



Université de Lille
Ecole doctorale Biologie Santé
Equipe d'accueil GRITA
Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées
URL 7365

**Données clinico-biologiques en vue de la
modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique
de l'acide tranéxamique
chez la femme au cours d'une césarienne hémorragique.**

Thèse présentée en vue de l'obtention du doctorat en sciences biologie santé

Par Anne-Sophie Bouthors

Sous la direction du professeur Odou et du professeur Lebuffe.

Jury :

Professeur Sophie.Susen, Université de Lille, MD,PhD,HDR, Présidente du jury

Professeur Pascal Odou, Université de Lille, MD,PhD,HDR, directeur de thèse.

Professeur Gilles Lebuffe, université de Lille, MD,PhD,HDR, directeur de thèse.

Professeur Anne Godier, Université de Paris, MD,PhD,HDR,

Professeur Yves Gruel, Université de Tours,MD,PhD,HDR, rapporteur.

Professeur Karine Nouette-Gaulain, Université de Bordeaux, MD,PhD,HDR,
rapporteur,

Soutenue publiquement le mardi 30 novembre 2021

Remerciements

Je remercie sincèrement mes directeurs de thèse, le Professeur Odou et le Professeur Lebuffe, de la confiance qu'ils m'ont accordée.

Professeur Odou, vous m'avez impressionnée dès notre première rencontre, inscrivant au tableau blanc les équations de nos futurs modèles. Vous faites preuve d'une curiosité sans faille et d'une capacité à innover et à orchestrer qui ont pris tout leur sens face à la crise sanitaire (création des masques, anticipation des besoins vaccinaux et mise en place de ligne de production sur les médicaments en tension). Merci de l'intérêt que vous avez porté à mes travaux, de votre aide tout au long de ce parcours et de l'accueil que vous m'avez fait au sein de votre équipe.

Professeur Lebuffe, Vous êtes un exemple pour les jeunes anesthésistes-réanimateurs que nous sommes, un puits de connaissances, de compétence et de rigueur et un exemple d'humanité et d'empathie. Merci de m'avoir ouvert cette porte et permis cette aventure scientifique nouvelle et passionnante.

Je remercie sincèrement les membres de mon jury d'avoir accepté de lire, de rapporter et de juger mon travail.

Professeur Godier, Vous avez su faire d'un parcours semé d'embûches, une voie royale et devenir la spécialiste de l'hémostase pour toute notre communauté d'anesthésie-réanimation et auprès des spécialistes internationaux. Vous m'avez montré la voie sur le chemin de la science et de la volonté farouche. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Professeur Grüel, Votre renommée scientifique est reconnue internationalement. Vous savez être à la pointe de la science et à l'écoute des cliniciens. Vous accompagnez d'un sourire complice vos remarques judicieuses à l'endroit des « believers », entourant vos recommandations de beaucoup de bienveillance. Merci d'avoir accepté de lire, rapporter et nourrir mon travail.

Professeur Nouette-Gaulain, Vous avez su faire profiter la communauté anesthésique de votre dynamisme. Vous vous impliquez maintenant à part entière en anesthésie-réanimation obstétricale pour mettre votre compétence au service des femmes et de cette spécialité passionnante. Merci d'avoir accepté de lire, rapporter et nourrir mon travail.

Professeur Susen, C'est une chance pour toute l'équipe d'anesthésie-réanimation de la maternité Jeanne de Flandre et pour les femmes qu'elle accueille, de bénéficier du haut niveau scientifique et de l'organisation optimale du service d'hémobiologie et d'hémostase que vous dirigez. Vous avez été à mes côtés pour chaque patiente, pour chaque hésitation devant un bilan perturbé, pour chaque étape de cette recherche, de son analyse et de ses publications. Votre intelligence et votre force vives appellent le respect. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie mes amies Agnès Rigouzzo et Christine Nobecourt et ma petite sœur Emmanuelle Poli pour leur relecture attentive et bienveillante de ce long document.

Parmi tous les remerciements que j'adresse pour chacun de ces « rayons de vie », « rayons de science », « rayons d'amour et d'amitié » qui ont illuminé mon chemin, **je remercie au fil de mes pensées :**

Sur le chemin de la science et de la recherche,

Les êtres chers et les collègues qui ont éveillé ma curiosité en matière d'hémostase :

- ❖ Mon parrain et ma parraine Pierre et Arlette Houriez, qui, au fil des stages dans leur laboratoire et encore à présent, m'ont appris, avec patience et amour, à pipeter, à piquer les yeux fermés, à techniquer et à remettre en cause les imperfections techniques ou conceptuelles pour faire évoluer les pratiques, qui m'ont appris à rester inventive mais humble. Arlette, tu nous as quittés trop vite mais tu es là aux côtés de Pierre pour veiller sur moi et me montrer la voie du courage.
- ❖ Mon maître et ami, le professeur Francois Fourier, pour les heures passées ensemble à observer une patiente, réfléchir à son bilan, anticiper les complications, lire, comprendre, mieux interpréter, progresser et partager. Francois, tu nous as quittés trop vite, Lucette et Marion sont là pour recevoir ce témoignage de ma gratitude.
- ❖ Mon ami et complice, le docteur Antoine Tournoys, le spécialiste de la CIVD, déjà un gros mot à l'époque, qui a eu l'ouverture d'esprit et la patience de passer ces mêmes heures à regarder, relire, rediluer (les TAT et les PAP), interpréter patiente par patiente, étude après étude, pour mieux soigner.
- ❖ Chacun de mes maîtres, collègues et amis hématologues et hémostasiens du CHRU de Lille, vous qui avez soutenu, compris, aidé et appuyé la démarche d'évaluation et d'amélioration de nos prises en charge cliniques de la coagulopathie. Votre compétence m'ont permis de mieux progresser : Le Professeur Alain Cosson et l'hémovigilance ; le Professeur Jennie Goudemand et mon amie le docteur Bénédicte Wibaut et le centre de référence; le docteur Nathalie Trillot et nos petites thrombophiles et notre protocole revu et revu; le professeur Brigitte Jude et le professeur Susen, les étincelles qui ont mis le feu à cette recherche et nos heures passées pour faire mieux, toujours mieux et encore mieux ; le docteur Bauters et la thromboélastométrie, Christophe, Antoine, Anabelle, et bien sûr le docteur Emmanuelle Jeanpierre (et ses collaboratrices), qui a consacré son énergie et sa compétence à mettre en place la recherche et l'innovation autour de l'étude TRACES, à vérifier et approfondir les mesures biologiques, à écrire et réécrire les méthodes et les données, à comprendre et à partager.
- ❖ Mes collègues et amis anesthésistes qui m'accompagnent : les collègues de la maternité qui sauvent les patientes en réagissant devant les complications avec un sens clinique aigu et les traitent de façon ciblée grâce à notre ROTEM, , le docteur Agnès Rigouzzo de la maternité Trousseau qui s'est passionnée pour les tests viscoélastiques et m'aide à partager ces progrès à travers le monde; le docteur Delphine Garrigue, devenue une spécialiste reconnue de la coagulopathie du trauma, et la relève avec les jeunes docteurs Anne Bignon et Lydie Martel, Marie En Asseri et Oliver Lukowiak.
- ❖ Mon ami le professeur David Faraoni et mon amie Hazel Adams, pour leur aide sans faille sur le parcours thrombo-élastométrique et antifibrinolytique et le difficile chemin de la publication scientifique.

Les collègues et ami(e)s qui ont permis et soutenu mon effort de recherche :

- ❖ Tout d'abord mon amie Christine Nobecourt-Remy, la botte secrète de mes protocoles de recherche, l'amie qui a veillé sur tous les détails de leur réalisation, qui était à l'écoute de chaque intervenant et en orchestrait la fluidité, l'amie avec qui je partage tant de souvenirs y compris le coloriage d'étiquettes de pingouins dans le train à 6 heures du matin ☺, l'amie qui pris le temps de saisir des lignes et des lignes de chiffres, vérifié les données, téléphoné aux patientes avec délicatesse et qui m'a soutenue dans les moments de doute comme dans les moments d'enthousiasme.
- ❖ Les équipes de la direction de la recherche du CHRU de Lille, Rama Sambou, qui nous a accompagnées dans toutes les étapes de l'étude TRACES avec patience et professionnalisme, Laetitia Delassus qui a pu adapter les moyens pour faire aboutir notre travail, Valérie Santraine qui avait porté le projet EXADELI, et le professeur Deplanque ainsi que les présidents du CPP Nord-Ouest qui ont su accorder toute l'attention nécessaire à notre travail.
- ❖ Le professeur Alain Duhamel :Alain, tu as fait preuve d'une grande patience avec moi, m'enseignant le calcul « matriciel » alors que j'étais presque à terme de ma deuxième grossesse, développant les meilleures méthodes statistiques pour répondre aux problèmes toujours plus complexes et prenant le temps de les expliquer en détail aux béotiens que sont les cliniciens.
- ❖ Le professeur Yves Ozier, Yves merci pour ta sagesse et ta bienveillance. Tu as accepté d'être rapporteur du comité de suivi indépendant de tous mes protocoles et tu as veillé à leur bon déroulement avec le professeur Claude D'Ercole.
- ❖ Le conseil scientifique du protocole TRACES : le docteur Benjamin Hennart, le docteur Emmanuelle Jeanpierre et Sixtine Guilliot, ma coétudiante PHD, un grand merci pour votre énergie et la qualité de notre collaboration et pour les heures passées à mettre au point les techniques, à vérifier les données, analyser les résultats et élaborer les modèles.
- ❖ Les collègues anesthésistes-réanimateurs, hémobiologistes et chercheurs des 8 centres investigateurs du protocole TRACES qui se sont impliqués dans cette démarche de recherche difficile dans un contexte d'hémorragie où la survie de la patiente prime. merci de votre mobilisation.

Les collègues et amis avec qui j'ai partagé mes années de vie professionnelle.

- ❖ Mes collègues anesthésistes-réanimateurs et infirmiers anesthésistes, Karim et Catherine, Anne-Sophie et Clément, Marie, Barth et Félicien, Anne-Frederique et Max, Stéphanie, Gautier, Justine, Julien, Alexandre, Marine, Pierre, Benjamin, Nathalie, Nadine, Gaby, Hervé, Christian, Stéphane, Olivier, Marylise, Claire, Anne-sophie, Frédéric, Isabelle et notre Isa, et Céline et tous les autres avec qui j'ai partagé ces années merveilleuses auprès des patientes, à soulager la douleur, permettre la naissance et sauver des vies fragiles. Les collègues de la vieille garde Gaby, Gilles, Jean-Claude, Daniel, avec qui nous avons construit la maternité Jeanne de Flandre et sa renommée et ceux de la jeune garde qui ouvrent de nouvelles voies pour la qualité des soins. Merci à vous tous pour votre amitié, nos moments de complicité et de solidarité dans le soin et la vie.

- ❖ Merci à mes maîtres pour leur enseignement à Arras et à Lille, Pierre et Vanoo, Jean-Pierre, Renée, Philippe, Benoit² et Gilles, Eric et Mathieu.
- ❖ Mes collègues obstétriciens, Francis, Damien, Véronique, Pascal, Sandrine, Philippe, Sophie, Marielle, Yamina, Sandy, et pédiatres, Thameur, Dom-Tom, Marie-Hélène et toutes les chères sages-femmes avec qui nous avons frêmi et ri, construit et donné la vie. Les aides-soignantes et auxiliaires, les brancardiers, les secrétaires du service, tous ensemble mobilisés pour offrir le meilleur aux jeunes mères, aux jeunes couples et à leurs bébés.
- ❖ Le Docteur Elisabeth Vérité pour son amitié et son incroyable énergie fédératrice pour la santé des femmes et de la petite enfance dans notre région au sein de la commission régionale et de la revue de la morbi-mortalité maternelle régionale.
- ❖ Claire et son formidable travail pour la santé des femmes. Mes collègues et amis du réseau périnatal coordonnant les parcours de soins depuis ses balbutiements jusqu'à Orehane. Et aussi mes amis du réseau REPERE ou Perinat Guyanne-Guadeloupe et du CNEMM.
- ❖ La direction du CHRU pour l'attention qu'elle portera au recrutement des jeunes collègues en périnatalité, pour les équipements qu'elle met à notre disposition et pour les formations dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.
- ❖ Mes collègues et amis du CARO : Estelle, Thibaut, Martine, Florence, Lionel, Max, Dan, Frédéric, Dominique, Hawa, Marie-Pierre, Agnès, Catherine, Pierre-Yves, Alexandre, Guy, Maryse, Philippe, Richard et Jeanne pour ces années de mobilisation pour faire progresser l'anesthésie réanimation obstétricale, échanger et diffuser ces progrès au sein de congrès conviviaux, de réunion constructives et de projets formidables.
- ❖ Mes collègues et amis de l'ESAIC, de l'ISICEM et de la WFSA : Emilia, Nicolas, Susilo, Mauricio, Ruth et tous les autres, des Laboratoires : Rachel, Marie-Sophie, Nathalie, Eric et Sami, Tatiana, Michael, Klauss pour leur soutien et leur confiance et ces années d'échanges internationaux, d'enseignement, d'amitié et de joyeuse convivialité. Et ma très chère amie anglaise Hazel, bienveillante et pétillante.
- ❖ Mes patientes, celles que j'ai croisées un instant et celles que j'ai suivies d'une semaine à l'autre, d'une grossesse à l'autre : Aurélie, Virginie, et toutes les autres.

Parmi tous les remerciements que j'adresse pour chacun de ces « rayons de vie », « rayons de science », « rayons d'amour et d'amitié » qui ont illuminé mon chemin, **je remercie du fond du cœur :**

Ma tendre famille

- ❖ Mes parents, sans qui tout ceci n'aurait pas été imaginable, qui m'ont transmis les valeurs de travail, de partage, de bienveillance, d'amour et une force formidable de résilience et de générosité.
- ❖ Mes enfants et petits-enfants : Agnès, ma petite princesse, son Alex et leur petite princesse Raphaëlle ; Marie, ma petite poupée, son Edouard et leur petite poupinette Lara ; Pierre, mon petit prince et sa Mathilde, et leur petite princesse Ambre et leur petit filou Gaspard, Vous illuminez ma vie par votre tendresse et votre amour, votre joie et nos rires partagés.

- ❖ Ma petite sœur Valérie, ses dessins, son hypnose et sa gentillesse attentive, ma petite filleule Laurie et sa petite princesse Lina, joyeuses et rigolotes, mon petit frère Franck, le roi de la danse et ses deux fils Baptiste et Anthony, les musiciens, ma petite sœur Emmanuelle, son Renaud, et ses merveilleux enfants Florian, Cyrielle et Gaetan. leur formidable aventure chinoise et cette émotion et fierté quand tu m'as désignée, moi, ta grande sœur, comme ton héros.
- ❖ Annie et Philippe, Jean-Marc et Corinne, Aurélie et Laurent, Claudine et Jean-Pierre ; Stéphanie, ma petite sœur d'adoption et ses enfants, pour sa force intérieure et sa générosité.
- ❖ Mes grands-parents qui ont toujours été mon refuge protecteur et restent comme une étoile pour guider ma vie.

Mes amies et amis de toujours et de maintenant

- ❖ Mon amie Françoise, puits de connaissance pleine d'humour et la chance de sa magnifique amitié. Mon ami Jean-Patrick qui nous a quittés trop vite.
- ❖ Catherine et Erick, tellement jeunes et attentifs aux autres, tellement golf, tellement sympas et tellement culture. Félice et Bruno, toujours joyeux et heureux de bien vivre,
- ❖ Mon ami Pascal qui nous montre la voie en réalisant ses rêves de vie nature,
- ❖ Mes amis de cœur de toujours et de maintenant pour la poésie et l'humour de chacune de nos rencontres,
- ❖ Pierre et Monique pour nos virées ornitho, paléo, champignons et omelettes baveuses ; Anne-Françoise, pour son art photographique et nos clin d'œil d'antan.
- ❖ Florence et Christophe, pour vos soirées Beatles et votre bonne humeur.
- ❖ Mes amis de l'hypnose : Gilbert, Henri, David, Olivier, Annabelle, Flo et notre formidable aventure du DU d'hypnose, tous les étudiants que nous avons formés.
- ❖ Mes amis randonneurs Agnès et Jean-François, Gilbert et Cécile qui est partie trop vite et les Françoise et Thérèse et les copains d'abord, Valérie et Alain,
- ❖ Mes amies de la danse et du yoga, Françoise, Véronique, Shammi.
- ❖ David et Sara, pour leur formidable amitié et cette foison de rencontres joyeuses avec tous les amis de la pongée à Aquadive, les 3 François, Elodie et Arnaud, les 2 Kevin, les 2 Guillaume, Amandine, Aurélie et Chouquette, Adrien, et ceux du club bio et de longitude 181 : Bruno, Bernard et Babette, Mathieu et Anne-Gaëlle et ceux de Seadolphin : Fred, Capucine et tous les humains-dauphins apnéistes.
- ❖ Ré et Brigitte et nos plateaux de fruits de mer passés et futurs.
- ❖ Frédérique et Karl, la reine de la micronutrition, Jean-Yves et Véro, Olivier, Francine et Isabelle, Jean-Marc dit ma puce,
- ❖ Paul et Maria et Anne-Marie et Christophe, Christophe et Isabelle et leurs enfants qui veillent avec Steph sur mon parrain,
- ❖ Mes amies de l'association Louise Michel, Sandrine et Valérie,
- ❖ Les médecins qui ont veillé sur moi : Yves qui est mon ange gardien, ma petite fée Sylvia, Régis, Audrey, Loïc, Isabelle et Anthony et Hervé, qui nous fait bouger.

Et Merci à tous ces êtres exceptionnels qui ont croisé, croisent et croiseront encore mon chemin.

Sommaire Pages

Titre	1
Remerciements	2-6
Sommaire	7-8
Glossaire	9
Liste des figures et tableaux, liste des annexes	10-12
Introduction : La recherche dans le contexte	13-51
I.I L'hémorragie du postpartum	13-15
I.II La coagulopathie liée à l'HPP	15-16
I.III La fibrinolyse et la plasmine	16-18
I.III.1 La génération de plasmine	19-21
I.III.2 La lyse de la fibrine	21-22
I.III.3 L'anti-fibrinolyse physiologique	23-25
I.III.4 Fibrinolyse, grossesse et postpartum	25-26
I.IV Méthodes de mesure de la fibrinolyse et de sa régulation	26-31
I.IV.1 Les D-dimères	27-28
I.IV.2 Les complexes plasmine-antiplasmine	28
I.IV.3 La thromboélastométrie	28-29
I.IV.4 la génération simultanée de thrombine et de plasmine	29-31
I.V L'acide tranéxamique	32-50
I.V.1 La molécule	32-34
I.V.2 Efficacité clinique en obstétrique	35-39
I.V.3 Impact sur les marqueurs biologiques de la fibrinolyse	39-43
I.V.4 Sécurité du produit	43-45
I.V.5 Pharmacocinétique-Pharmacodynamique	45-50
Synthèse et justification de l'étude TRACES	51
L'étude TRACES étape par étape	52
Matériel et méthodes	52-63
M.I. Protocole et méthodes	
M.I.1 Objectifs	52-53
M.I.2 Population	53-54
M.I.3 Déroulement de l'étude	54-56
M.I.4 Critères cliniques	56-57
M.I.5 Méthodes biologiques	57-61
M.II Méthode statistique et data management	61-63
Résultats : Recherche étape par étape	64-90
R.I Etude TRACES pilote	64-75
R.I.1 Concentration de TA : validation	64-66
R.I.2 SGTPA : validation	66-69
R.II Modèle pharmacocinétique préliminaire	70-75
R.II.1 Méthode de modélisation pharmacocinétique	70-72
R.II.2 Détermination des paramètres PK de TA	72-73
R.II.3 Validation du modèle	73-75
R.III Etude TRACES population non hémorragique	76-79

R.IV Etude TRACES population hémorragique	80-90	
R.IV.1 Les patientes	80-82	
R.IV.2 Résultats cliniques	82-83	
R.IV.3 Résultats biologiques	83-90	
Discussion De la pharmacocinétique aux actions pharmacodynamiques (biologiques et cliniques)		91-104
D.I Résumé des principaux résultats	91-92	
D.II La modélisation pharmacocinétique permettra-t-elle au clinicien d'ajuster la dose de TA au contexte hémorragique ?	93-96	
D.II.1 Un modèle linéaire bicompartimental à double élimination de premier ordre : fuite de TA dans le flux hémorragique ?	93-94	
D.II.2 Un modèle linéaire bicompartimental amélioré par la covariable poids idéal/ dose ?	95	
D.III Définir les cibles pharmacodynamiques de TA pour ajuster la dose optimale	96-100	
D.III.1 Mesurer l'antifibrinolyse biologique pour évaluer l'efficacité de TA : l'inhibition de la génération de plasmine	96-97	
D.III.2 Ajuster la dose et le timing de TA à l'intensité et à la chronologie variables de l'activation fibrinolytique en situation clinique.	97-99	
D.III.3 Cible d'efficacité clinique	99-100	
D.IV. Comprendre le créneau temporel d'efficacité clinique	100-101	
D.V Interférence de TA avec la génération de thrombine et la fibrinogénolyse	101-102	
D.IV Modélisation PK-PD	102-103	
D.VII Limites de l'étude	103-105	
Conclusion		105
Références	106-115	
Publications en rapport avec le thème de recherche : liste	116-117	
Communications sur le thème	117	
Annexe Tableaux de données	118-127	
Articles en rapport avec la thèse		
EXADELI 2011		
BJA 2016		
Trials 2018-148		
Trials 2018-149		
EJPS 2020		
TRU 2021		
Epilogue		
4 ^{ème} de couverture : Résumé		

Glossaire

- ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- APTTEM canal thromboélastométrique d'exploration de la fibrinolyse
- BICc Critère corrigé Bayésien
- « Cell-saver » Dispositif médical visant à recueillir, laver et traiter le sang épanché pendant une intervention chirurgicale afin de retransfuser au patient son propre sang.
- CGR concentrés de globules rouges
- C1-INH inhibiteur de la C1-estérase, première étape de la voie classique du complément
- CIV coagulation intravasculaire
- CIVD coagulation intravasculaire disséminée
- CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CNGOF Collège national des gynécologues Obstétriciens Français
- CPP comité de protection des personnes dans le cadre de la recherche médicale
- D-dimères Produit de dégradation de la fibrine stabilisée
- EXADELI EXAcyl dans l'hémorragie de la DELivrance
- EXTEM canal thromboélastométrique d'exploration de la coagulation globale
- FIBTEM canal thromboélastométrique d'exploration de la coagulation plasmatique
- HAS Haute Autorité de Santé
- H hémorragique
- HPP hémorragie du post-partum
- HELLP Hemolysis Elevated Liver Low Platelets
- IC 95 intervalle de confiance à 95%
- LBS Lysin binding site : site de liaison à la lysine
- Maximized log-likelihood (-2LL)
- NH non hémorragique
- NPDE diagramme diagnostic de prédiction normalisée de l'erreur de distribution
- PAI inhibiteur de l'activateur du plasminogène
- PAP complexes plasmine-antiplasmine
- « Patient blood management » Ensemble des mesures de prévention, de réanimation et d'épargne transfusionnelle mises en action avant et au cours de l'hémorragie massive.
- PDF produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine
- PFC plasma frais congelé
- PG génération de plasmine
- PK-PD pharmacocinétique-pharmacodynamique
- ROTEM : Thromboélastomètre : appareil délocalisé d'évaluation de l'hémostase.
- RR relative risk
- RSE Relative standard error
- SGTPA Simultaneous generation thrombin plasmin assay
- TA acide tranéxamique
- TAFI inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
- TAT complexes thrombine-antithrombine
- TG génération de thrombine
- t-PA activateur tissulaire du plasminogène
- TRACES acide TRANexamic au cours de la CESarienne hémorragique
- u-PA urokinase activateur du plasminogène
- u-PAR récepteur de l'urokinase activateur du plasminogène
- VPC diagramme de prédiction visuelle
- WOMAN trial World Maternal Antifibrinolytic trial
- WHO World Health Organization

Liste des figures et des tables

Les figures et schémas non référencés sont des dessins originaux créés à partir de la lecture de la littérature sur les sujets abordés.

