma n'est néanmoins pas encore validé par une grande étude.

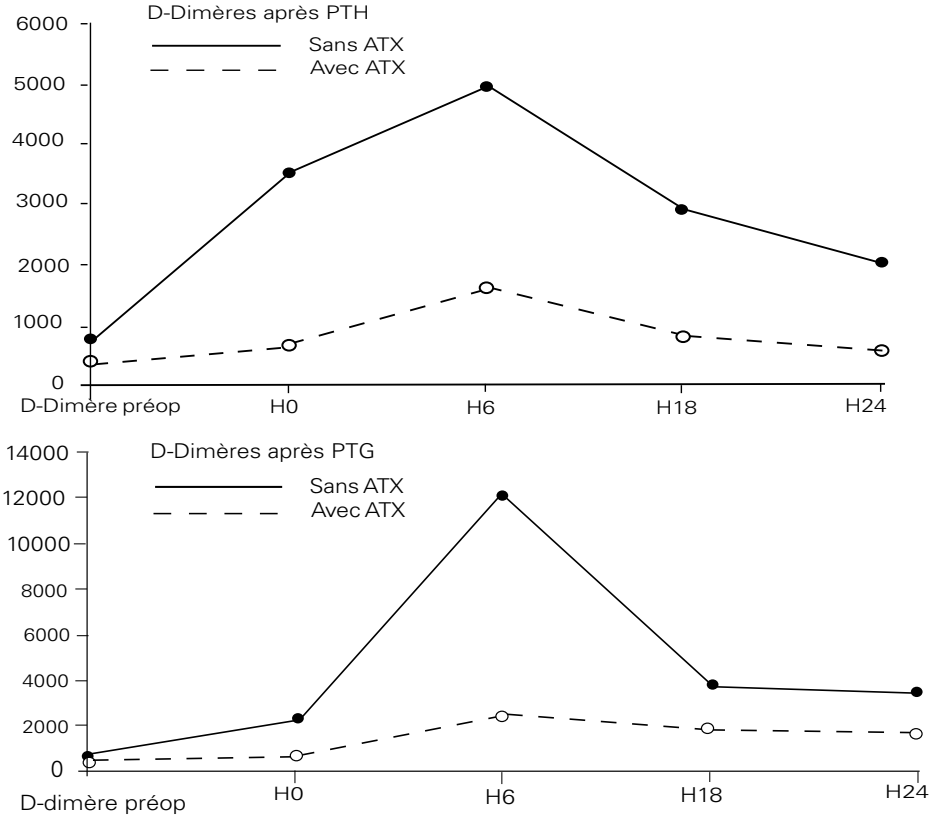


Figure 2 et 3 : Durée de la fibrinolyse après PTH et après PTG

Tableau III

Résumé des doses et durées (procédure appliquée à l'Hôpital Cochin pour optimiser le bénéfice/risque du patient mais non confirmé par une grande étude)

Dilution : 1 g/100 ml sérum physiologique/30 minutes		
Chir hémorragique < 3 h (PTH, PTG)	Chir hémorragique > 3 h (RPTH, tumeur, rachis)	Chir hémorragique si risque thrombotique
• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) à l'incision ou 30 min avant lacher de garrot	• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) : 30 min avant incision	• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) : 3 min avant incision
• + 1 g (15 mg.kg ⁻¹) H + 3	• H + 1 : 500 mg.1 h ⁻¹ jusqu'à la fin de la chirurgie	• H + 1 500 mg.1 h ⁻¹ jusqu'à la fin de la chirurgie si durée > 3 h

• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) toutes les 4 ou 5 h si insuffisance rénale modérée pendant la première nuit	• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) toutes les 4 ou 5 h si insuffisance rénale modérée pendant la première nuit	• 1 g (15 mg.kg ⁻¹) à la 5 ^{ème} h postopératoire et arrêt
---	---	---

7. COÛT

Le coût du médicament est moins de 1 € pour 1 g, mais en fait, la réduction de la transfusion entraîne une réduction des dépenses : prix des CGR, mais aussi prix du transport des CGR, des examens et aussi des récupérateurs de sang qui ne sont donc plus rentables dans la chirurgie primaire de la PTH et PTG.

L'ATX étant un médicament très peu coûteux, il y a peu d'études avec de grands effectifs qui nous permettraient de mieux le connaître.

CONCLUSION

L'ATX est une molécule peu coûteuse, efficace et sûre. Son efficacité dans beaucoup de chirurgies est démontrée avec une réduction significative de la transfusion, donc de tous les risques inhérents à la transfusion. Il reste à comprendre les effets sur l'inhibition du processus inflammatoire permettant d'expliquer en partie la réduction des IDM. Actuellement, en comparaison avec l'aprotinine, beaucoup plus chère, ses effets secondaires restent très modérés.

Par conséquent, pour aujourd'hui les rapports Bénéfice/Risques/coût de l'ATX lui sont très favorables et conduisent à l'administrer largement lors de chirurgies hémorragiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mannucci M. Hemostatic Drug. *New Engl J Med* 1998;339:245-253
- [2] CRASH-2 collaborators C-, 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;377:1096-1101
- [3] Godier A, Roberts I and Hunt BJ. Tranexamic Acid :less bleeding and less Thrombosis. *Critical care* 2012;16:1-3
- [4] Crash-2 collaborators. 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. *Lancet* 2010;376:23-32
- [5] Laupacis A and D. F. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-1267
- [6] Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F, Depret-Mosser S, Vallet B, Susen S. Exadely study groupe "high-dose tranexamic acid reduces blood loss un postpartum haemorrhage" *Critical care* 2011;R117
- [7] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006;105:1034-1046
- [8] Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. *Anesthesiology* 2005;102:727-32
- [9] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H and Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*;344:e3054
- [10] Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, C, et al. Duration of Postoperative Fibrinolysis after Total Hip or Knee Replacement: A Laboratory Follow-up Study. *Thrombosis Research* 2013;131:6-11