Introduction :

- Figure I.1 : Algorithme de prise en charge de l'hémorragie du post-partum [12]
- Figure I.2 et I.3: Activation de la coagulation, génération de la thrombine, fibrinoformation et fibrinolyse [30]
- Figure I.4 : Equilibre fibrinolyse-antifibrinolyse
- Figure I.5 : Le plasminogène
- Figure I.6 : Fibrino-formation = naissance de la fibrine native à partir du fibrinogène, polymérisation et stabilisation de la fibrine
- Figure I.7 : Liaison des sites lysine de la fibrine native et des sites porteurs de lysine du plasminogène. Coliaison du t-PA sur la fibrine native et activation du plasminogène par clivage.
- Figure I.8 : La fibrinolyse et la production des produits de dégradation de la fibrine stabilisée : les D-dimères
- Figure I.9 : Inhibiteurs de l'activateur du plasminogène
- Figure I.10 : Inhibition de la plasmine par l'alpha2 antiplasmine et production des complexes plasmine-antiplasmine
- Figure I.11 : Inhibition de la plasmine par le thrombin activable fibrinolysis inhibitor
- Figure I.12 : modifications de la fibrinolyse induite par la grossesse
- Tab I.1 : D-dimères au cours de la grossesse et du postpartum
- Figure 1.13 : Dégradation du fibrinogène et de la fibrine stabilisée en fragments
- Figure I.14 : Hyperfibrinolyse et thrombélastométrie
- Figure I.15 : L'acide tranéxamique
- Figure I.16 : L'acide tranéxamique inhibition de la génération de plasmine
- Figure I.17 : Résultats de l'essai international WOMAN : réduction de la mortalité due à l'hémorragie
- Figure I.18 : Résultats de l'essai international WOMAN : réduction du nombre de laparotomies d'hémostase
- Figure I.19 : Résultats de l'essai EXADELI : réduction du saignement additionnel après administration d'une forte dose de TA.
- Figure I.20 : Résultats de l'essai EXADELI : réduction de la durée de l'hémorragie après administration d'une forte dose de TA.
- Figure I.21 : Fibrinogénolyse et hyperfibrinolyse précoce associée à l'HPP [26]
- Figure I.22 : Inhibition de la fibrinolyse (Ddimères et complexes plasmine-antiplasmine) sans interférence avec la fibrinogénolyse.(fibrinogène et facteur II) [26].
- Tableau I.2 : D-dimères au cours du postpartum (méthode de dosage, unités, population). [26-27]
- Tableau I.3 : PAP au cours de la grossesse et du postpartum (méthode de dosage, unités, population). [26-27,43]
- Figure I.23 : Inhibition de la fibrinolyse par TA selon la concentration de TA et le le type d'activateur du plasminogène t-PA ou u-PA [87]. Mise en évidence d'un effet paradoxal profibrinolytique fibrine-indépendant au-delà de 100 µmol/L.
- Figure I.24 : Concentrations cibles pharmacodynamiques de TA

Matériel et méthodes

- Figure M.1 : Déroulement de l'étude
- Figure M.2 : Recueil des données clinico-biologiques
- Figure M.3 : Paramètres de génération simultanée de thrombine et de plasmine en un puits.

Résultats

- Figure R.I.1 : Flow-chart de l'étude pilote TRACES
- Figure R.I.2 : Exploration des concentrations plasmatiques à partir de 3 prélèvements chez 3 patientes ayant reçu 0,5, 1 et 2 g de TA.
- Figure R.I.3 : Exploration *in vitro* après addition de TA à dose croissante de 0,2 à 8 mg/L des courbes de génération de thrombine (TG) et de plasmine (PG) [108].
- Figure R.I.4 : Exploration des courbes de génération de thrombine et de plasmine générées à partir du plasma d'une patiente hémorragique non traitée et d'une patiente hémorragique traitée par acide tranéxamique 2g à l'inclusion, et 30 minutes et 120 minutes après traitement ou placebo [108].
- Figure R.I.5 : Exploration *ex vivo* à partir des plasmas des patientes ayant reçu des doses de 0, 0,5, 1 et 2 grammes de TA des courbes de génération de thrombine (TG) et de plasmine (PG) [108].
- Figure R.I.6 : Comparaison des aires sous la courbe de la génération de thrombine et de plasmine selon les groupes non enceinte (NP), non hémorragique (NH) et hémorragique (H) [108].

- Tableau R.II.1 : Sélection du meilleur modèle PK à partir de la minimisation des critères BICc et de l'index de condition
- Figure R.II.1 : Modèle bicompartimental à double élimination de premier ordre
- Tableau R.II.2 : Etapes de construction du modèle préliminaire PK. Intégration des covariables par régression au modèle linéaire bicompartimental à double élimination.
- Tableau R.II.3 : Paramètres populationnels estimés du modèle PK final avec covariables
- Figure R.II.2 : Projections diagnostiques de validation du modèle
- Figure R.II.3 : Distribution empirique de données longitudinales pour 2000 individus d'une taille de 160 cm recevant une dose intraveineuses unique de 0.5 g (A), 1 g (B), 2 g (C), or 4 g (D) d'acide tranéxamique.

- Figure R.III.1. : Flow-chart de l'étude TRACES NH.
- Figure R.III.2 : Distribution des paramètres de génération de thrombine (TG) et évolution au fil des 5 temps de mesure entre la délivrance et la 6^{ème} heure après la délivrance dans le contexte du postpartum non-hémorragique.
- Figure R.III.3 : Distribution des paramètres de génération de plasmine (PG) et évolution au fil des 5 temps de mesure entre la délivrance et la 6^{ème} heure après la délivrance dans le contexte du postpartum non-hémorragique.

- Figure R.IV.1 : Flow chart de l'étude TRACES H.
- Figure R.IV.2 : Dose administrée, doses supplémentaires reçues et dose rapportée au poids.
- Tableau R.IV.1 : Données à l'inclusion

- Figure R.IV.3 : Saignement additionnel selon le groupe
- Tableau R.IV.2 : Evolution des D-dimères dans le groupe placebo
- Tableau R.IV.3 : Evolution des D-dimères dans le groupe placebo et les deux groupes traités
- Figure R.IV.4 : Evolution des D-dimères entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.
- Figure R.IV.5 : Inhibition de l'augmentation des D-dimères entre T0 et T120 par l'administration d'une dose standard de 1g de TA.
- Tableau R.IV.4 : Evolution des complexes PAP dans le groupe placebo et les deux groupes traités
- Figure R.IV.6 : Evolution des Complexes plasmine-antiplasmine entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.
- Figure R.IV.7 et R.IV.8 : Evolution du pic de génération de plasmine et du temps de pic entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.
- Figure R.IV.9 : Evolution de l'AUC de génération de thrombine et du temps de pic entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.
- Figure R.IV.10 : Evolution de l'intervalle entre les pics entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.
- Tableau R.IV.2 : Concentrations plasmatiques de TA dans les groupes TA ½ et TA1 en fin d'injection (T1) puis à chaque temps d'observation T30, T60, T120, T360.

Discussion

- Tableau D.1 : Impact clinique et biologique en situation hémorragique
- Tableau D.II.1 Synthèse de la littérature sur la modélisation PK de TA

Annexes : Tableaux de données :

- Annexe T.1 : Evolution des paramètres cliniques et des traitements de l'HPP selon le groupe placebo, TA ½ et TA1
- Annexe T.2 : Paramètres biologiques et inhibition de la Fibrinolyse : Evolution des paramètres biologiques mesurés à chaque temps d'observation et entre les temps d'observation selon le groupe placebo, TA ½ et TA1
- Annexe T.3 : Comparaison des pourcentages de réduction des D –dimères entre T0 et T120 et des PAP entre T0 et les autres temps de mesure selon le groupe placebo, TA ½ et TA1
- Annexe T.4 : Evolution des paramètres de génération de plasmine mesurant l'inhibition *ex-vivo* de la fibrinolyse comparant la différence entre T0 et chaque temps de mesure selon le groupe placebo, TA ½ et TA1.
- Annexe T.5 : Evolution des paramètres de génération de thrombine entre T0 et chaque temps d'observation selon le groupe placebo, TA 0,5g et TA1g

Introduction : La recherche dans le contexte.

La recherche présentée dans ce mémoire s'inscrit dans le cadre des objectifs de santé publique nationaux et internationaux de réduction de la mortalité et de la morbidité maternelle liée à l'hémorragie de l'accouchement. Elle est centrée sur le traitement des anomalies acquises de la coagulation associées à cette pathologie mortelle et évitable.

I.I L'hémorragie du postpartum (HPP)

L'hémorragie du postpartum (HPP) est la première cause de mort maternelle dans le monde et en Europe [1]. La mobilisation multidisciplinaire des acteurs médicaux autour de recommandations et de protocoles de prise en charge préventive et thérapeutique a fait reculer ce fléau dans de nombreux pays [2] comme en France [3-4]. Pourtant les recommandations pour la prévention et la prise en charge de l'HPP peuvent être sensiblement différentes selon les pratiques professionnelles et dépendre des ressources disponibles [5-6].

L'hémorragie du postpartum n'est pas une entité unique et uniforme [7]. Le saignement issu du lit placentaire est physiologiquement interrompu dans les 30 minutes qui suivent le décollement complet et l'expulsion du placenta. Deux mécanismes fondamentaux sont impliqués : la contraction de la couche musculaire croisée du muscle utérin qui assure une hémostase mécanique au niveau des artérioles spiralées et de leurs veines, et la coagulation intravasculaire localisée (CIV) qui obstrue la microcirculation dans le lit placentaire. Cette CIV qui dépend d'une expression élevée de facteur tissulaire ne peut rester locale que grâce à la compression mécanique des vaisseaux [7].

L'HPP est définie par un saignement d'origine utérine de plus de 500 mL dans les 24 heures qui suivent l'accouchement et complique entre 5 et 10% des accouchements [8]. L'HPP sévère est définie comme un saignement d'origine utérine de plus de 1000 mL. L'hémorragie massive se définit comme un saignement de plus d'une demi-masse sanguine soit environ 2500 mL pour une femme en fin de grossesse de poids initial normal. Le pronostic vital est engagé dans 0,4 à 1% des accouchements [7]. Les circonstances qui favorisent une HPP sont rares et le plus souvent imprévisibles : HPP par atonie utérine, rétention placentaire ou lésion de la filière génitale distillante et prolongée avec parfois retard au diagnostic et au traitement ; embolie amniotique avec

coagulopathie souvent inaugurale, mort fœtale, inversion utérine, hématome rétroplacentaire, et anomalie d'insertion placentaire [7].

La prise en charge de l'HPP est guidée par des recommandations de pratique clinique françaises [8] et européennes [9-10]

La prise en charge obstétricale vise donc en premier lieu à restaurer le tonus utérin par des utérotoniques de première intention (ocytocine), ou de deuxième intention (prostaglandines, misoprostol, sulprostone, prostine), plus rarement des dérivés de l'ergot de seigle (syntométrine). Les interventions obstétricales invasives dites de recours visent à interrompre le flux sanguin utérin : tamponnement compressif interne par un ballon intra-utérin, compression externe manuelle, embolisation ou ligature des 3 réseaux artériels irrigant le lit placentaire. Le recours ultime est l'hystérectomie d'hémostase [7].

La prise en charge médicale et réanimatoire vise à restaurer l'hémodynamique, le transport d'oxygène et l'hémostase. Le remplissage vasculaire, volumes pour volumes, fait appel aux cristalloïdes et en deuxième intention aux colloïdes. La fonction cardiovasculaire est maintenue par des vasopresseurs dès les premiers symptômes de défaillance (souvent retardés du fait de l'hypervolémie gravidique et de l'activation efficace et précoce du système adrénergique). La correction de l'anémie répond aux normes de la transfusion sanguine et cible un objectif d'hémoglobine de 7 à 8 g/dL si l'HPP est contrôlée et de 8-9g/dL si elle persiste. L'utilisation d'un « cell-saver » est possible en cours de césarienne. L'accès aux produits sanguins labiles et stables doit être organisé et anticipé. [10-11]. Cette partie est envisagée d'une façon globale sous forme du « patient blood management » instauré dans toutes les hémorragies potentiellement massives [11-12].

Message :

L'hémorragie du postpartum reste la première cause de mortalité et de morbidité maternelle dans le monde. Sa détection précoce et sa prise en charge multidisciplinaire en améliore le pronostic. La prise en charge obstétricale repose sur les utérotoniques et les manoeuvres hémostatiques. La réanimation vise à restaurer l'hémodynamique, l'anémie aiguë et le potentiel coagulant.

Figure I.1 : Algorithme de prise en charge de l'hémorragie du post-partum [10]

Pré-évaluation		Consensus international d'experts: Algorithme de prise en charge de l'hémorragie de post-partum							
<p>Monitorer et traiter l'anémie prépartum. Groupe sanguin/cross match. Prise en charge active lors de la 3^{ème} phase de travail. Patientes à haut risque → Approche multidisciplinaire.</p>		<p>Symptômes cliniques</p> <p>FC > 100 bpm PAS < 90 mmHg Vertiges Coma</p> <p>Pâleur Hémorragie active Hématome étendu Hématome massif</p>							
<p>Demander de l'aide rapidement!</p> <ul style="list-style-type: none"> Obstétricien/sage-femme, etc. Anesthésiste/infirmière, etc. Chirurgien/bloc opératoire/réanimation. <p>Évaluation initiale:</p> <ul style="list-style-type: none"> Administrer 2L/min d'oxygène Réchauffer et monitorer Mettre en place 2 abord veineux <p>Assurer l'analgésie</p> <ul style="list-style-type: none"> Sonde urinaire à demeure Estimer la perte sanguine Vérifier le groupe sanguin/Cross match Vérifier la disponibilité des produits sanguins Répéter les mesures du taux de l'Hb Évaluer la coagulation (biologie standard/délocalisée) Informar la patiente et la famille <p>Transfert</p> <ul style="list-style-type: none"> Transférer dans une maternité du niveau supérieur si nécessaire ou envisager une admission en réanimation <p>Mesures de sauvetage en transfert</p> <ul style="list-style-type: none"> Utérotoniques Compression bi-manuelle ou ballon de tamponnement Compression aortique externe Combinaison antichoc non pneumatique 		<p>Volume du saignement</p> <p>> 3000 mL > 1500 mL > 2500 mL > 4000 mL</p>							
<p>Contrôle du saignement - Traiter la cause</p>		<p>Atonie utérine</p> <p>Traiter l'anémie Massage utérin</p>		<p>Techniques locales pour contrôler l'hémorragie</p> <p>Non chirurgicale Compression bi-manuelle Ballon de tamponnement</p>		<p>Chirurgicale Ligature artérielle Compression chirurgicale</p>		<p>Embolisation Hystérectomie Packing abdominal</p>	
		<p>Utérotoniques</p> <p>1^{ère} ligne 2^{ème} ligne</p> <p>Oxytocine bolus 5-10 UI IV/IM → Perfusion d'entretien 40 UI/300 mL cristalloïdes ; 125 mL/h</p> <p>Ergométrine 0,3 mg IM, Syntometrine 1mL IM (500 µg ergométrine et 5 UI oxytocine)</p> <p>Prostaglandines : Misoprostol 800 µg sublingual; Subprotonex : 500 µg/1h IV; Carboprost 0,25mg/15 min IM,</p>		<p>Rétention placentaire</p> <p>Délivrance artificielle ou révision utérine</p>		<p>Lésions de la filière génitale</p> <p>Suture des déchirures, évacuation de l'hématome</p>		<p>Rupture utérine</p> <p>Suture chirurgicale → Hystérectomie</p>	
<p>Contrôle de la coagulopathie - Hémostatique</p>		<p>Monitorer</p> <p>PA, FC, SpO2 non-invasive</p>		<p>Hémodynamique</p> <p>Cathéter artériel, etc.</p>		<p>Réponse au traitement</p> <p>Voie centrale (ScvO2), monitorage du débit cardiaque et de la SVV, etc.</p>			
		<p>Traiter</p> <p>Cristalloïdes 2000 mL</p>		<p>Cristalloïdes 2000 mL</p>		<p>Cristalloïdes 2000 mL</p>			
<p>Monitorer → Traiter</p>		<p>Vasopresseurs (si nécessaire)</p> <p>Phényléphrine (FC > 100 bpm) Norépinéphrine (FC > 100 bpm) Éphédrine (FC > 100 bpm)</p>		<p>Norépinéphrine</p>		<p>Cristalloïdes 2000 mL</p> <p>Norépinéphrine ou épinéphrine</p>			
		<p>Monitorer → Traiter</p> <p>Hypocalcémie</p>		<p>Lactate → acide</p>		<p>Hypothermie</p>			
<p>Monitorer → Traiter</p>		<p>Initial</p> <p>Acide tranexamique : 1g IV</p> <p>Récupérateur de sang intra-opératoire (si disponible)</p>		<p>Monitorer → Traiter</p> <p>Hémoglobine (mesures répétées) et coagulation (répéter si besoin)</p>		<p>Transfusions</p> <p>CGR si Hb < 7g/dL</p> <p>HPP massive → Activer le protocole de TM transfusion massive</p> <p>= Transfusions précoces de CGR et PFC et plaquettes ratio 1-1-1</p>		<p>Répéter 1g IV si saignement persistant</p>	
		<p>Administration de concentrés de fibrinogène</p> <p>Si taux de fibrinogène < 2g/L (ou FIBTEM A5 > 12 mm) [ROTEM] ou FF-MA < 14 mm [TEG]</p> <p>Concentrés de fibrinogène 2 à 4 g ou de cryoprécipite 5 à 10 mL/Kg</p>							

I.II La coagulopathie de l'HPP

L'hémorragie du postpartum se complique parfois d'une coagulopathie acquise qui majore le risque de défaillance multiviscérale et la morbi-mortalité [1,4]. La coagulopathie aigüe obstétricale est inaugurale et intense au cours de l'embolie amniotique, d'une mort fœtale in utero, de l'hématome rétroplacentaire ou en cas d'anomalie d'insertion placentaire. Elle a longtemps été ignorée ; pourtant elle est un facteur d'échec de la prise en charge utérotonique et obstétricale [13-14]. L'hypofibrinogénémie est bien documentée et au centre de la coagulopathie aigüe obstétricale [15-23]. La fibrinolyse associée est précoce [24-25] et parfois majeure et inaugurale [26].

Le diagnostic de la CIV repose sur l'observation clinique du caractère incoagulable du sang épanché et sur l'évaluation biologique en laboratoire [18-19,27] ou par thromboélastométrie [20,23,25].

Selon les recommandations de pratique clinique européennes (figure I.1) [10], sa correction repose sur l'acide tranéxamique, sur les concentrés de fibrinogène si la concentration plasmatique est inférieure à 2 g/L ou si l'amplitude à 5 minutes du FIBTEM est inférieure à 12mm [20] et, en cas d'hémorragie massive, sur le pack de transfusion massive associant concentrés de globules rouges, plasma frais congelé et plaquettes. Le ratio optimal reste à déterminer se situant entre 1 : 1 : 1 à 2 : 4 : 1 [11-12].

Message :

La coagulopathie associée à l'HPP et aux grandes catastrophes obstétricales prédit la sévérité et le mauvais pronostic de l'affection obstétricale. Elle contribue à l'aggravation du saignement et à la morbidité maternelle. La baisse du fibrinogène en est le composant principal et l'hyperfibrinolyse est précoce, variable, et parfois très intense. La détection et le traitement ciblé de la coagulopathie contribue à arrêter le saignement et améliore le pronostic.

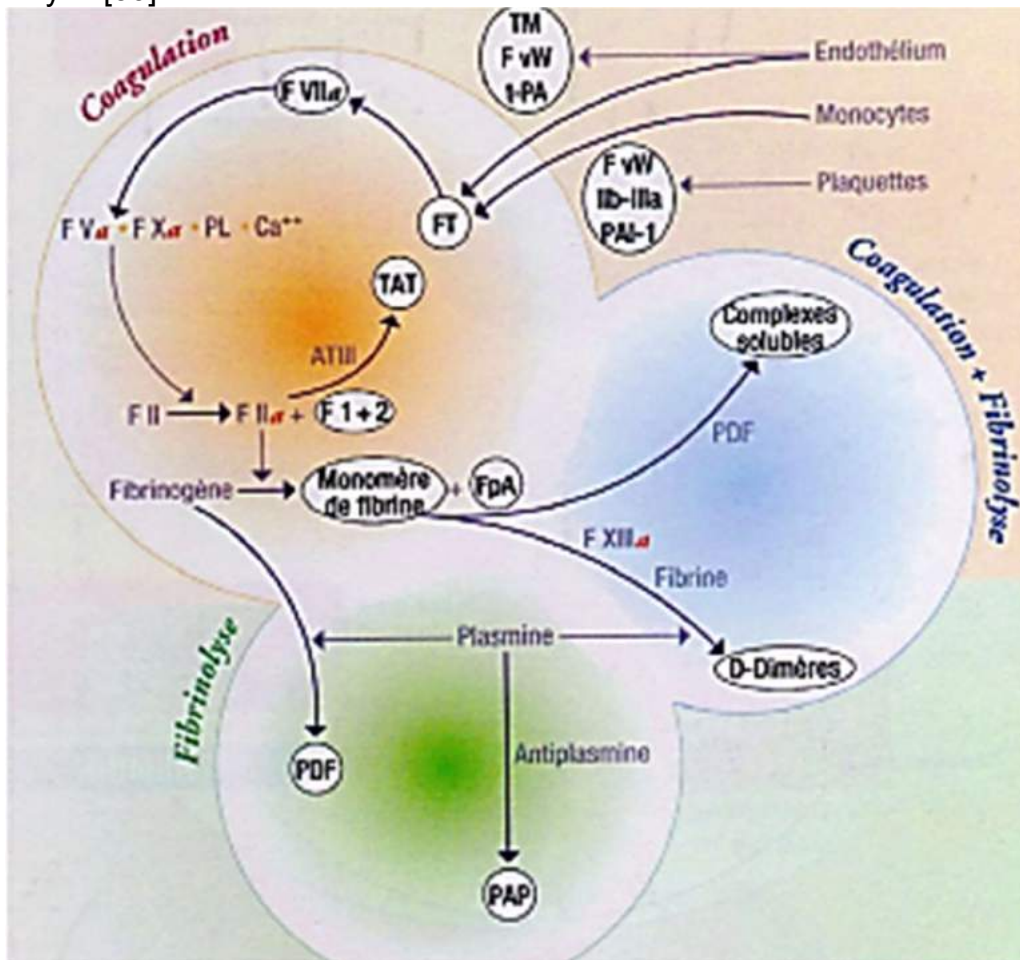
I.III La fibrinolyse et la plasmine

La fibrinolyse est un phénomène complexe situé au cœur du caillot de fibrine, donc difficile à analyser et à étudier.

La formation de la fibrine est issue de la protéolyse du fibrinogène par la thrombine, enzyme clé de la coagulation plasmatique (figure I.2 et figure I.3) [27]. Les monomères de fibrine sont polymérisés puis stabilisés par le facteur XIIIa, après activation par la thrombine. La thrombine est modulatrice de l'ensemble de la fibrinoformation : elle active les plaquettes, elle renforce l'initiation de la coagulation en activant les deux étincelles de la coagulation (le facteur V et le facteur VIII) ainsi que la voie de renforcement de la voie du facteur tissulaire sur la voie de la kallikréine. En association avec la thrombomoduline, elle active la protéine C qui est un anticoagulant physiologique puissant. La thrombine est elle-même inhibée par l'antithrombine et cette régulation est à l'origine des complexes thrombine-antithrombine (TAT).

La plasmine est l'enzyme clé de la fibrinolyse [28-29]. La fibrinolyse suit la fibrinoformation. Elle est modulée par l'antifibrinolyse en amont et en aval de la génération de plasmine (Figure I.4) [28].

Figure I.2 : Activation de la coagulation, génération de la thrombine, fibrinoformation et fibrinolyse [30]



Message

L'homéostasie et la fluidité de l'organe sang sont basées sur l'équilibre coagulation-anticoagulation / fibrinolyse- antifibrinolyse. Les deux enzymes clés de cet équilibre sont la thrombine et la plasmine. La cascade de la coagulation aboutit à la formation du caillot de fibrine qui est digéré par la fibrinolyse in situ.

Figure I.3: Activation de la coagulation, génération de la thrombine, fibrinof ormation et fibrinolyse [28]

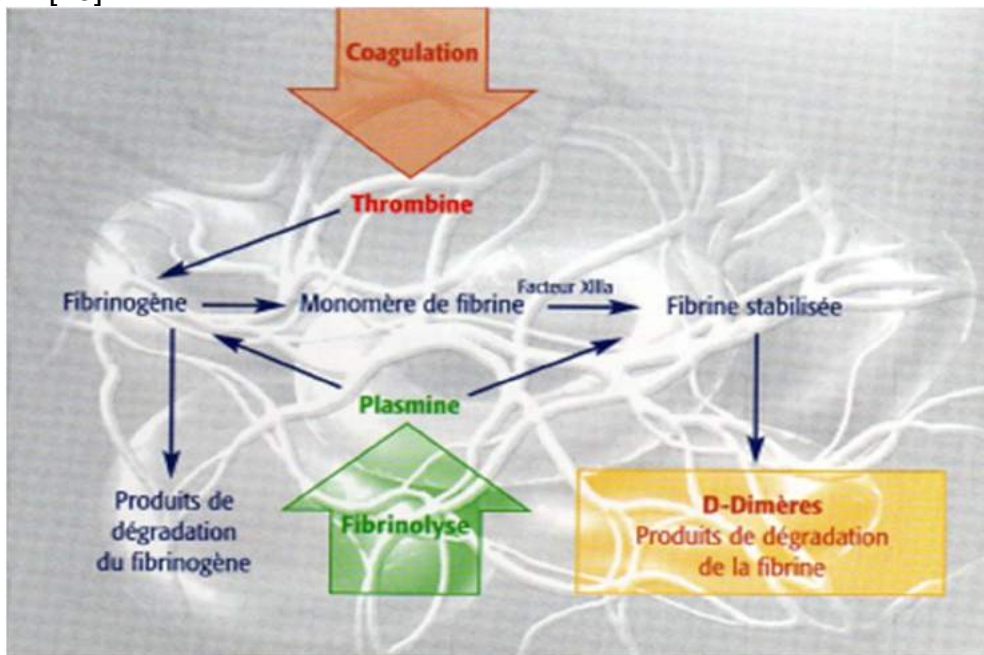
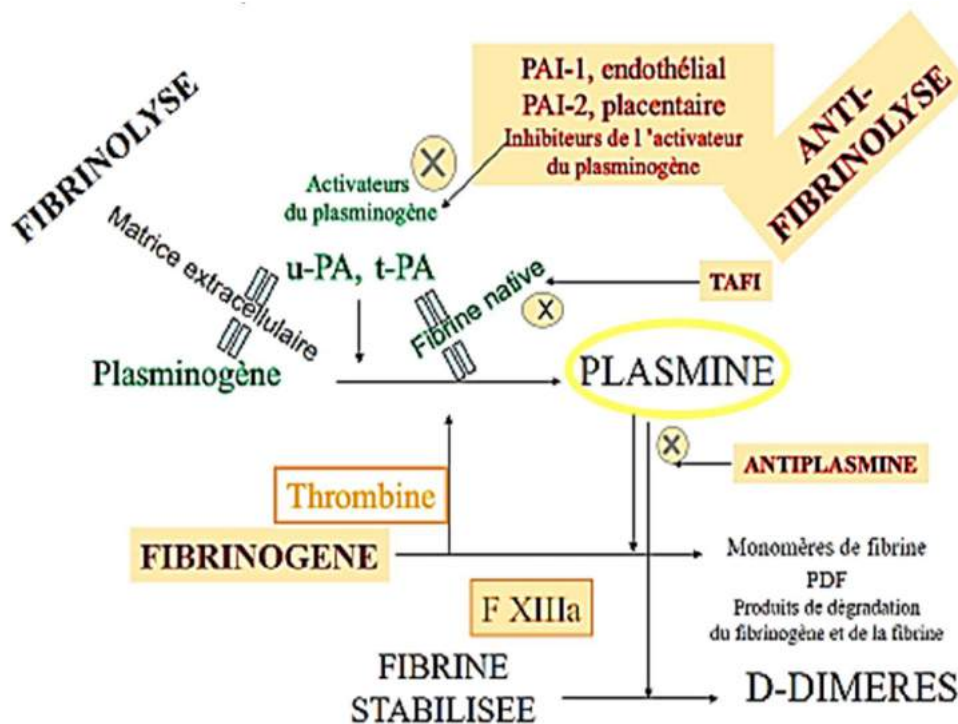


Figure I.4 : Equilibre fibrinolyse-antifibrinolyse

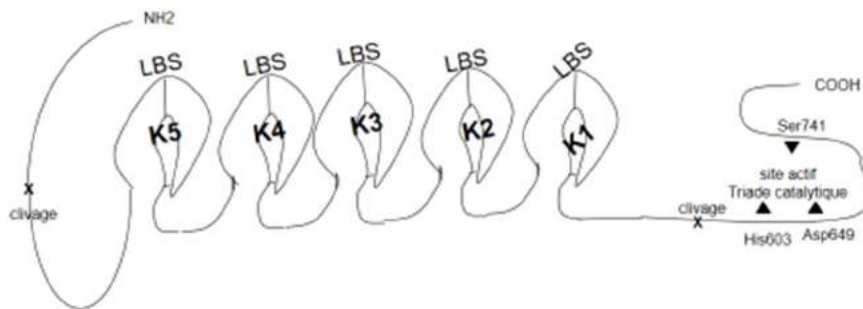


Apparaissent en police verte les activateurs de la fibrinolyse et en surligné sur fond orange les inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse. t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, u-PA activateur urokinase-like du plasminogène, PAI inhibiteur de l'activateur du plasminogène, TAFI inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine

I.III.1 La génération de la plasmine

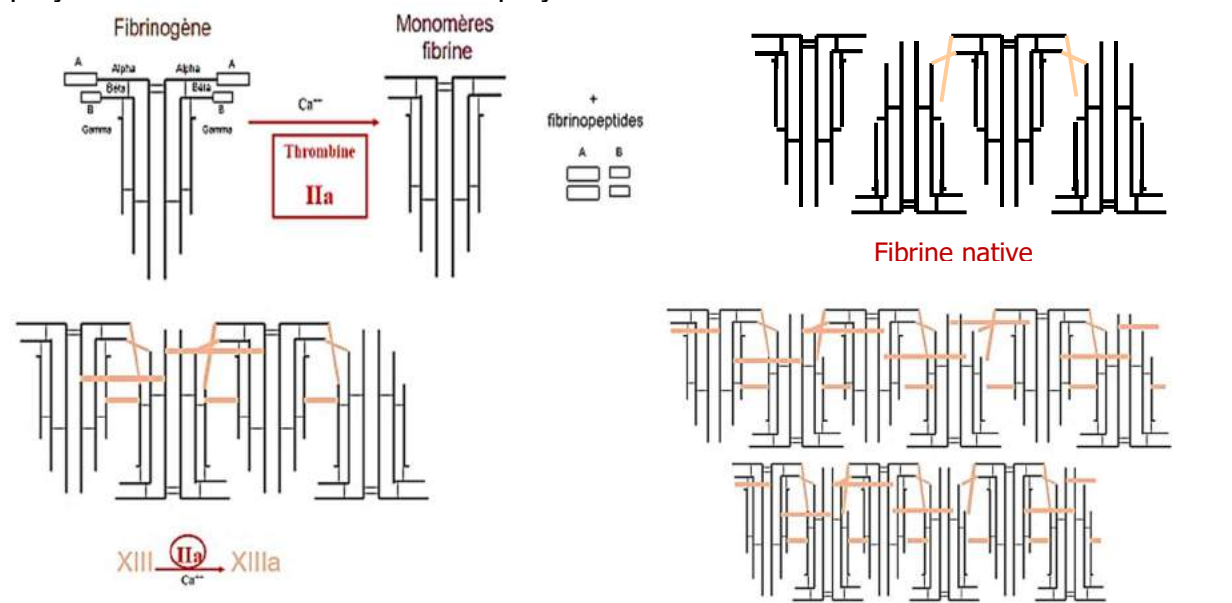
La plasmine est une sérine protéase, une des deux enzymes clés de l'hémostase [30]. Elle se forme par l'activation du plasminogène lié à la fibrine native par l'activateur tissulaire du plasminogène : le t-PA. Le plasminogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie, comportant 5 boucles portant les sites de liaison à la lysine (LBS), un site catalytique de liaison au t-PA et le site catalysant de la fibrine stabilisée (Figure I.5).

Figure I.5 : le plasminogène



La fibrine native est générée à partir du fibrinogène sous l'effet de la thrombine (Figure I.6). Elle révèle les sites lysine au cours de ce processus d'auto-amplification [30]. Le t-PA est produit par l'endothélium et n'agit qu'en présence de fibrine native.

Figure I.6 : Fibrino-formation = naissance de la fibrine native à partir du fibrinogène, polymérisation et stabilisation des polymères de fibrine



La co-liaison du plasminogène, de la fibrine native et du t-PA crée un complexe ternaire au sein du caillot de fibrine (Figure I.7A) permettant la génération de la plasmine (Figure I.7B) [30].

Figure I.7A : Liaison des sites lysine de la fibrine native et des sites porteurs de lysine du plasminogène.

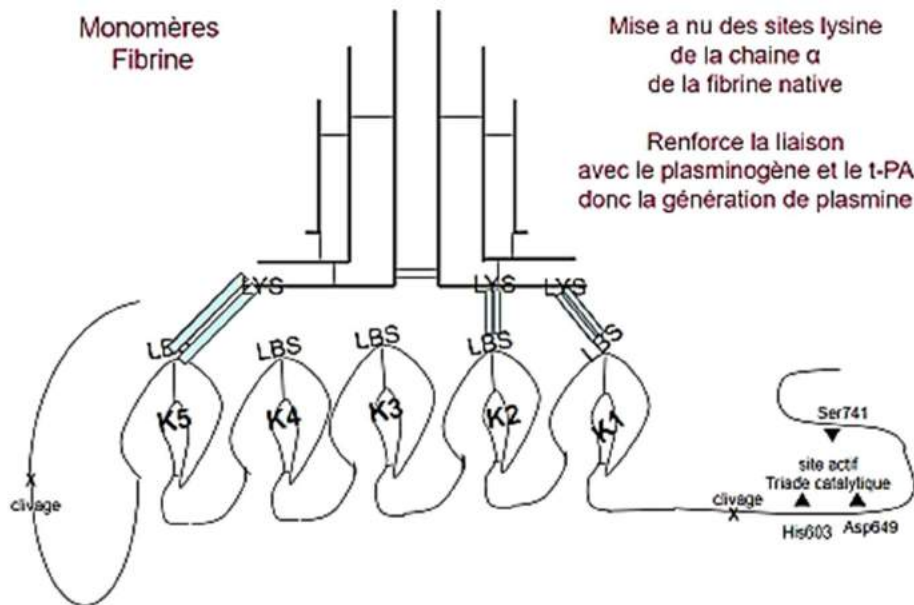
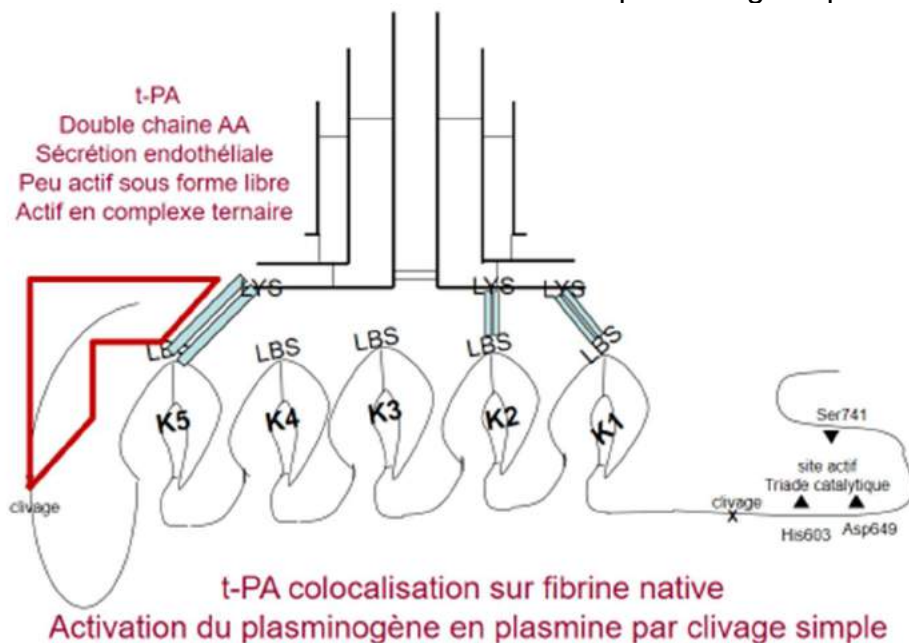


Figure I.7B : Coliaison du t-PA sur la fibrine native et activation du plasminogène par clivage.



LYS : Lysine, LBS : site de liaison à la Lysine, t6PA activateur tissulaire du plasminogène

La plasmine dévoile son site catalytique et lyse la fibrine stabilisée en produisant des dimères de type D (Figure I.8) [30-31]. Cette lyse externalise de nouveaux sites lysine, ce qui accélère le processus fibrinolytique [30].

L'u-PA est le second activateur du plasminogène. Il ne nécessite pas de fibrine native. Il s'exprime sur les surfaces endothéliales, de façon retardée, au cours des processus de cicatrisation orchestrés par l'action de la plasmine [28]. L'antigène u-PA et son récepteur u-PAR sont présents dans le placenta, le myomètre et les membranes fœtales en concentration plus importante que dans le plasma [29]. Le liquide amniotique contient u-PA et u-PAR à une concentration moyenne respectivement 113 et 185 fois plus importantes que celle du plasma [29].

Message :

La plasmine est générée au cours de la formation du caillot par la coliaison du plasminogène à la fibrine native et au t-PA en complexe ternaire. La fibrine native est la première étape du processus de fibrino-formation dont l'enzyme clé est la thrombine ; le plasminogène est secrété par le foie ; le t-PA est secrété par l'endothélium. Le plasminogène peut également être activé par l'u-PA sans le support des sites Lysine de la fibrine. Le liquide amniotique, les membranes et le placenta sont riches en u-PA.

I.III.2 La lyse de la fibrine :

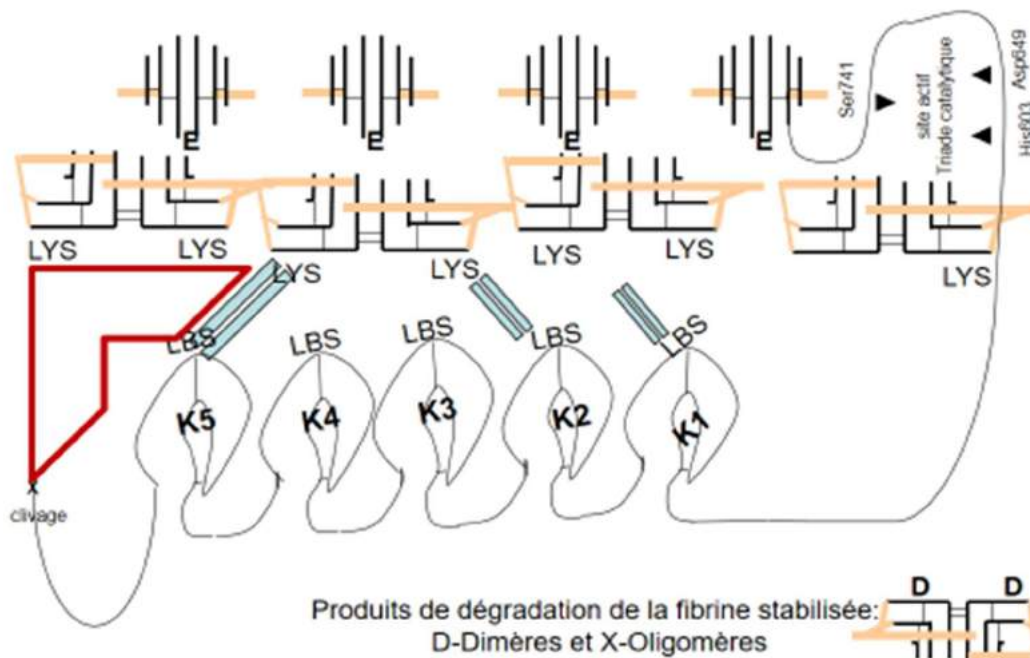
La fibrinolyse est la lyse de la fibrine stabilisée par la plasmine générée in situ dans le caillot de fibrine.

Elle est initiée dès la formation du caillot. La fibrine stabilisée est lysée en segments E et en dimères de type D (Figure I.8) [27-28].

Le processus de fibrinolyse est modulé intrinsèquement : un taux élevé de fibrinogène et de facteur XIIIa le freine alors que la lyse de la fibrine l'auto-accélère [28,30].

La plasmine générée en excès digère spécifiquement le fibrinogène et le facteur Va, et également le facteur VIIIa et le facteur XIIIa [30].

Figure I.8 : La fibrinolyse et la production des produits de dégradation de la fibrine stabilisée : les D-dimères.



LYS : Lysine, LBS site de liaison à la lysine, K : boucle du plasminogène, E fragment E, D fragment D des produits de dégradation de la fibrine stabilisée

Elle active la voie classique du complément en inhibant l'inhibiteur de la C1 estérase : Le C1-INH est le seul inhibiteur des fractions du complément activées C1r et C1s, et l'inhibiteur plasmatique physiologique le plus important du facteur XII de la coagulation et de la kallitrène avec lesquels il forme des complexes irréversibles inactivés [30].

Par ce biais, la plasmine générée peut activer indirectement la génération de thrombine par la voie du complément, l'activation du facteur XII et de la voie intrinsèque de la coagulation. Cette notion est importante et demande à être explorée du fait de certaines grandes catastrophes obstétricales comme l'embolie amiotique qui s'accompagnent d'une fibrinolyse très précoce précédant le saignement [28,30].

Message

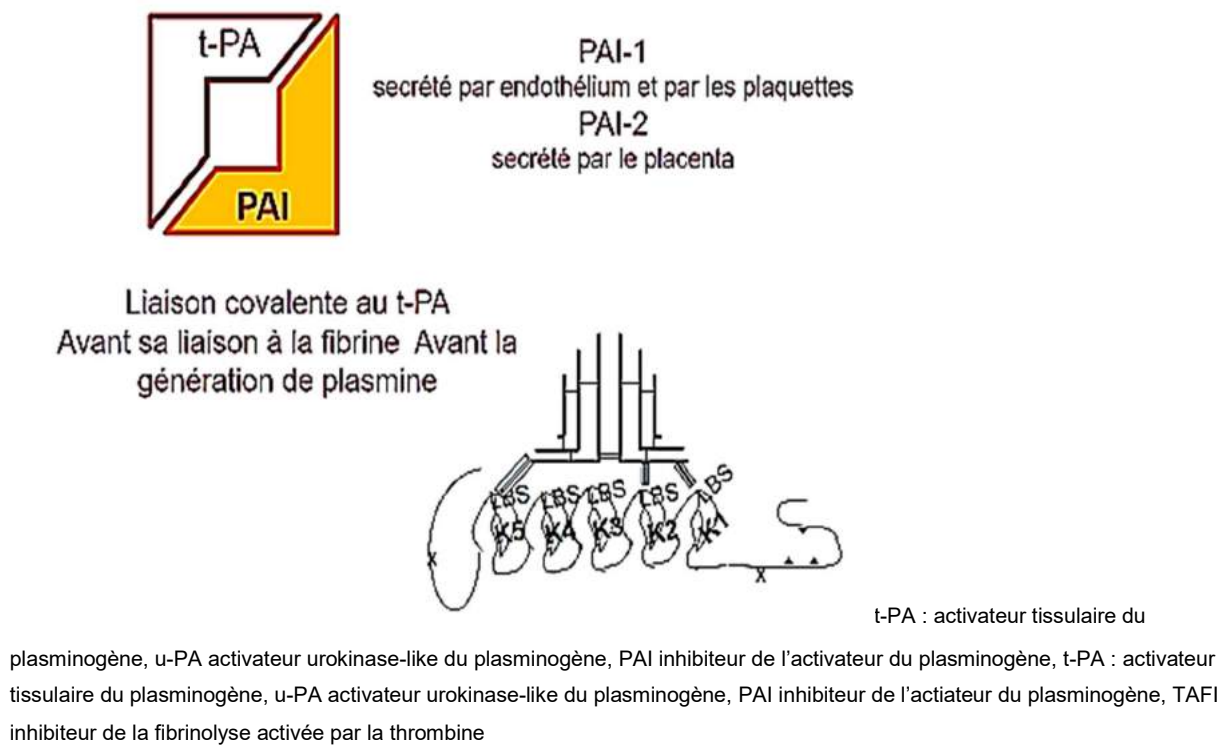
La plasmine catalyse la fibrine stabilisée au sein même du caillot. La fibrinolyse produit des produits de dégradation dont les D-dimères. La plasmine générée en excès peut lyser le fibrinogène et les facteurs V et VIII de la coagulation.

I.III.3 L'anti-fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse est inhibée en amont (avant la génération de la plasmine) par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI) (Figure I.9).

Le PAI-1 est sécrété par l'endothélium. La grossesse et l'immédiat postpartum induit un état d'hypofibrinolyse en particulier dans le lit placentaire du fait de la sécrétion par le placenta d'un PAI : le PAI-2 [30-31].

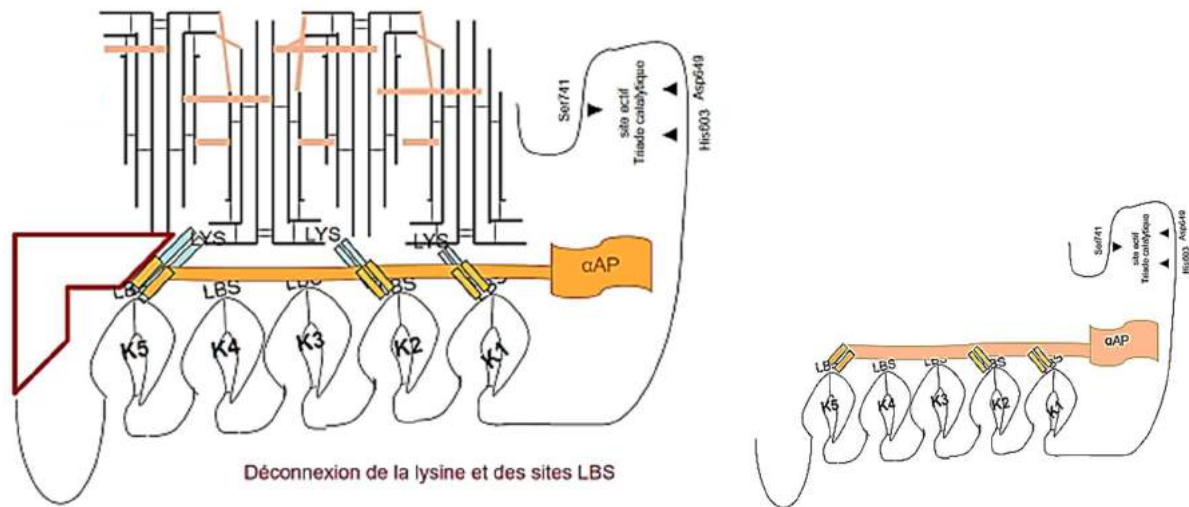
Figure I.9 : Inhibiteurs de l'activateur du plasminogène



La fibrinolyse est inhibée en aval de sa génération par l'alpha2-antiplasmine et dans un moindre degré par l'alpha2 macroglobuline.

L'alpha2-antiplasmine, sécrétée par le foie, inhibe la lyse de la fibrine en établissant de façon compétitive une liaison avec la plasmine au niveau des trois sites LBS. Cette liaison génère les complexes plasmine-antiplasmine (PAP) (Figure I.10).

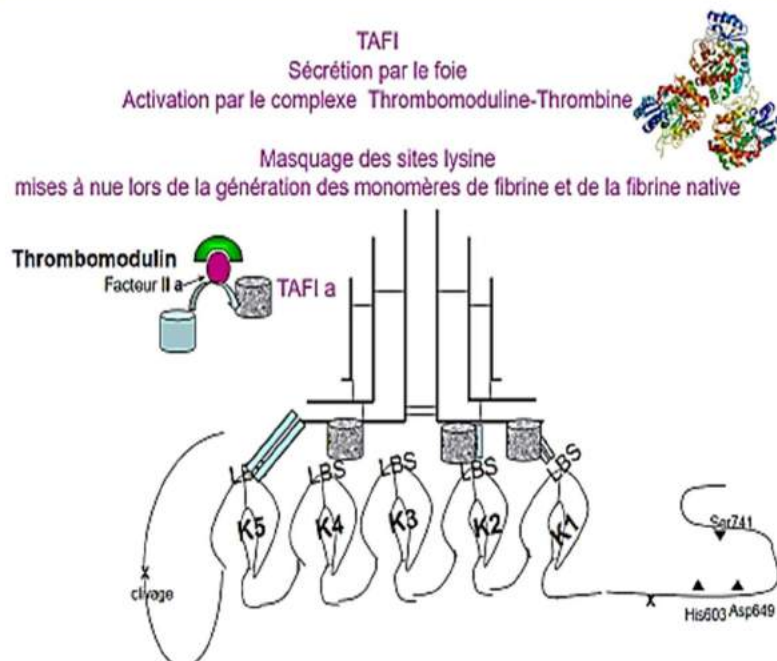
Figure I.10 : Inhibition de la plasmine par l'alpha2 antiplasmine et Production des complexes plasmine-antiplasmine PAP



t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, u-PA activateur urokinase-like du plasminogène, PAI inhibiteur de l'actiateur du plasminogène, alphaAP : alpha antiplasmine PAP complexes plasmine-antiplasmine

Enfin, la thrombine active le « thrombin activable fibrinolysis inhibitor » : TAFI en TAFIa qui masque les sites lysine externalisés par le processus fibrinolytique en cours et freine le processus en régulant l'expression de ces sites [32] (Figure I.11).

Figure I.11 : Inhibition de la plasmine par le thrombin activable fibrinolysis inhibitor



t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, u-PA activateur urokinase-like du plasminogène, PAI inhibiteur de l'activateur du plasminogène, TAFI inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine

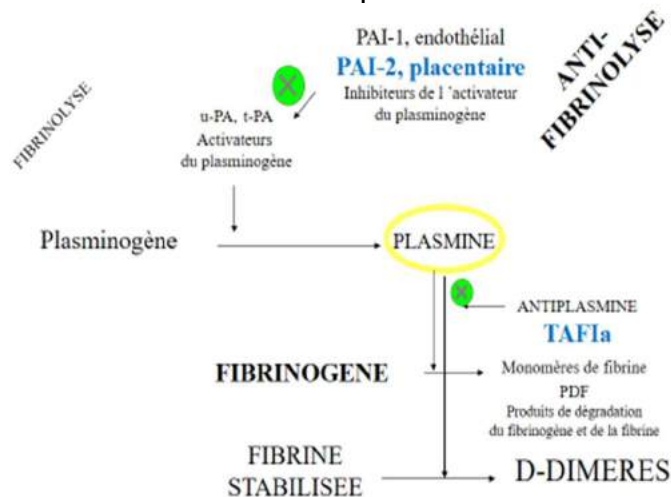
Message

L'antifibrinolyse est un phénomène complexe. La génération de plasmine est inhibée en amont par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène. Elle est freinée en cours de processus par le masquage des sites lysine mis à nu au cours du processus d'amplification. Elle est inhibée après génération par l'alpha2 antiplasmine avec production de complexes plasmine-antiplasmine.

I.III.4 La fibrinolyse pendant la grossesse et le post-partum

Pendant la grossesse, la fibrinolyse est diminuée par la sécrétion placentaire d'un inhibiteur de l'activateur du plasminogène, la PAI-2 (Figure I.12) [30-31]. La grossesse s'accompagne également physiologiquement d'une augmentation de l'activité de tous les facteurs de la coagulation et du fibrinogène ainsi que de la génération de thrombine. Cet état d'hypercoagulabilité destiné à la coagulation du lit placentaire après la naissance est compensé par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation comme l'antithrombine. Ainsi la grossesse se distingue de l'état non gravide par une augmentation des complexes thrombine-antithrombine TAT. L'excès de génération de thrombine est à l'origine de l'activation du TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) qui renforce l'hypofibrinolyse gravidique (Figure I.12) [32].

Figure I.12 : Diminution de la fibrinolyse induite par la grossesse, due à la sécrétion placentaire du PAI-2 et à l'activation du TAFI par la thrombine.



Sont soulignés en couleur bleue les acteurs de l'antifibrinolyse prédominante pendant la grossesse : présence du PAI-2 placentaire et génération de thrombine activant le TAFI. t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, u-PA : activateur urokinase-like du plasminogène, PAI inhibiteur de l'actiateur du plasminogène, TAFI inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine

Les D-dimères augmentent physiologiquement pendant la grossesse normale et à l'accouchement (Tableau I.1) [24-25,33-35]. Cette augmentation physiologique s'explique par les phénomènes d'activation de la coagulation compensés par les inhibiteurs naturels dans le lit placentaire et par le vieillissement du placenta [38]. Après le décollement et l'expulsion du placenta, la PAI-2 disparaît. En postpartum immédiat, l'activation de la coagulation est nécessaire à l'hémostase du lit placentaire décollé et la fibrinolyse physiologique est secondaire [31-33].

L'élévation physiologique des D-dimères gêne le diagnostic d'embolie pulmonaire pendant la grossesse et le postpartum ce qui a conduit à intégrer une modification des seuils à l'algorithme diagnostique de l'EP pendant la grossesse [36-38]. Les D-dimères sont considérablement augmentés au cours des grossesses pathologiques avec atteinte vasculaire placentaire (prééclampsie, retard de croissance in utero et HELLP syndrome). L'hyperfibrinolyse est associée au saignement excessif. L'hyperfibrinolyse est précoce et intense dans le contexte de l'hémorragie du postpartum et dans toutes les grandes catastrophes obstétricales comme l'embolie amniotique ou l'hématome rétroplacentaire [24-26].

Table I.1 : D-dimères au cours de la grossesse (méthode de dosage, unités, population). [32-34]

Auteur	Méthode de dosage Unités	Population	n=	DDi 1 ^r T	DDi 2 ^{ème} T	DDi 3 ^{ème} T	DDi Pre partum
Epiney 2005 [33]	Vidas	Accouchement voie basse	99				1405 [632-4105]
		Césarienne	22				1544 [722-2547]
Chabloz 2001 [32]	VIDAS ng/mL	Grossesse normale	15 4	139-602	291-1231	489-2217	
Patel 2014 [34]	STA-liatest STAGO µg/mL	Grossesse normale	88	315 [245-467]	620 [450-970]	990 [690-1550]	

Ddi : D-dimères, TA : acide tranéxamique

I.IV Méthodes de mesure de la fibrinolyse et de l'antifibrinolyse

La mesure de l'intensité de la fibrinolyse ne peut s'appuyer sur la mesure de l'activité de la plasmine dont la durée de vie est trop courte pour être dosée.

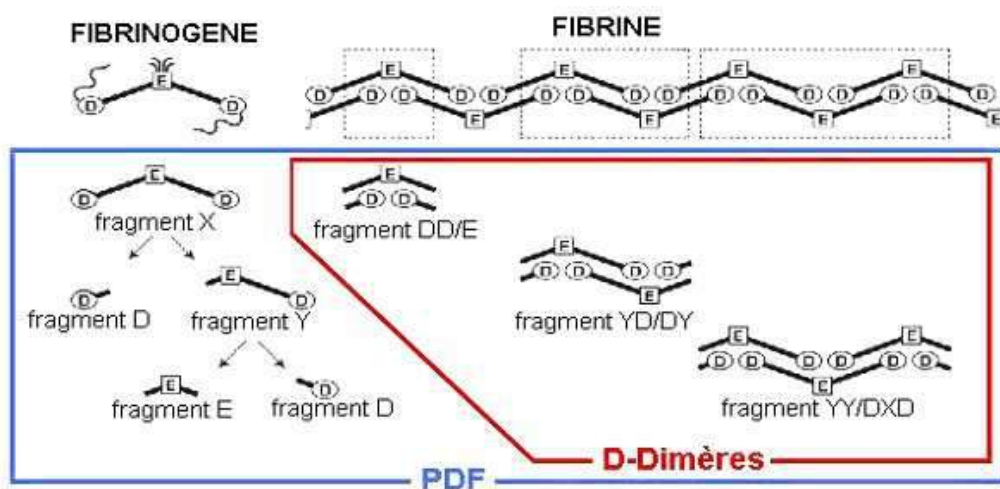
La fibrinolyse est mesurée *in vivo* par les produits dérivant de la lyse de la fibrine stabilisée : soit les D-dimères ainsi que par les complexes issus de l'inhibition de la plasmine générée, soit les complexes plasmine-antiplasmine [39].

I.IV.1 Les D-dimères

Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) contiennent les fragments issus de la fibrinogénolyse dépendante de la thrombine et de la plasmine et les fragments issus de la lyse de la fibrine stabilisée : D-dimères et X-oligomères (Figure I.13) [27].

La génération des D-dimères marque donc l'étape finale d'une activation de la coagulation puis de la fibrinolyse. L'élévation des D-Dimères se rencontre dans tous les processus de microthromboses ou de macrothromboses ainsi que dans les processus de fibrinolyse primitive ou secondaire. Sa valeur prédictive négative supérieure à 90% est utilisée pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire avec un seuil de 500 mg/L. Mais comme décrit précédemment en obstétrique, ce seuil est inadéquat, les D-dimères augmentant physiologiquement pendant la grossesse et au moment de l'accouchement (Tableau I.1) [27,31-38].

Figure I.13 : Dégradation du fibrinogène et de la fibrine stabilisée en fragments [30]



Fragments issus de la fibrino-formation et fibrinolyse, PDF : produits de dégradation de la fibrinogénolyse et de la fibrinolyse

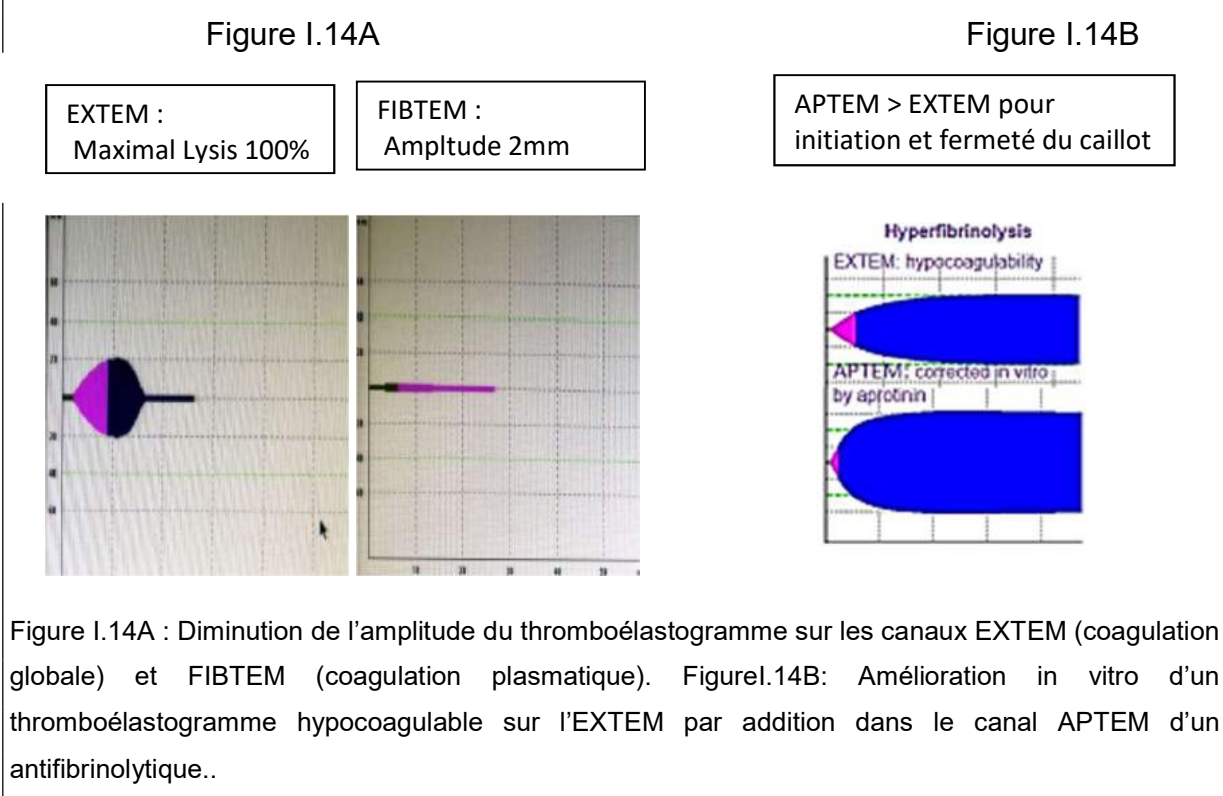
Les méthodes de dosage quantitatives de ce marqueur font appel à la méthode ELISA (solid phase enzyme-linked immunosorbent assay) traditionnelle ou à l'immuno-turbidimétrie dans lequel deux anticorps monoclonaux anti-D-Dimères sont fixés sur des microsphères de latex. En présence de D-Dimères, il y a agglutination des microparticules, ce qui induit une augmentation de la turbidité du mélange réactionnel, mesurée sur la gamme des analyseurs STAÒ (Diagnostica Stago). Le résultat est donné en mg/L ou en µg/mL. Les performances de ce test STA-Liatest D-Di (sensibilité, valeur prédictive négative) sont comparables à celles de la méthode ELISA traditionnelle.

I.IV.2 Les complexes plasmine-antiplasmine PAP résultent de l'inhibition de la plasmine générée par son inhibiteur : l'alpha2 antiplasmine qui établit une liaison covalente au niveau des trois sites de liaison à la lysine (figure I.10). Ils sont dosés par une technique ELISA : Les complexes sont piégés par un anticorps de capture qui les fixe à la matière plastique d'une microplaque, puis ils sont révélés par un autre anticorps couplé à un révélateur coloré. Cette technique relativement coûteuse et assez longue à mettre en œuvre est réservée à la recherche. Les complexes PAP sont un reflet fiable de la génération de plasmine sous réserve de la disponibilité de l'alpha2-antiplasmine d'origine hépatique. L'élévation des complexes PAP traduit l'existence d'un processus fibrinolytique, qu'il soit primitif après action du le venin de serpent par exemple ou secondaire à une activation de la coagulation. Leur taux est faible pendant la grossesse normale du fait de l'inhibition en amont par le PAI-2 placentaire [40]. Il s'élève physiologiquement dans les 30 minutes après l'accouchement du fait de la phase de fibrinolyse réactionnelle adaptée qui suit la coagulation dans le lit placentaire [43]. Dans le contexte du trauma où il existe une association entre phénotype fibrinolytique et mortalité, ont été définies respectivement l'hyperfibrinolyse occulte par un taux de PAP supérieur à 1500 ng/mL et l'hyperfibrinolyse ouverte par un taux supérieur à 2500 ng/mL [41].

I.IV.3 La thromboélastométrie est une alternative aux examens de laboratoire pour apprécier l'hyperfibrinolyse [42]. Elle consiste à observer la formation du caillot de fibrine et sa lyse après avoir mis en présence du sang total de la patiente les réactifs suivants : [facteur tissulaire et calcium] pour le test EXTEM de coagulation globale ; [facteur tissulaire, calcium et cytochalasine, inhibiteur des plaquettes] pour le

test FIBTEM de coagulation plasmatique et fibrinogène et facteur tissulaire, calcium et acide tranéxamique pour le test APTEM de détection de la fibrinolyse.

Figure I.14: Les deux méthodes diagnostiques de l'hyperfibrinolyse par thromboélastométrie [42].



Le processus fibrinolytique est détecté par la réduction de l'amplitude maximale de fermeté du caillot au-delà de 30 et 60 minutes (Lys30, Lys60, Maximal Lysis) (Figure I.14A) ou par l'amélioration observée sur le délai d'initiation et l'amplitude de fermeté du caillot par l'adjonction de TA dans la cupule du test APTEM comparé au test EXTEM (figure I.14B) [4]. L'hyperfibrinolyse in vivo est difficile à détecter par thromboélastométrie car la fibrinogénolyse associée à l'hyperfibrinolyse gomme les paramètres d'amplitude de fermeté du caillot.

Cependant la génération de plasmine peut être stimulée par l'ajout de t-PA à concentration fixe ou croissante dans les cupules pour évaluer le potentiel du plasma du patient en plasminogène et fibrine native et estimer son contenu éventuel en antifibrinolytique. C'est alors l'équivalent d'une technique ex-vivo.

I.IV.4 Le test de mesure simultané du potentiel de génération de thrombine-plasmine en un puits (SGTPA).

En effet, la mesure de la plasmine générée *in vivo* n'est pas possible du fait de sa durée de vie instantanée et de son inhibition immédiate par l' α 2-antiplasmine. La fibrinolyse peut être évaluée par la mesure *ex-vivo* en laboratoire du « potentiel de génération de plasmine » calculé en ajoutant du t-PA à concentration croissante au plasma du patient. Cette mesure peut être faite isolément ou conjuguée à la mesure du potentiel de génération de thrombine. [43-44]. Van Geffen *et al* ont établi un nouvel essai d'hémostase NHA qui mesure simultanément la génération de thrombine et plasmine (SGTPA) [43-44]. Le potentiel de génération de plasmine au cours du test SGTPA n'est pas la mesure de la quantité de plasmine produite. SGTPA mesure le potentiel de génération en termes d'équilibre de profibrinolytiques (plasminogène et fibrine native) et antifibrinolytiques (α 2antiplasmine et TAFI et éventuellement acide tranéxamique) dans le plasma de la patiente à un temps donné. SGTPA n'étudie que la génération de plasmine liée à la fibrine native [43]. Il est extrêmement intéressant de constater que ces paramètres ne sont pas neutralisés par l'inhibition du facteur XIII et que l'ajout de protéine C activé induit une réduction de 70% de l'amplitude du pic de thrombine suivie d'une réduction du temps de lyse de la fibrine de 60% et du pic de plasmine [45]. Les séquences d'évolution des paramètres de SGTPA peuvent être évalués au regard de la littérature et du profil des déficits constitutionnels [44].

Cette mesure simultanée permet une analyse répétée au fil de l'hémorragie et de l'observation de ces deux potentiels et de l'interaction entre les deux enzymes-clefs de l'hémostase. En effet comme décrit précédemment, la thrombine influence la génération de la plasmine par plusieurs voies :

- Elle génère la fibrine native par la lyse du fibrinogène et dévoile les sites lysine de celle-ci qui permettront la formation du complexe ternaire et l'activation du plasminogène : effet profibrinolytique.
- Elle active le facteur XIII en facteur XIIIa. Celui-ci induit une résistance de à l'action lytique de la plasmine sur la fibrine en stabilisant celle-ci : effet antifibrinolytique.
- Elle active le TAFI qui masque les sites lysine de la fibrine native et surtout de la fibrine en cours de lyse : effet antifibrinolytique.

- Elle active la protéine C en présence de thrombomoduline et la protéine C activée à forte concentration inhibe le PAI-1 et donc désinhibe le t-PA : effet profibrinolytique [45]

La plasmine influence la génération de thrombine

- En désinhibant l'activation du complément par sa voie classique (inhibition de l'inhibiteur de la C1estérase) donc du facteur XII et de la voie intrinsèque de la coagulation plasmatique : effet favorisant.
- Mais protéolysant les facteurs VIIIa et Va : effet bloquant.

Du fait du caractère innovant de ce test et des modifications de la coagulation et de la fibrinolyse induite par la grossesse, une partie du projet d'étude vise à établir les valeurs de références de ce test pour le postpartum non hémorragique.

Message

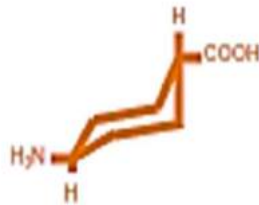
Physiologiquement la fibrinolyse suit donc la coagulation et ces deux processus se modulent l'un l'autre. La mesure de la fibrinolyse repose sur l'observation de la lyse du caillot en thromboélastométrie et sur la mesure des produits générés par la lyse de la fibrine, les D-dimères et par l'inhibition de la plasmine, les complexes PAP. Le test simultané des potentiels de génération de thrombine et plasmine en un puits permet d'observer au fil de l'hémorragie les modifications de ces deux enzymes clés et de leurs équilibres relatifs.

I.V L'acide tranéxamique

I.V.1 La molécule

L'acide tranéxamique (TA) est le seul agent médicamenteux antifibrinolytique actuellement disponible. L'aprotinine, antifibrinolytique puissant d'origine bovine, a été retiré du marché du fait d'un excès de complications rénales en chirurgie cardiaque. TA est dérivé de l'acide epsilon aminocaproïque et il est 100 fois plus puissant que cette molécule originelle (Figure I.15) [46-48].

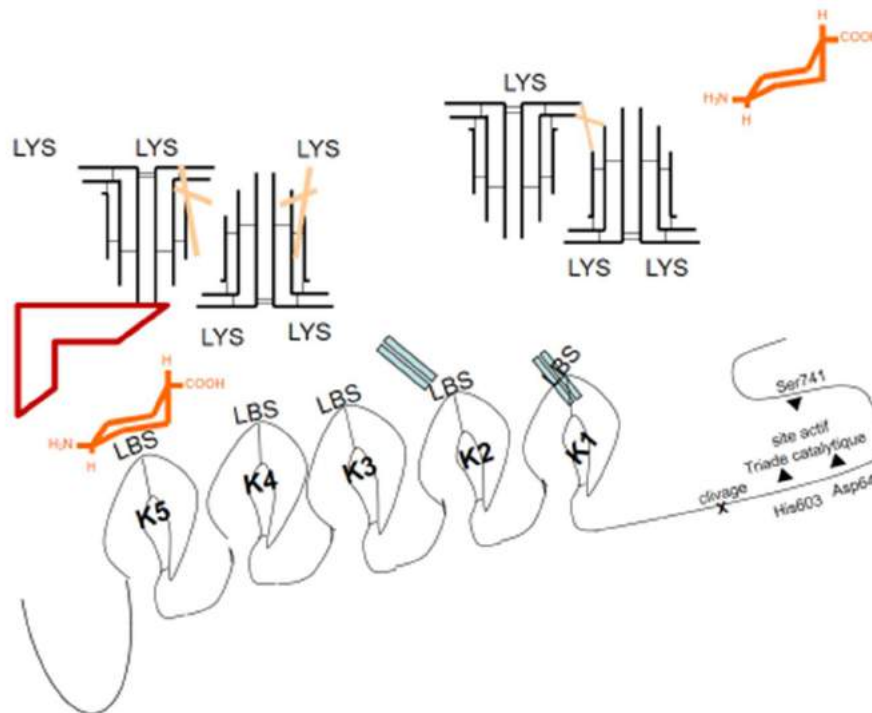
Figure I.15 : L'acide tranéxamique



TA bloque de façon réversible un des sites de liaison LBS du plasminogène (kringle 5) à la chaîne lourde de la fibrine. Il prévient la fibrinolyse en inhibant la génération de la plasmine : le plasminogène ne peut se lier au fibrinogène et à la fibrine en complexe ternaire avec le t-PA et la plasmine ne peut pas être générée (Figure I.16).

TA existe sous deux formes : injectable ou orale en ampoules ou comprimés de 500 mg [48]. L'acide tranéxamique est stable à température ambiante et son prix est compatible avec son usage étendu à travers le monde.

Figure I.16 : L'acide tranéxamique inhibe de façon réversible la génération de la plasmine.



K : kringle = boucle du plasminogène, LYS : lysine, LBS site de liaison à la lysine.

Ses indications en prise orale portent sur la prévention et le traitement des saignements induits par les troubles de l'hémostase constitutionnels, des ménorragies et des hémorragies digestives, ORL ou urinaires. Les indications de sa forme injectable portent sur les hémorragies cérébrales, digestives, traumatiques, gynéco-urinaires, obstétricales et de lachirurgie majeure. Il réduit également l'activation du complément en bloquant l'inhibition de l'inhibiteur de la C1esterase par la plasmine. Cette propriété justifie son indication dans la prévention des crises d'œdème angioneurotique.

Dans les fibrinolyse accompagnant les hémorragies majeures, la posologie recommandée est de 1 g par injection intraveineuse lente (= 1 mL/minute) toutes les 6 à 8 heures, équivalent à 15 mg/kg de poids corporel [48].

TA a démontré son efficacité clinique en chirurgie hémorragique majeure et chez le polytraumatisé [46-47,49-55].

Au cours de la chirurgie hémorragique (chirurgie orthopédique et chirurgie cardiovasculaire adulte ou pédiatrique avec ou sans CEC), TA a réduit le saignement et le besoin transfusionnel ainsi que la fréquence des reprises chirurgicales [50-52]. La dose conseillée en chirurgie cardiovasculaire adulte avec CEC était de 4 grammes

suivie d'une perfusion continue de 1 gramme par heure soit 30 mg/kg puis 16 mg/ kg en perfusion continue. En revanche, au cours des hémorragies digestives, TA n'a pas démontré d'impact sur la mortalité à 5 jours (222/5956 (4%) vs 226/5981 (4%) ; [RR] 0,99, IC95% 0,82 à 1,18). Il induisait même un sur-risque de thrombose veineuse (TA : 48/5952 (0,8%) vs placebo 26/5977 (0,4%) ; RR 1,85; IC95% 1,15 à 2,98) [53]. Au cours des hémorragies intracrâniennes traumatiques, TA n'avait pas d'impact sur le statut fonctionnel à 90 jours [[RR] 0,88, IC95% 0,76 à 1,03] ni sur la mortalité à 90 jours [250/1161 (22%) vs 249/1164 (21%) ; [RR] 0,92, IC95% 0,77 à 1,10] bien que les décès à 7 jours aient été plus rares dans le groupe TA (101 (9%)) que dans le groupe placebo (123 (11%)) [54].

Dans une étude internationale randomisée double aveugle versus placebo chez 20211 polytraumatisés, une dose unique de 1 gramme de TA administrée réduisait de 15% la mortalité due à l'hémorragie et de 9% la mortalité globale sans excès de risque de thrombose, de convulsions ou d'insuffisance rénale [49]. Dans le trauma, un créneau optimal de trois heures après le traumatisme était observé pour l'administration de TA. Au-delà des trois heures, les effets bénéfiques de TA disparaissaient. Plusieurs explications ont été avancées sur l'origine de cette perte d'efficacité [56] : 1/ TA aurait une action différenciée en inhibant la génération de plasmine induite par la sécrétion du t-PA très précoce dans la coagulopathie traumatique mais de manière retardée pourrait stimuler la forme induite par l'u-PA 2/ TA agirait sur le même site que l'alpha2-antiplasmine et être à l'origine d'une compétitivité selon l'évolution de leurs concentrations respectives [56].

Message :

L'acide tranéxamique est un médicament essentiel dans le patient blood management. Il est facile à conserver et son prix est minime. Il est efficace et sûr dans le domaine de la chirurgie majeure et du trauma pour prévenir l'hémorragie massive et réduire la morbidité et la mortalité. Les effets secondaires mineurs sont les nausées-vomissements, il n'est pas associé à un excès de risque de thrombose et une forte dose est associée à un sur-risque de convulsions en chirurgie cardiaque adulte

I.V.2 Efficacité clinique dans le domaine obstétrical

L'acide tranéxamique a fait l'objet de nombreux travaux afin d'évaluer son efficacité et sa sécurité pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du postpartum.

I.V.2.1 Prévention de l'HPP :

Deux méta-analyses sur une série de 8 et 10 études ont porté sur le traitement prophylactique chez 2416 patientes non-hémorragiques [57-58]. L'administration de 1g de TA avant une césarienne programmée réduisait le saignement péri-opératoire (-177,9 mL, IC 95% : -189.51 à -166.35) sans réduire le besoin transfusionnel, sauf chez les patientes présentant une anémie du prépartum [57-58]. Cependant les études incluses en 2015 présentaient des biais méthodologiques et des échantillons trop faibles [58]. Récemment, deux études randomisées contrôlées double aveugle versus placebo ont confirmé les études précédentes [59-60]. Chez des patientes accouchant par voie basse sans facteur de risque et sans hémorragie (n=3891), l'administration prophylactique de TA 1g ne réduisait pas l'incidence de l'HPP ≥ 500 mL ni le besoin transfusionnel mais limitait l'incidence de l'HPP de plus de 500 mL strictement ou de l'HPP si elle était évaluée par l'obstétricien (7.8% vs. 10.4%; RR 0,74; IC95 0,61 to 0,91; p=0.004) ou de l'HPP qui nécessitait l'administration additionnelle d'utérotoniques (7.2% vs. 9.7%; RR, 0,75; IC95, 0,61 to 0,92; P=0.006) [59]. En tant que traitement préventif chez des patientes accouchant par césarienne sans facteur de risque et sans hémorragie (n=4153), l'administration prophylactique de TA 1g réduisait l'incidence de l'HPP de plus de 1000 mL calculée à partir de la chute de l'hémoglobine (26.7% vs 31.6% (RR 0.84; IC 95 0.75 to 0.94; p= 0.003), mais ne réduisait pas le volume de saignement mesuré ni le besoin transfusionnel [60]. Les effets secondaires mineurs (nausées vomissements et troubles de la vision des couleurs) étaient notés. Bien que 59% des patientes aient bénéficié d'une thromboprophylaxie, un excès non significatif de thromboses tardives de la veine ovarienne était observé à J 42 dans le groupe traité (8 = 0.4% vs 2 = 0.1% (RR 4,01 IC95% 0,85 à 18,92 p= 0.08) [60]. Ces résultats mitigés sont en cours d'analyse par la Haute Autorité de Santé qui devrait autoriser sans recommander cette utilisation prophylactique de TA au moment de la délivrance par césarienne programmée. Afin de cibler au mieux l'utilisation prophylactique de TA et d'identifier les populations les plus à risque, deux essais sont actuellement menés : 1/ l'essai WOMAN 2 porte sur 10 000 parturientes présentant une anémie modérée à sévère : < 10 g/dL qui recevront

TA 1g ou placebo 15min après AVB et clampage cordon ; le critère principal de jugement sera l'incidence de l'HPP et les critères secondaires, l'anémie J1 et la fatigue J42 [61]. 2/ l'essai TRAAPrevia inclura 1380 patientes bénéficiant d'une césarienne indiquée pour placenta praevia. Les patientes recevront TA 1g ou placebo 15 minutes après délivrance ; le critère principal de jugement sera l'incidence de l'HPP calculée à partir de la chute de l'hémoglobine et le besoin transfusionnel [62].

I.V.2.2 Traitement de l'HPP

L'étude de l'impact de l'administration de TA pour le traitement d'une hémorragie du postpartum avérée est plus difficile. L'essai WOMAN est une étude multicentrique internationale double aveugle versus placebo [63]. TA était administré à la dose unique uniforme de 1g chez des parturientes présentant une hémorragie après un accouchement par voie basse ou par césarienne si l'anesthésiste-réanimateur considérait que l'anti-fibrinolyse n'était pas obligatoire. L'étude a randomisé 20060 patientes dont 10051 dans le groupe TA. La majorité des inclusions a été faite dans les pays à faible niveau de ressources avec un fort taux de mortalité maternelle. Le nombre de sujets à étudier, initialement évalué à 15000 patientes, a été augmenté en cours d'étude de 5000 patientes.

Le critère principal de jugement était le taux de mortalité globale et/ou d'hystérectomies. Il n'a pas été démontré d'effet de TA sur la mortalité globale ((n= 534 (5,3%) vs n=546 (5,5%) RR : 0,97 [0,87 to 1,09]). Cependant l'administration de TA réduisait significativement la mortalité maternelle due au saignement ((n= 155 (1,5% vs n=191 (1,9%) RR : 0,81 [0,65 to 1,00]), en particulier si TA était administré entre la première et la troisième heure après le début de l'HPP ((n= 89 (1,2% vs n=127 (1,7%) RR : 0,69 [0,52 to 0,91]) (Figure I.17). L'administration de TA réduisait également le nombre de laparotomies de recours pour hémostase ((n= 82 (0,8% vs n=127(1,3%) RR : 0,64 [0,49 to 0,85] p=0,002) (Figure I.18) [63].

Des questions restaient cependant en suspens après l'essai WOMAN. En particulier, aucune explication n'était apportée à l'absence de réduction de la mortalité globale, du nombre d'hystérectomies d'hémostase précoces et des besoins transfusionnels. Il en était de même pour le créneau précoce d'administration comme observé chez le traumatisé grave.

Figure I.17 : Essai international WOMAN : Réduction de la mortalité due à l'hémorragie sans influence du mode d'accouchement ni de la cause de l'HPP si TA est administré entre la première et la troisième heure après le début de l'HPP [63].

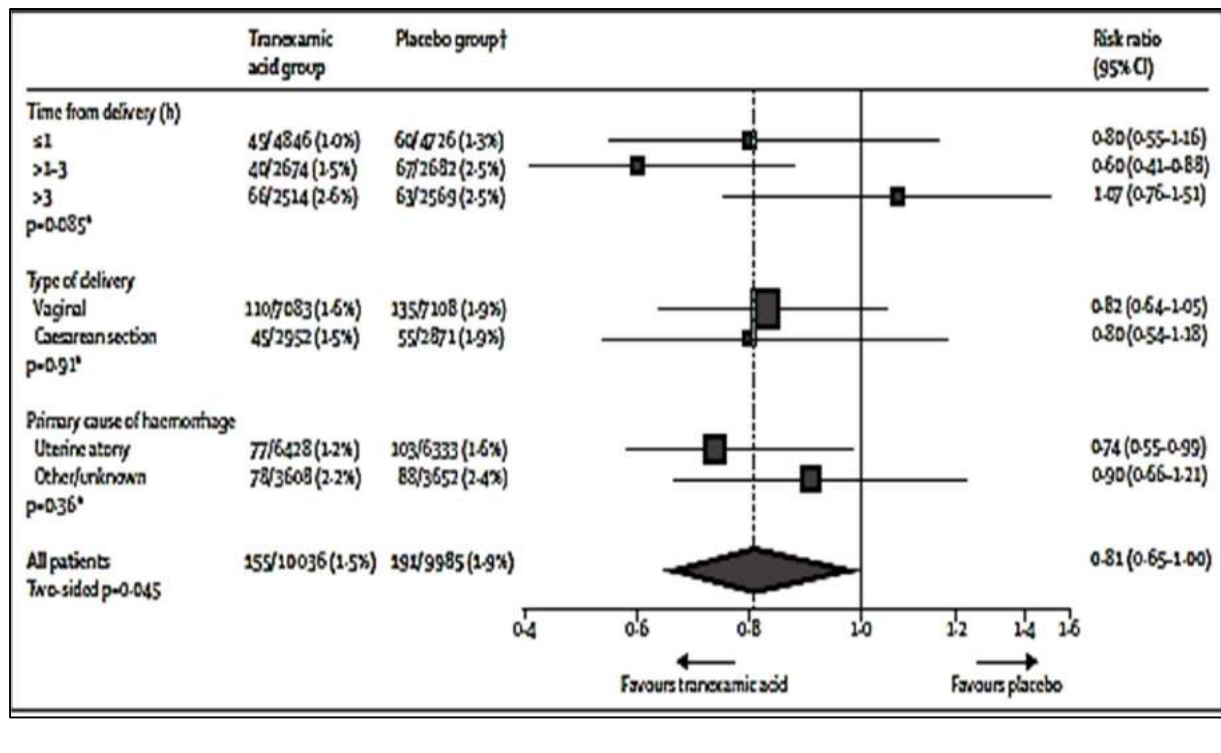
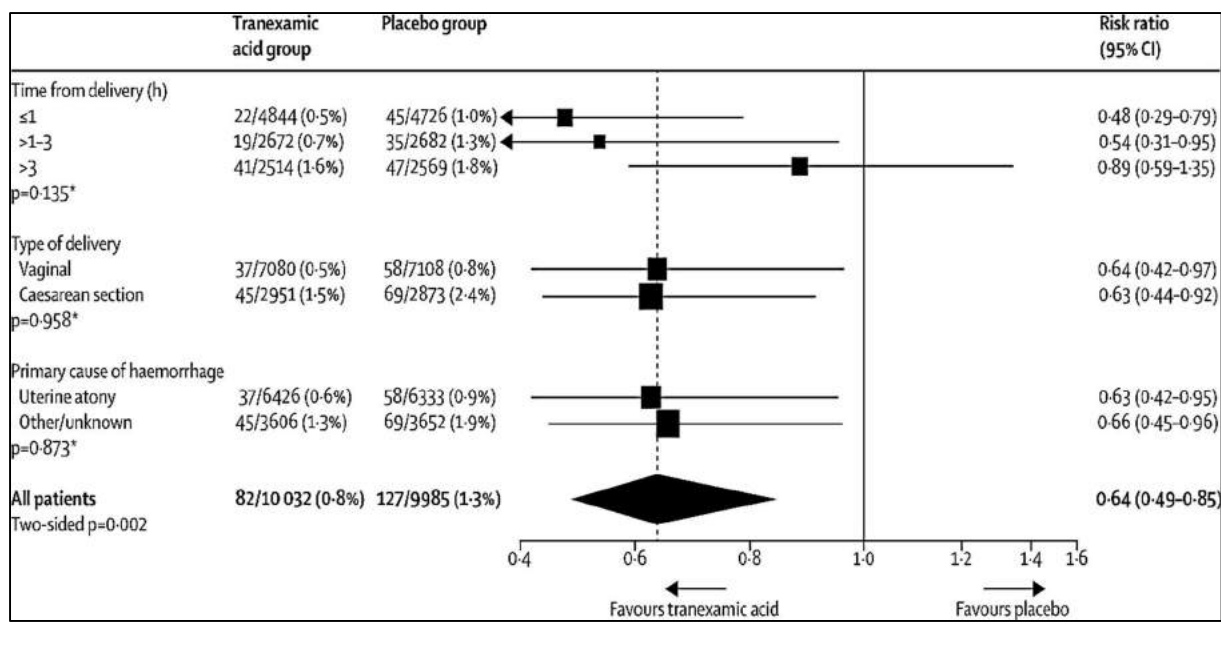
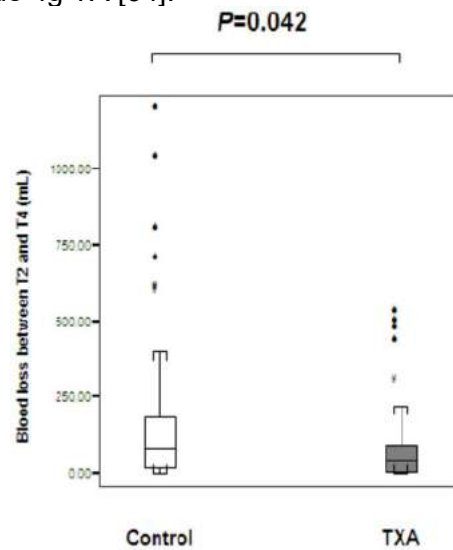


Figure I.18 : Résultats de l'essai international WOMAN : réduction du nombre de laparotomies d'hémostase, si TA est administré avant la troisième heure après le début de l'HPP et quels que soient le mode d'accouchement et la cause de l'HPP [63]



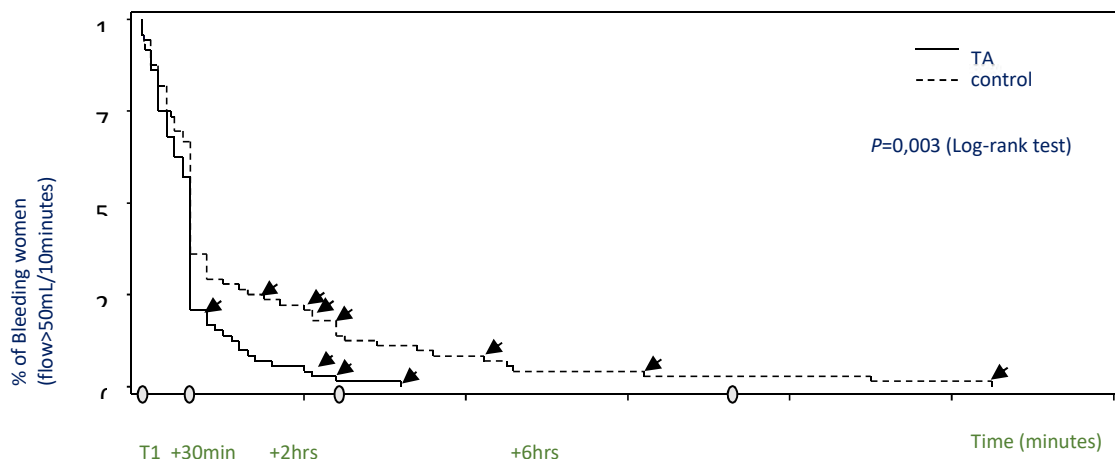
Nous avons mené précédemment l'essai randomisé ouvert EXADELI (n=144) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'injection dès le début de l'HPP de 4 grammes de TA en une heure poursuivie d'1gramme par heure pendant 6 heures [64]. Ce protocole réduisait le volume du saignement total et additionnel, la durée du saignement, le besoin transfusionnel et l'évolution vers la sévérité marquée par un critère composite de transfusion et/ou séjour en soins intensifs et/ou défaillance d'organes.

Figure I.19 : Résultats de l'essai EXADELI : réduction du saignement additionnel après administration d'une forte dose de 4g TA [64].



Saignement additionnel après administration de TA ou control médiane et interquartile

Figure I.20 : Réduction de la durée de l'HPP après administration d'une forte dose de TA [64].



Courbe d'arrêt du saignement dans le groupe TA trait plein et le groupe control trait pointillé. Flèches noires : gestes hémostatiques invasifs (embolisation, ligatures vasculaires, hystérectomie)

Il était intéressant de noter que, dans le groupe contrôle qui ne recevait aucun traitement procoagulant, 79% des HPP s'arrêtaient avant la 30^{ème} minute grâce au seul traitement utérotonique mais que TA bloquait l'évolution vers la sévérité des HPP qui persistaient au-delà de cette 30^{ème} minute et comportaient une composante de coagulopathie (Figure I.19, Figure I.20) [64].

Message

L'essai WOMAN apportait une preuve scientifique à partir d'un recrutement de 20060 parturientes de l'efficacité de 1g de TA intraveineux, s'il est administré avant la troisième heure, pour réduire la mortalité due à l'HPP et le nombre de laparotomies de sauvetage, dans un contexte de pays à faible ressources économiques et de santé. L'essai EXADELI avait montré qu'une forte dose réduisait le volume et la durée de l'HPP ainsi que le besoin transfusionnel et l'évolution vers une situation clinique de morbidité maternelle sévère.

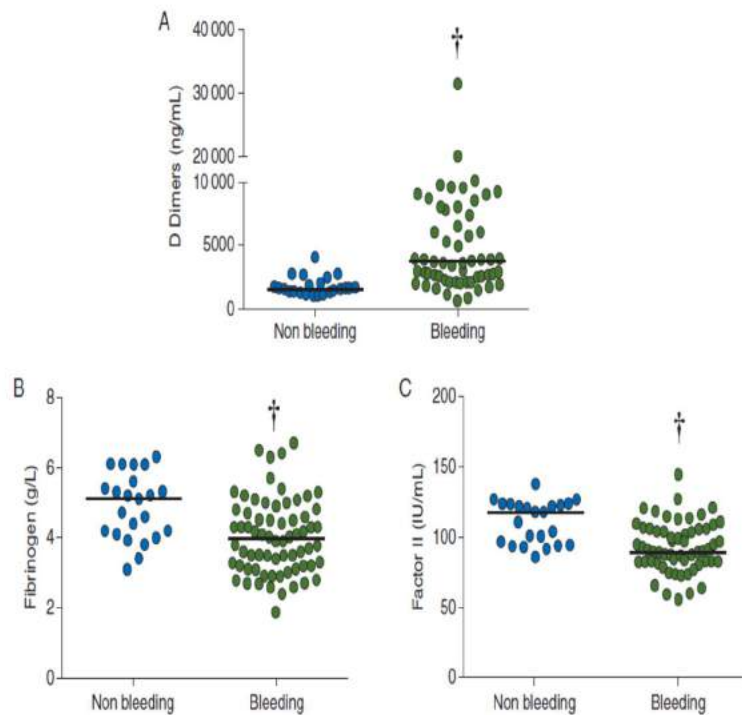
I.V.3 Impact de TA sur les marqueurs biologiques de la fibrinolyse

Ces 2 études cliniques ont été associées à des analyses biologiques.

Au cours de l'essai EXADELI, l'hyperfibrinolyse biologique était identifiée dès le début de l'HPP par l'élévation du taux des D-dimères (3720 [IC95% 2468 à 8493] µg/mL) dans le groupe hémorragique non traité (n=72) comparé à celui du groupe non-hémorragique (1586 [IC95% 1300 à 2006] µg/mL) (n=23) (Tableau I.2 ; Figure I.21) [24,64].

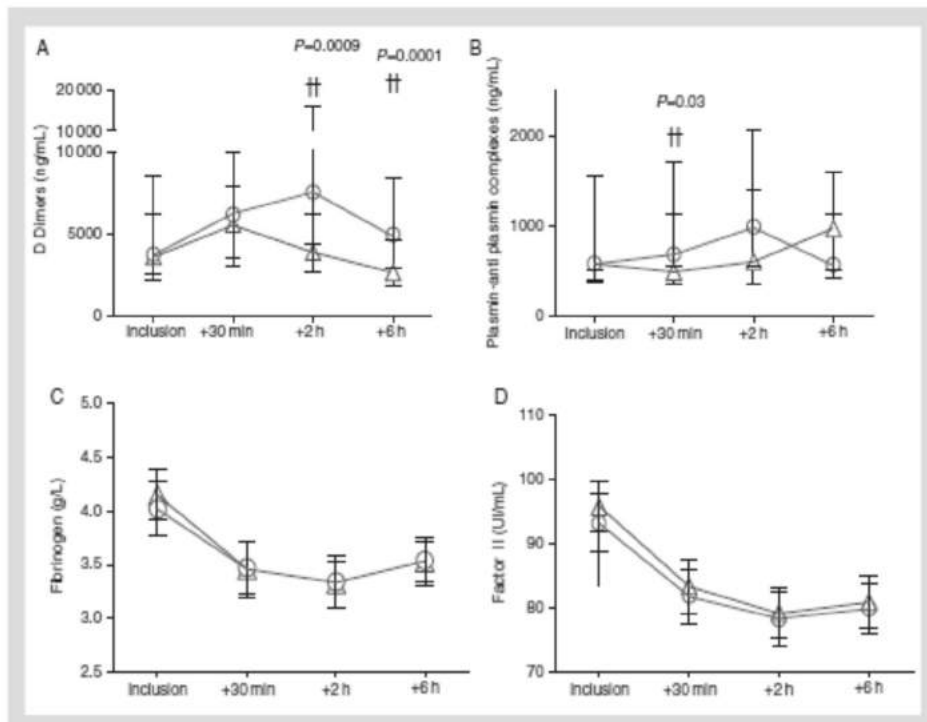
Cette élévation des D-dimères était inhibée par TA dès la 30^{ème} minute et la dose de 2g. Cette inhibition persistait jusqu'à la deuxième heure. Les profils évolutifs du facteur II et du fibrinogène n'étaient pas affectés par TA (Tableau I.2 ; Figure I.22) [24].

Figure I.21 : Fibrinogénolyse et hyperfibrinolyse précoce associée à l'HPP [24]



Augmentation des D-dimères et diminution du fibrinogène et du facteur II à la phase précoce de l'HPP. $\forall p < 0,001$

Figure I.22 : Inhibition de la fibrinolyse (Ddimères et complexes plasmin-antiplasmine) sans interférence avec la fibrinogénolyse (fibrinogène et facteur II) [24].



Trois études ancillaires de l'essai WOMAN ont été menées au sein d'un centre nigérian disposant de matériel d'hémostase délocalisée (n=167) [25,65-66]. La coagulopathie était définie par la thromboélastométrie : amplitude à 5 minutes du test de coagulation globale EXTEM < 40 mm. Elle était identifiée chez 49 (34%) des HPP. L'hyperfibrinolyse était définie par une lyse maximale > 15%. Elle était détectée chez 35 (23%) des HPP [25]. Dans cette population de patientes présentant une HPP, 83 recevaient en aveugle 1g TA et 84 un placebo [65]. La concentration moyenne des D-dimères après l'injection n'était pas différente dans le groupe traité comparée au groupe placebo (p=0,09) (Tableau I.2). La réduction de l'élévation des D-dimères dans le groupe traité était de 2,16 mg/L (-2,16 [IC95% -4,31 à 0,00] p=0,05). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la lyse maximale (12.3% (18.4) et 10.7% (12.6), respectivement ; p=0,52). Il n'était pas noté de différence significative sur l'évolution du fibrinogène ((8.8 (6.1) g/L dans le groupe TA versus 8.8 (6.5) g/L dans le groupe placebo (-0.03 [-2.2, 2.1] p=0.98), y compris après ajustement sur la valeur initiale (-1.1 [-2.3, 0.2] p=0.08)) [68]. Il n'était pas observé de différence entre les groupes sur la fonction plaquettaire ou la génération de thrombine [65].

Tableau I.2 : D-dimères au cours du postpartum (méthode de dosage, unités, population). [24-25]

Auteur	Méthode de dosage Unités	Population	n=	DDi Postpartum immédiat	DDi Postpartum 30min	DDi Postpartum 2h	DDi Postpartum 6h
Ducloy <i>et al</i> 2016 [24]	STA-LiaTest µg / ml,	Accouchement voie basse non hémorragique	23	1586 [1300–2006]		2649 [2267–4375]	
		Hémorragie postpartum placebo	72	3730 [2468–8493]	6158 [3600– 10000]	7495 [4400– 15772]	4936 [2905–8278]
		Hémorragie postpartum TA 4g	72	3645 [2222–6223]	5556 [3087–7598]	3888 [2751–6123]	2687 [1768–4502]
WOMAN ETAC 2019 [25,65]	Innovance mg/L	Hémorragie postpartum placebo	59	9.5 (7.7) 6.8 (3.4, 15.2)			
		Hémorragie postpartum TA 1g	60	7.7 (8.6) 4.3 (1.5, 11.1)			

Ddi : D-dimères, TA : acide tranéxamique

Concernant les complexes plasmin-antiplasmin (PAP), peu d'études ont été menées dans le contexte obstétrical. Hayashi *et al* ont recueilli les valeurs de référence chez les femmes (n=21) présentant une grossesse normale avant une césarienne programmée ainsi qu'à J1 et J10 après celle-ci (Tableau I.3) [40]. Les valeurs avant accouchement et à J1 après césarienne étaient significativement plus faibles que celle du postpartum tardif ($p < 0,01$ and $p < 0,05$ respectivement [40]). Les patientes prééclampsiques (n=18) montraient des taux de PAP plus élevés avant et après césarienne comparés à la grossesse normale [40]. L'étude EXADELI fournit une étude longitudinale des PAP au cours de l'hémorragie du postpartum après accouchement par voie basse (Tableau I.3) [24]. Au cours de l'HPP non traitée (n=72), les PAP restent élevés du début de l'HPP à +30 minutes, +120 minutes et +360 minutes ($p=0.84$). Dans le groupe traité par acide tranéxamique à dose forte (n=72), le taux initial de PAP au début de l'hémorragie était réduit à la 30^{ème} minute ($p=0,03$) pour rejoindre les valeurs du groupe non traité à +120 minutes et + 360 minutes [24].

Tableau I.3 : PAP au cours de la grossesse et du postpartum (méthode de dosage, unités, population). [26-27,43]

Auteur Année	Méthode de dosage	Population	n =	PAP grossesse	PAP Postpartum immédiat	PAP postpartum 30 min	PAP Postpartum 2heures	PAP Postpartum J1	PAP Postpartum J42
Hayashi <i>et al</i> 2003 [40]	ELISA ng/mL	Grossesse normale	21	0.69 (0,37) [0.3–1.70]				0.79 (0,46) [0.4–1.95]	1.09 (0.45) [0.4–2.07]
Ducloy <i>et al</i> 2016 [24]	ELISA µg/mL	Postpartum hémorragique	72		571 [376–1461]	674 [548–1640]	983 [546–1787]		
		Postpartum hémorragique traité TA	72		579 [398–1015]	486 [340–1116]	599 [347–1354]		

Ddi : D-dimères, TA : acide tranéxamique

Le test innovant de mesure de la génération de plasmine permet de mesurer directement le potentiel fibrinolytique et le pouvoir inhibiteur de cette fibrinolyse physiologique ou thérapeutique disponible dans le plasma de la patiente. Il n'avait pas été étudié jusque récemment dans le contexte obstétrical alors qu'il permet de mieux comprendre la cinétique et le mécanisme de la fibrinolyse et de sa pathologie. Dans

l'étude de Miztsa *et al*, l'impact de TA sur la génération de plasmine (PG) mesurée ex-vivo a été décrite auprès de 3 groupes de 10 patientes ayant reçu les doses de 5, 10 et 15 mg/kg de TA après la délivrance d'une césarienne programmée non hémorragique [67]. PG était réduite et retardée in vitro par l'addition de TA. Pour toutes les doses de TA injectées, le temps du pic mesuré ex-vivo était allongé jusqu'à la troisième heure après injection ; le pic, la vélocité et le potentiel total de PG étaient réduits jusqu'à la 24^{ème} heure après l'injection de façon significative et corrélée à la concentration de TA [67]. Ce test PG était désormais validé et peut être considéré comme un marqueur pertinent de l'impact pharmacodynamique de TA dans le contexte de la grossesse et de l'accouchement normal [67].

Message

L'effet antifibrinolytique biologique de TA peut être observé dans le contexte obstétrical par l'inhibition de l'élévation des D-dimères et des complexes PAP qui accompagne l'HPP. Le test de génération de plasmine apparaît comme un marqueur pertinent de l'impact pharmacodynamique de TA.

I.V.4 Sécurité de TA en obstétrique.

I.V.4.1 Des effets secondaires mineurs sont décrits en rapport avec l'injection intraveineuse de TA. L'incidence de nausées-vomissements est plus importante dans le groupe TA comparé au groupe placebo [59-60,64]. Les troubles de la vision des couleurs ou un flou visuel ont été également décrits après l'injection [64]. Ces deux effets secondaires sont transitoires et leur intensité reste faible à modérée [59-60,64].

I.V.4.2 Les effets secondaires graves redoutés sont les convulsions et les thromboses.

Convulsions :

Les fortes doses de TA ont été associées à un risque accru de convulsions en chirurgie cardiovasculaire mais pas en obstétrique [51-52,68]. Lecker *et al* ont montré que TA est un inhibiteur compétitif par analogie structurelle des récepteurs de la glycine et du flux tonique de glycine. Cette inhibition compétitive induit une hyperexcitabilité et provoque des convulsions qui sont stoppées par les anesthésiques généraux comme le propofol ou les anesthésiques volatiles [68]. Une injection accidentelle de TA dans le LCR peut provoquer un état de mal convulsif mortel [69].

Thromboembolie

Dans l'ensemble de la littérature obstétricale et non obstétricale, il n'a pas été observé de risque accru de thrombose qu'elle soit veineuse ou artérielle après surveillance clinique à J1 pour l'essai WOMAN ou à J42 pour les essais EXADELI et TRAAP [61,65-66]. L'étude TRAAP2 a décelé, par une surveillance de 3 mois après la césarienne, une série de 8 thromboses veineuses ovariennes (0,4%) dans le groupe TA comparée à 2 événements (0,1%) dans le groupe placebo [60]. Ce signal conduit les auteurs à préconiser une surveillance prolongée de ce risque [70]. Ce risque entre en ligne de compte dans le débat en cours sur l'administration systématique de TA prophylactique à toutes les parturientes et/ou avant toutes les césariennes [71-72].

Insuffisance rénale

Une alerte a porté sur une augmentation d'incidence d'insuffisance rénale sévère du postpartum par nécrose corticale chez les patientes prééclampsiques. [73-74]. Cette augmentation du taux d'insuffisances rénales n'avait pas été observée dans les études EXADELI utilisant des fortes doses de TA, ni au cours des larges essais randomisés WOMAN et TRAAP [59-60,64-65]. Un suivi par un registre national des insuffisances rénales du postpartum a été mis en place [75]. Ce registre a inclus 105 patientes entre 2011 et 2015 présentant les pathologies initiales suivantes : 40 prééclampsies, 20 HPP dont la majorité avec un trait prééclampsique, 14 microangiopathies thrombotiques non placentaires (10 syndromes hémolytiques et urémiques atypiques et 4 purpuras thrombotiques thrombocytopéniques), 7 stéatoses hépatiques aiguës gravidiques, 2 embolies amniotiques, 4 sepsis, une néphropathie à IgA révélée en postpartum. Les grossesses gémellaires et les enfants de faible poids y étaient surreprésentés [75]. Toutes ces pathologies émaillant la grossesse sont très sévères et engagent le pronostic vital avec un risque de mortalité qui, il y a 20 ans, pouvait dépasser les 80%. Parmi ces 105 insuffisances rénales non résolutes après l'accouchement, 13 avaient développé une nécrose corticale de pronostic défavorable dont 8 persistaient à distance. Dans ce sous-groupe d'insuffisances rénales devenues chroniques, TA avait été administré à plus forte dose (4g vs 1g) et l'exposition au produit avait été prolongée par l'utilisation d'une perfusion continue [75].

L'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament a donc préconisé de limiter la dose totale employée à 2 grammes et une restriction d'emploi a été préconisée chez les patientes présentant une microangiopathie thrombotique de la grossesse, ie une

prééclampsie sévère avec HELLP syndrome de type III. Cependant cette restriction de dose limitait la marge d'action des anesthésistes-réanimateurs en cas de fibrinolyse et d'hémorragie massive et elle pouvait également évoluer grâce à la connaissance précise de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de TA en contexte obstétrical non hémorragique ou hémorragique. Des travaux scientifiques étaient donc nécessaires pour donner des arguments objectifs aux recommandations d'utilisation de ce médicament essentiel.

Message

TA est associé à une fréquence significativement plus élevée d'effets secondaires mineurs et transitoires d'intensité faible à modérée comme les nausées-vomissements, le flou visuel et le trouble de la vision des couleurs. Aucun excès de risque de convulsions ou de thromboses n'a pas été détecté en obstétrique. Des cas de thromboses veineuses ovariennes tardives ont été signalés après administration prophylactique en césarienne. Des cas de nécrose corticale avec insuffisance rénale chronique ont été signalés après administration de fortes doses de TA dans un contexte de prééclampsie, d'excès de génération de thrombine et d'hémolyse.

I.V.5 Etat de nos connaissances en matière de pharmacocinétique et pharmacodynamique de TA.

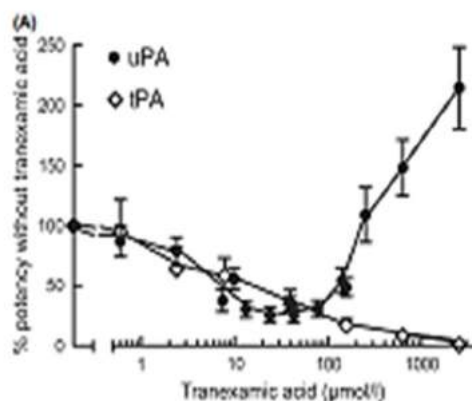
TA est en effet un médicament de conservation simple, facile d'emploi, peu cher avec un rapport coût-efficacité et un rapport bénéfice risque très en faveur, ce qui en fait pour la World Health Organisation un médicament essentiel [76]. Cependant les premières études pharmacocinétiques datent de 1974 à 1984 et portent sur des volontaires sains sans hémorragie [77-82]. TA est dérivé de l'acide alpha-aminocaproïque et il est 10 fois plus puissant [78]. Après perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales de TA sont obtenues rapidement et diminuent de manière multi-exponentielle. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 3 % aux niveaux plasmatiques thérapeutiques et semble résulter entièrement de sa liaison au plasminogène. TA ne se lie pas à l'albumine sérique. Le volume de distribution initial est évalué entre 9 et 12 litres. TA traverse le placenta. Après une

injection intraveineuse de 10 mg/kg à 12 femmes enceintes, la concentration de TA dans le sérum variait de 10 à 53 µg/mL alors que celle du sang du cordon ombilical variait de 4 à 31 µg/mL. TA diffuse rapidement dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. La concentration de TA dans un certain nombre d'autres tissus représente une fraction de la concentration observée dans le sang (lait maternel, un centième ; liquide céphalorachidien, un dixième ; humeur aqueuse, un dixième). TA a été détecté dans le sperme où il inhibe l'activité fibrinolytique mais n'a aucune répercussion sur la migration du sperme. TA est excrété principalement dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion urinaire par filtration glomérulaire est la voie d'élimination principale. La clairance rénale est équivalente à la clairance plasmatique (110 à 116 mL/min). L'excrétion de TA est d'environ 90 % dans les 24 premières heures qui suivent l'administration intraveineuse de 10 mg/kg poids corporel. La demi-vie d'élimination de TA est approximativement de 3 heures [49,77-82].

Des études plus récentes s'étaient intéressées aux concentrations obtenues in vivo et à leurs effets anti ou pro-fibrinolytiques selon le moment d'administration. Pour Kolev *et al*, il existe bien un créneau temporel optimal pour administrer TA et des effets gradués selon le type d'activateur du plasminogène qui génère la plasmine [30]. Une pré-incubation in vitro de la plasmine avec TA montrait une diminution sigmoïdale de la concentration apparente de plasmine compatible avec une réaction simple plasmine-TA (constante de dissociation 45µM) [30]. A des concentrations inférieures à 10 µM, il n'y avait pas d'interférence avec la digestion de la fibrine ni d'influence sur l'activation du plasminogène par les deux activateurs du plasminogène t-PA ou u-PA en l'absence de fibrine [30]. Les auteurs suggéraient que l'effet de TA au-delà d'une concentration minimale portait sur la dissociation du plasminogène de la surface de la fibrine native grâce à une saturation du LBS à haute affinité. Au-delà d'une concentration de 10 µg/mL, TA était capable d'inhiber 80% de la fibrinolyse dans des études expérimentales [29,82]. Une concentration de 16 µg/mL réduisait de 50% l'activation plaquettaire induite par la plasmine sur un plasma riche en plaquettes [83]. La cible semblait différente en chirurgie cardiaque, dirigée vers la recherche d'une concentration sanguine de 126 à 252 µg/ml capable d'inhiber le facteur XII et la génération de thrombine par la voie intrinsèque [28,30,84-85]. Pour Grassyn Delyle *et al*, en chirurgie cardiaque adulte (n=61), les concentrations obtenues avec une faible dose (10mg/kg suivie d'une perfusion de 1mg/kg/h pendant l'intervention et 1mg/kg dans la CEC) étaient de 28 à 55 µg/mL alors que les concentrations obtenues avec

une forte dose (30mg/kg suivie d'une perfusion de 16mg/kg/h pendant l'intervention et 2mg/kg dans la CEC) étaient de 114 à 209 $\mu\text{g/mL}$ [85]. Pour Faraoni *et al*, l'impact de TA est mesuré par l'inhibition de la fibrinolyse induite par adjonction de t-PA au réactif de thromboélastométrie et une concentration de 10 à 16 $\mu\text{g/mL}$ semble inhiber in vitro 80% de la fibrinolyse induite par le t-PA [86]. En orthopédie pour limiter le saignement de l'arthoplastie de hanche, une dose de 1g suivie d'une perfusion continue de 1g en 8 heures maintient pendant 3 h le taux cible de 10 $\mu\text{g/mL}$ fixé à partir des études in vitro [87]. Cependant au-delà de la concentration de 200 $\mu\text{g/mL}$, et cliniquement au-delà de la troisième heure dans le trauma et au cours de l'HPP, un effet paradoxal profibrinolytique semble apparaître [30,49,63]. Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que la génération de plasmine médiée par l'u-PA, indépendante de la fibrine native, apparaît tardivement et qu'elle n'est pas inhibée par TA [30,88].

Figure I.23 : Inhibition de la fibrinolyse par TA selon la concentration de TA et le type d'activateur du plasminogène t-PA ou u-PA d'après Silva et Kolev *et al*. [30,88]. Mise en évidence d'un effet paradoxal profibrinolytique fibrine-indépendant au-delà de 100 $\mu\text{mol/L}$.



t-PA activateur tissulaire du plasminogène, u-PA urokinase-like activateur du plasminogène

Enfin Godier *et al* proposent des hypothèses sur les interactions coagulation-fibrinolyse et sur la place de TA dans ces interactions [89]. En effet l'addition in vitro de t-PA au sang total induit une fibrinogénolyse et une baisse du facteur VIII associée à la fibrinolyse et à la diminution de l'amplitude de fermeté du caillot. TA protégerait partiellement contre cette fibrinogénolyse [89].

Les premières études PK-PD tenant compte du contexte hémorragique ont été faites chez le porc [90-91]. TA réduisait l'élévation des D-dimères induites par une plaie de

rate sans pourtant montrer d'impact sur la survie ni sur le saignement, que ce soit dans le groupe où la volémie était corrigée par des macromolécules ou dans celui où elle était corrigée par le plasma. La clairance de TA diminuait avec l'hypovolémie de 115 ± 4 vs 70 ± 7 mL/min. Le pourcentage de TA perdu dans l'hémorragie était de 25% [91]. Cependant le porc n'était pas considéré comme un bon modèle.

Aucune des études pharmacodynamiques n'a actuellement établi de lien simultané entre l'impact biologique d'inhibition de la fibrinolyse et l'impact clinique d'arrêt du saignement. Dans leur profil pharmacocinétique en chirurgie cardiaque pédiatrique avec CEC, Getler *et al* recommandaient une cible de 20µg/mL alors que Goobie *et al* visaient un objectif de 16 µg/mL [92-93]. La projection pharmacocinétique en orthopédie fixait une cible de concentration minimale à 10 mg/L estimée selon les études *in vitro* et sur volontaires sains [79,87]. Au cours de l'arthoplastie de hanche, il n'était pas retrouvé de corrélation entre le saignement (calculé à partir de la covariable poids et de la chute de l'hémoglobine) et le temps de maintien de cette concentration cible [87]. En particulier, il n'était pas observé de corrélation entre le pic de concentration de TA et le saignement. Les auteurs s'interrogeaient sur le lien avec la covariable poids établie dans les modèles pharmacocinétiques préalables [87]. Dans le trauma sévère, une estimation récente du schéma thérapeutique à partir d'un modèle PK souligne que la perte de TA dans le sang épanché doit être prise en compte et que la dose doit être renouvelée [94].

Enfin expérimentalement, un pic concentration plasmatique de TA était associée à un pic de concentration dans le liquide céphalorachidien. Le pic dans le LCR était retardé par rapport au pic de concentration sanguine et concomitant de la convulsion chez un patient [68]. Ce pic de concentration était capable d'inhiber de façon compétitive les récepteurs glycine et d'être à l'origine des convulsions observées après chirurgie cardiovasculaire [68].

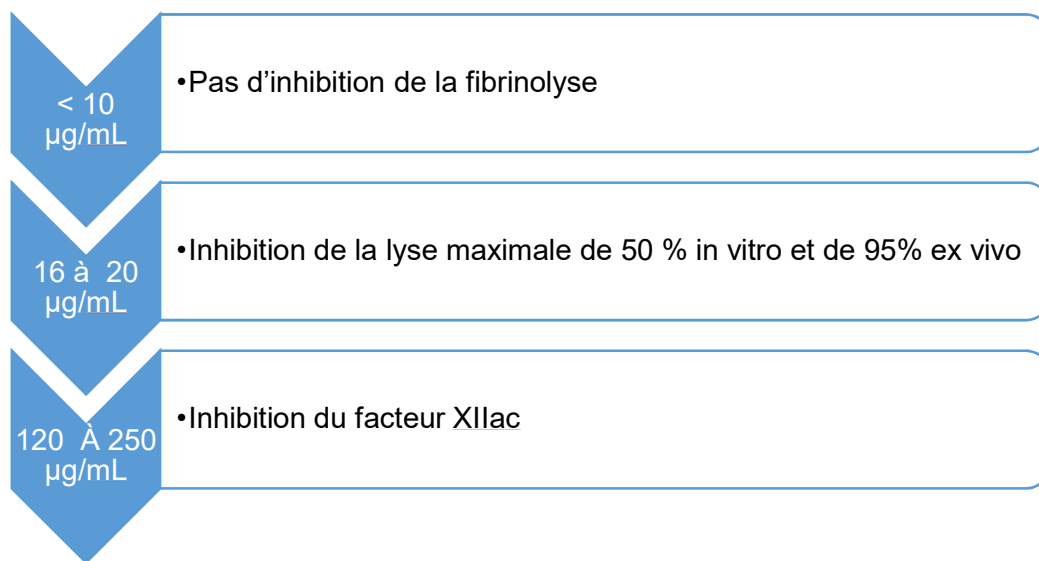
Dans le contexte obstétrical, une étude récente et deux publications de la même équipe portaient sur une série de 30 patientes délivrées par césarienne programmée à l'issue d'une grossesse normale [95-96]. Ces patientes étaient réparties en trois groupes et recevaient après clampage du cordon 5, 10 ou 15 mg/kg de TA avec un maximum de 1000mg dans un but de prévention de l'HPP. Les auteurs établissaient un modèle bicompartimental à simple élimination de premier ordre dont les paramètres étaient les suivants : clairance : 9,4 L/hr (27.7%), volume du compartiment central :

10,1 L (47,4%), clairance inter-compartiments : 22,4 L/hr (66.7%), volume du compartiment périphérique : 14,0 L (13.1%), erreur additive : 1,4 mg/L. La cible pharmacodynamique était définie par la lyse maximale (ML) observée ex-vivo après addition de tPA et du plasma de la patiente. La relation entre la concentration de TA dans le plasma et la lyse maximale suivait un modèle Emax selon une courbe sigmoïde partant d'une lyse initiale de 97%, une inhibition maximale de 89%, IC50 à 6,0 mg/L (65.3%), un hill factor à 8,5 (86.3%), et une erreur additive à 7,3%. Les simulations démontraient qu'une dose de 500 mg et 650 mg de TA maintenaient la cible thérapeutique de 10 µg/mL choisie pendant 30 minutes et 1 heure respectivement chez 90% des patientes [95]. De ces données, les auteurs ont extrait le profil pharmacodynamique ciblé sur le maintien d'une concentration plasmatique en TA de plus de 10 µg/mL et d'une réduction de la lyse maximale induite par tPA à moins de 17%. Le profil de sécurité était défini par la surveillance de la génération de thrombine et des D-dimères comme marqueur d'un éventuel risque thrombotique et par les concentrations de TA dans le lait maternel. Les résultats étaient décrits comme suit: 1/ Il n'avait pas de thrombose veineuse chez les 30 patientes. 2/ Les concentrations de TA augmentaient proportionnellement à la dose. 3/ La dose moyenne injectée dans le groupe 5mg/kg étaient de 448 +/- 87 mg. 4/ Les objectifs-cibles étaient atteints et maintenus après l'administration des trois doses de TA à la première heure. Les saignements médians des trois cohortes étaient de 750 [600 à 2000] mL, 750 [518 à 1000] mL et 700 [400 à 800] mL respectivement dans les trois groupes de doses. La chute de l'hémoglobine a été respectivement de 2.8%, 2.6%, and 3.9%. Une patiente avait reçu une transfusion érythrocytaire du fait d'un placenta praevia et une patiente avait reçu un utérotonique de deuxième ligne pour saignement excessif. 5/ la concentration observée dans le lait maternel était inférieure à 1% des concentrations plasmatiques. Les auteurs concluaient que la dose de 600mg est la dose optimale pour prévenir l'HPP [96].

Picetti *et al* avait suggéré à partir de l'analyse de la littérature et de l'essai WOMAN qu'une concentration cible de 10 à 15 mg/L était suffisante pour inhiber la fibrinolyse cliniquement et biologiquement et qu'une concentration moindre de 5 mg/L l'inhibait partiellement [97]. Cette équipe soulignait que les décès observés dans l'étude WOMAN étaient le plus souvent dus à des facteurs contextuels : accouchement à domicile, patientes anémiées, isolées ou auprès de professionnels n'ayant pas d'habilitation à faire des injections intraveineuses ni accès aux produits sanguins [98],

Un protocole d'étude PK de TA a été publié par l'équipe du centre épidémiologique de Londres à l'origine de l'essai WOMAN [98]. Il portera sur l'analyse PK-PD et la sécurité et l'efficacité de TA administrée par voie IV (1g), IM (1g) ou orale (4g) chez des patientes bénéficiant d'une césarienne programmée dans deux centres nigériens et ayant au moins un facteur de risque hémorragique [99-100].

Figure I.24 : Concentrations cibles pharmacodynamiques de TA [Silva, Kolev, Karski, Li, GD]



Message

TA est un médicament ancien issu de l'acide alpha-amino-caproïque. Les études pharmacocinétiques ont porté initialement sur des volontaires sains et les doses préconisées dans la littérature variaient de 10 à 100mg/kg pour des concentrations cibles allant de 10 à 252 µg/mL. Par voie intraveineuse, l'élimination urinaire est totale en 24 heures. Les premiers modèles PK-PD portaient sur l'orthopédie, la chirurgie cardiovasculaire avec CEC adulte et enfant et le trauma, et la césarienne non-hémorragique. Ils étaient bicompartimentaux à simple élimination de premier ordre. En expérimentation animale, le saignement doit être pris en compte pour 25% dans l'élimination à partir du compartiment central.

Conclusion de l'introduction et justification de l'étude TRACES :

TA est un médicament essentiel selon les termes de la World Health Organisation [76], peu cher et facile à conserver. TA est un des outils du « patient blood management » en obstétrique en association avec la prévention de l'anémie prépartum, les utérotoniques et l'épargne transfusionnelle. Son efficacité thérapeutique a été démontrée au cours d'un large essai randomisé double aveugle versus placebo dans les pays à faibles ressources. Une forte dose de TA réduit le saignement mais la dose optimale et le créneau d'administration idéal reste un sujet d'étude. La méta-analyse de ces deux essais dans la Cochrane database conduit à recommander sa prescription dans le traitement des HPP à la dose de 1g avant la troisième heure de saignement [76-101-102]. Pourtant cette dose uniforme et unique apparaît peu adaptée à la grande variabilité des phénotypes fibrinolytiques. Ceci justifie qu'une exploration pharmacocinétique et pharmacodynamique soit menée en se basant sur des critères clinico-biologiques au cours de l'HPP active.

L'essai TRACES est un essai dose-effet double-aveugle versus placebo qui évalue de façon concomitante l'impact de deux doses de TA (1g et 0,5g) sur le volume du saignement additionnel et total, le taux de morbidité maternelle (anémie, gestes invasifs, hystérectomie, allaitement, fatigue et ressenti psychologique, hospitalisation en réanimation) (critères cliniques définis par Meher *et al* [103]) et sur l'hyperfibrinolyse (mesurée *in vivo* par les D-dimères et les PAP et *ex-vivo* par le test simultané de génération de thrombine et plasmine en un puits) [107-108]. Les effets clinico-biologiques de TA sont analysés en lien avec l'évolution de ses concentrations plasmatiques, urinaires et utérines au cours de l'HPP active chez des parturientes nécessitant une césarienne [104-105].

Ce document présente l'essai TRACES et ses différentes étapes visant à établir le profil clinico-biologique des doses faibles et standard de TA afin d'ouvrir la voie à une modélisation PK-PD dans l'HPP active au cours de la césarienne.

L'étude TRACES étape par étape :

L'étude TRACES était une étude multicentrique française menée en plusieurs étapes de préparation, de conception, de validation technique (étude TRACES pilote), d'obtention des financements de 2013 à 2015, de recrutement de 2016 à 2019 et d'analyse de 2020 à 2022.

L'étude TRACES clinique était une étude multicentrique randomisée thérapeutique dose-effet double aveugle versus placebo mesurant l'impact de TA sur la réduction du saignement actif au cours des césariennes hémorragiques, pour un rapport bénéfice/risque optimal.

Une étude ancillaire pharmaco-biologique était conduite au sein de l'étude clinique. Son but était de comparer l'impact biologique de TA à faible dose (0,5g) et à dose standard (1g) par rapport au placebo et à un groupe de référence non hémorragique. Un second objectif était de mesurer les concentrations de TA au fil de l'HPP et de déterminer la dose optimale de TA capable d'inhiber la fibrinolyse mesurée biologiquement par la réduction du pic de D-Dimères, de PAP et de plasmine.

Matériel et Méthodes

Les conditions de conception du protocole TRACES, le déroulement de l'étude et la méthode ont été décrits en détail préalablement [104, 105].

L'essai TRACES a été approuvé par l'ANSM sous la référence 201500249926, la CNIL et le comité de protection des personnes Nord-Ouest (CPP 15/50 020216) en application de l'article L1121-4 du code de santé publique. TRACES a été enregistré dans Clinical Trials sous le numéro CT 02797119.

M.I.1 Objectifs :

Objectif primaire :

L'objectif primaire de l'étude était de mesurer l'efficacité de deux doses de TA (dose standard : 1g et dose faible : 0,5g), administrées au début d'une hémorragie active, comparées chacune au placebo sur le niveau de pertes sanguines survenant au cours d'une césarienne hémorragique.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact des deux doses de TA comparées au placebo sur :

- La morbidité maternelle : anémie et besoin transfusionnel immédiat et retardé, besoins en produits pro hémostatiques, procédures invasives chirurgicales incluant l'hystérectomie, longueur de la césarienne, pourcentage d'anesthésie générale, nombre de parturientes hospitalisées en réanimation, durée d'hospitalisation en réanimation et durée de séjour dans le service conventionnel d'obstétrique, taux de défaillance d'organes, taux d'allaitement maternel et sa durée et taux de décès maternels.
- L'incidence des effets secondaires potentiels de TA (connus pour de fortes doses ou craints) tels que flou visuel ou trouble de la vision des couleurs, vomissements et convulsions, thrombose veineuse ou insuffisance rénale.
- Le niveau d'inhibition de la fibrinolyse biologique mesurée par la réduction de l'augmentation des D-Dimères, des PAP et de la mesure directe de la génération de plasmine
- La distribution pharmacocinétique de TA dans le sang veineux maternel et dans le saignement utérin écoulé ainsi que dans les urines.

M.I.2 Population

Critères d'inclusion :

Les patientes éligibles étaient des patientes devant accoucher par césarienne qui présentaient un saignement de plus de 800mL dû à la chirurgie ou à l'atonie utérine. Le seuil de 800 mL était le seuil permettant de sélectionner les patientes présentant une hémorragie évoluant au-delà des 500 mL avant qu'elle ne devienne sévère de plus de 1000 mL [64].

Il a été également identifié un groupe de référence non-hémorragique visant à établir la norme postpartum du test innovant de mesure simultanée de la génération de thrombine et de plasmine en un puits chez des patientes césarisées avec un saignement de moins de 800mL.

Critères de non-inclusion :

Les patientes présentant une contre-indication à TA ou ayant reçu une dose prophylactique dans les 48 heures avant l'inclusion étaient exclues.

Critères d'exclusion :

Contre-indications RCP à l'administration de TA (48) :

- Hypersensibilité au produit ou à l'excipient,
- Antécédents de maladie thromboembolique artérielle ou veineuse,
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) excepté celle avec un profil fibrinolytique prédominant,
- Insuffisance rénale,
- Antécédent de convulsions,
- Injection intrathécale or intraventriculaire.

Contre-indications obstétricales à l'administration de TA :

- Hémorragie du prépartum nécessitant l'administration de TA avant la naissance de l'enfant,
- HELLP syndrome sévère (numération plaquettaire inférieure à 50 000/m³) ou une insuffisance rénale préalable à la césarienne (score RIFLE >2)
- Administration de TA dans les 48 heures avant l'inclusion
- Maladies hémorragiques constitutionnelles, essentiellement la maladie de Willebrand, ou administration d'Héparine de Bas Poids Moléculaire dans les 24 heures précédant l'inclusion,
- Personnes ayant participé à une étude sur l'efficacité d'un médicament expérimental dans les deux mois précédant la césarienne,
- Personnes incapables et spécialement protégées, tel que mentionné dans l'article L1121-5 à L1121-8

M.I.3 déroulement de l'étude

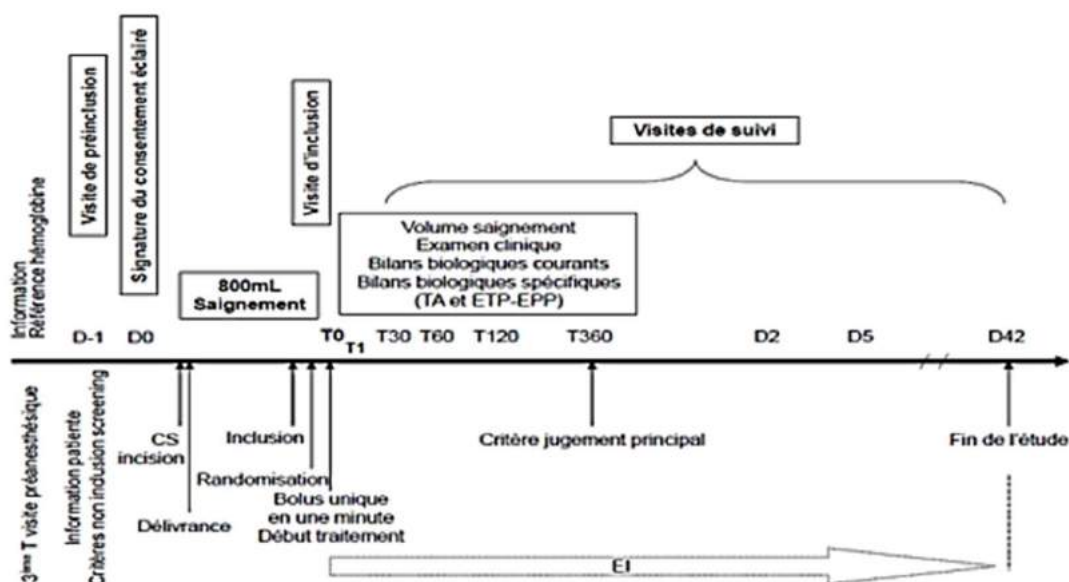
M.I.3.1 Information, consentement, randomisation et protocole expérimental :

La procédure d'information et de consentement concernait les patientes des groupes traités et du groupe de référence non-hémorragique. Une information de toutes les patientes dont l'accouchement était prévu par césarienne était réalisée en consultation préanesthésique. L'information détaillée était complétée en visite préopératoire et le consentement était recueilli pendant l'examen clinique précédant la césarienne.

Pour maintenir l'aveugle, les traitements étaient préparés par le service de recherche clinique de la pharmacie centrale du CHU de Lille. Chaque flacon était rempli d'un volume total de 10mL contenant la dose de TA (Exacyl® 0.5 g/5 mL, Sanofi-Aventis, France) inscrite sur la table de randomisation : dose standard = 1g/10 mL ou dose faible = 0.5g/10 mL ou placebo = 0g/10mL. L'étiquetage du flacon, des tubes de prélèvements et des aliquots fournissait le numéro d'inclusion par centre pour préserver l'aveugle pour le clinicien et les biologistes. La stabilité des lots, la fiabilité des concentrations et leur pureté ont été vérifiées en amont de l'essai TRACES et pour chaque série de flacons.

La surveillance et la réanimation hémodynamique de la patiente étaient assurées comme indiquées dans les RPC HPP CNGOF 2014 et dans le protocole [8,104]. Les données de surveillance et de prise en charge thérapeutique étaient collectées aux temps de mesure : oxygénation, réchauffement, deuxième voie veineuse, remplissage vasculaire par cristalloïdes en première intention. Le traitement par ocytocine était mis en place de façon prophylactique à une dose inférieure ou égale à 1 UI/min. Le traitement curatif d'une atonie par ocytocine 5 à 10 UI en IV lente (40 UI maximum) ou de prostaglandines (Sulprostone 500µg en une heure) était adapté au tonus utérin.

Figure M.1 : Déroulement de l'étude



CS césarienne, TA tranexamique acide, ETP-EPP : mesure simultanée des potentiels de génération de thrombine et de plasmine, T0 avant injection et T1 à la fin de l'injection, T30, T60, T120, T360 temps de recueil des données 30, 60, 120, et 360 minutes après injection, D2, D5, D42 temps de recueil des données 2, 5 et 42 jours après inclusion.

L'administration du produit à l'étude était déclenchée lorsque l'hémorragie dépassait 800mL. L'hémorragie per-césarienne entre dans les indications thérapeutiques RCP du produit « intervention chirurgicale gynécologique ou affection d'origine obstétricale » et le saignement peut être chirurgical ou dû à une atonie.

L'administration supplémentaire dite de recours de TA était prévue pour une hémorragie sévère de plus de 1500mL et selon les recommandations du collège national des gynécologues obstétriciens français en particulier après échecs successifs d'un traitement par ocytocine et sulprostone [8].

Le recueil répété des données (volume du saignement, données cliniques et données biologiques courantes et spécifiques) était effectué aux temps de mesure suivants : T0/T1 : avant inclusion et en fin d'injection et T30, T60, T120, T360, D2, D5 and D42 : respectivement 30, 60, 120, 360 minutes and 2^{ème}, 5^{ème} et 42^{ème} jour après l'inclusion. Les intervalles de marge pour les temps de prélèvements étaient définis dans le protocole. Un prélèvement supplémentaire était effectué à T15 et à T180 e et à T240, respectivement 15, 180 et 240 minutes après T0 pour certaines patientes dont l'évolution hémorragique nécessitait des bilans biologiques supplémentaires. L'heure précise de chaque prélèvement était notée de façon rigoureuse pour permettre la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique.

M.I.4 Critères de jugement cliniques

M.I.4.1 Critère principal de jugement : saignement additionnel

Le saignement additionnel après administration du traitement à l'étude était le critère principal de jugement [103]. Il était mesuré selon une procédure stricte dans tous les centres ayant participé à l'essai. Le recueil du saignement additionnel comportait 1/ le volume de l'aspiration dans le champ opératoire collecté dans le bocal d'aspiration ou le bac de recueil du cell-saver (équipement médical de recueil et de retraitement du sang épanché en peropératoire) 2/ le volume du saignement épanché par voie vaginale dans un sac sous-fessier 3/ la pesée des pertes sanguines dans les compresses et les champs opératoires corrigées d'un facteur 0,77 correspondant à la densité du sang coagulé. Une attention particulière était portée sur la séparation du liquide amniotique et des liquides de lavage dans un bac d'aspiration séparé. Le volume total du saignement épanché était exprimé en mL.

M.I.4 .2 Critères secondaires de jugement :

L'impact clinique des deux doses de TA sur le saignement était évalué en critère secondaire par l'impact des deux régimes de doses sur le besoin transfusionnel, sur le niveau d'anémie et de la chute de l'hémoglobine. Le besoin transfusionnel était apprécié par le volume de concentrés globulaires transfusés auquel était ajouté le volume de sang épanché retraité-retransfusé à partir du cell-saver,

L'impact sur la morbidité maternelle de chaque dose était comparé au placebo. Les paramètres mesurés étaient la fréquence des gestes invasifs obstétricaux (ballon de tamponnement intra-utérin, ligature étagées artérielles ou embolisation, hystérectomie) ; la durée de la césarienne et la fréquence de l'anesthésie générale (que le contexte d'HPP sévère conduit à privilégier).

Les paramètres cliniques de bien-être maternel et néonatal immédiat et à distance (J42) ont été recueillis selon les recommandations des groupes d'étude et de recherche [103]. Ils comportaient le pourcentage d'allaitement maternel, l'accès au peau-à-peau, la fatigue ressentie et l'angoisse ressentie par rapport à l'évènement hémorragique.

Les effets adverses graves et mineurs dus à l'HPP ou secondaires au traitement ont été suivis pendant la césarienne, au cours de la surveillance post-interventionnelle, en postpartum immédiat et tardif (J42). Une attention particulière était portée sur les reprises chirurgicales à visée d'hémostase, les nausées- vomissements et les troubles de la vision des couleurs, les thromboses et les convulsions ainsi que l'insuffisance rénale clinique (volume de la diurèse) et biologique (élévation de la créatininémie).

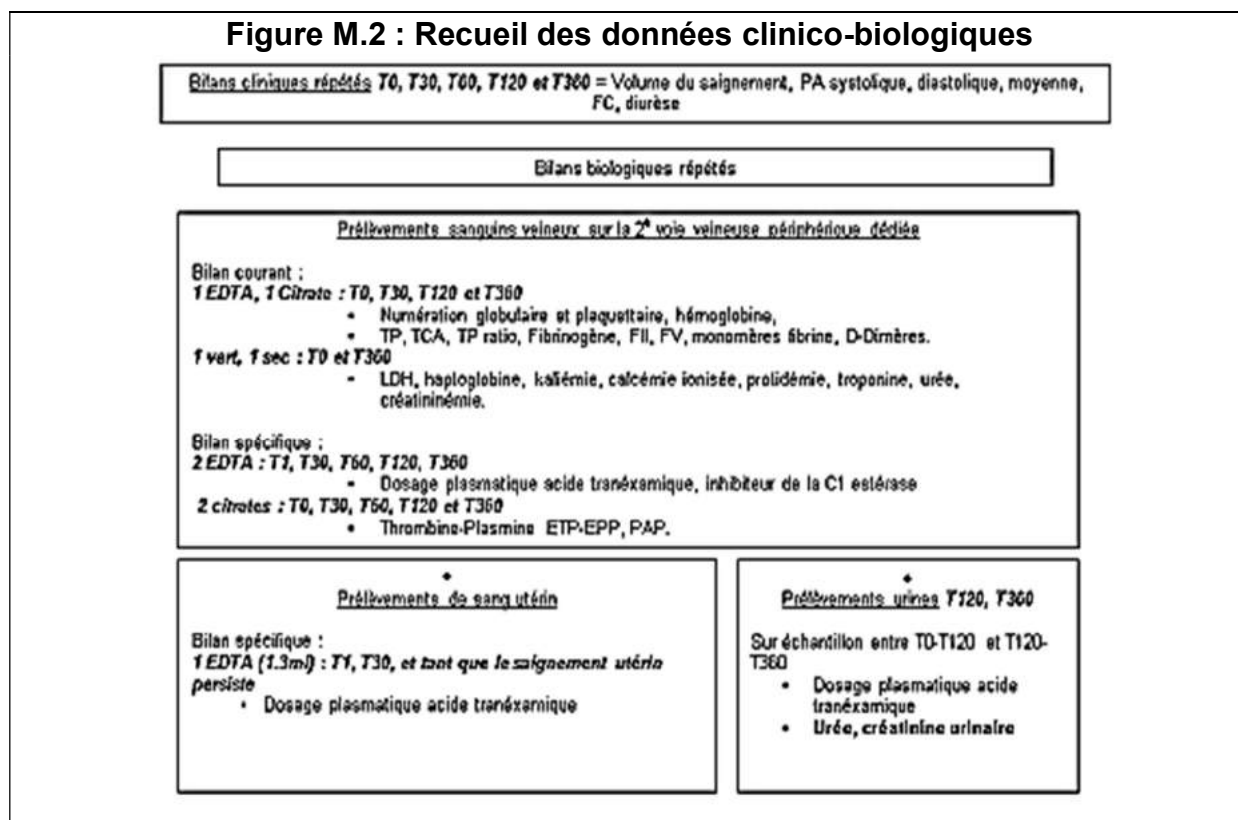
M.I.5 Méthodes de l'analyse biologique

M.I.5.1 La phase pré-analytique des prélèvements destinés aux bilans biologiques et pharmacologiques était encadrée de façon rigoureuse (tubes et circuit de distribution préparés à l'avance dans un délai court par pneumatique). Les prélèvements bénéficiaient d'un conditionnement dès réception : traitement immédiat de la biologie courante et, pour la biologie spécifique, congélation du plasma par le centre de biologie et pathologie (CBP) du CHU Lille selon les règles de l'art sur les collections biologiques après consentement informé de la patiente.

M.I.5.2 Paramètres biologiques, de cytologie et d'hémostase

Les prélèvements biologiques non spécifiques (numération globulaire et plaquettaire, bilan d'hémostase comprenant le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline Kaolin (Tck), le fibrinogène, les facteurs II et V, l'antithrombine, les monomères de fibrine et les D-dimères, ainsi que les paramètres de fonction rénale) ont été effectués dans chaque centre selon les règles de bonne pratique (Figure M.2). Les valeurs de référence ont été collectées.

Les mesures biologiques spécifiques centralisées au CBP comportaient le dosage des complexes Thrombine-Antithrombine (TAT, Enzygnost® TAT micro, Siemens, Marburg, Germany), les complexes Plasmine-Antiplasmine (PAP, Technozym® PAP complex ELISA kit, Technoclone, Vienna, Austria) ainsi que le test simultané de potentiel de génération de thrombine et plasmine en un puits adapté selon la méthode du Novel Hemostasis Assay de Van Geffen (Figure M.2) [43].



M.I.5.3 Le test de mesure simultané du potentiel de génération de thrombine-plasmine en un puits (SGTPA).

La mesure de la plasmine générée *in vivo* n'est pas possible du fait de sa durée de vie instantanée et de son inhibition immédiate par l' α 2-antiplasmine. La mesure de la génération de plasmine se fait *ex-vivo*. Après addition de tPA et d'un marqueur fluorescent, le potentiel de génération de plasmine présent dans le plasma de la patiente est identifié. Ce test innovant mis au point à partir de la méthode de Van Geffen a l'avantage de mesurer dans le même puits le potentiel de génération de thrombine et celui de la plasmine et donc l'interaction entre les deux enzymes-clefs de l'hémostase [43]. Le potentiel de génération de plasmine dépend des composants de la fibrinolyse restant disponibles dans le plasma de la patiente : plasminogène, fibrinogène et fibrine native ; l'inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine (TAFIa) et l' α 2-antiplasmine (AAP) (figure I.16).

SGTPA mesure le potentiel de génération de la thrombine par l'adjonction de facteur tissulaire ($2\mu\text{l} + \text{Ca}^{++} + \text{PL}$) au plasma ($80\mu\text{l} + 2\mu\text{l}$ kaolin) sur un substrat fluorogénique ($4\mu\text{l}$) de l'enzyme T et le potentiel de génération de plasmine par l'adjonction de t-PA au plasma ($100\mu\text{l} + \text{Ca}^{++}$) sur un deuxième substrat indépendant fluorogénique P ($2\mu\text{l}$) [43]. Chez 45 volontaires sains, le pic de génération de thrombine est initié en 6,6 minutes et il est maximal en 9 minutes, d'une amplitude de 234 nM et une AUC de 2308 nM.min. le pic de génération de plasmine est initié en 34 minutes (Fibrin Lysis Time) d'une amplitude de 26 nM et une AUC de 267 nM.min [43]. SGTPA est validé par les fragments 1+2 issu de la fibrinogénolyse (apparition en 9 minutes maximale en 15 minutes et consommation de 60% du facteur II) et par les complexes PAP issus de la fibrinolyse et de son inhibition (apparition en 10 minutes maximale en 30 minutes et consommation de 10-15% du plasminogène) [43].

Pour décrire l'activité protéolytique de la thrombine et de la plasmine, plusieurs paramètres sont définis et calculés automatiquement par une macro sur Microsoft Excel®. La figure M.3 illustre ces paramètres à partir d'un échantillon de plasma poolé. Quatre paramètres sont définis pour explorer TG:

1. Le temps de latence de la thrombine (min), *i.e.* l'intervalle de temps entre l'initiation de la réaction et le début de la génération de la thrombine
2. Le temps de pic de thrombine (min), *i.e.* l'intervalle de temps entre l'initiation de la réaction et le point pour lequel la génération de la thrombine atteint sa vitesse maximale

3. Le pic de thrombine (nM), correspond au point pour lequel la production de la thrombine atteint sa vélocité maximale
4. Aire sous la courbe (AUC) (nM.min), *i.e.* correspond à la surface du pic de thrombine et reflète le potentiel de génération de thrombine.

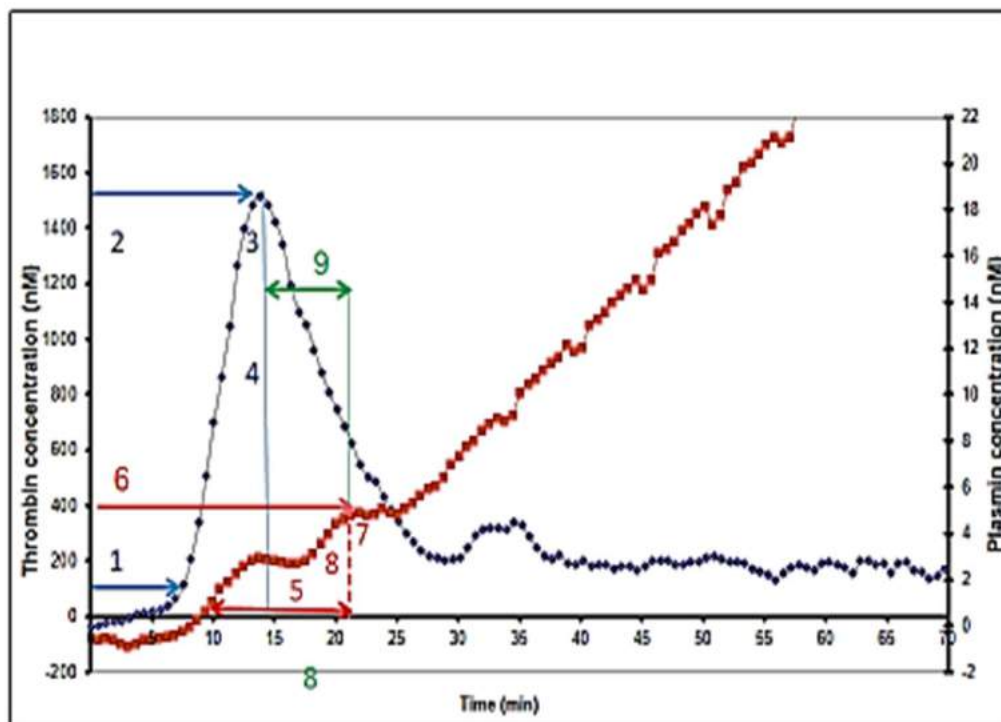
Quatre paramètres sont définis pour explorer PG:

5. Le temps de lyse de la fibrine (FLT) (min) : *i.e.* l'intervalle de temps entre le début et le pic de la génération de la plasmine
6. Le pic de plasmine (nM): correspond au point pour lequel la production de la plasmine atteint sa vélocité maximale.
7. L'aire sous la courbe (nM.min) *i.e.* correspond à la surface du pic de plasmine et reflète le potentiel de génération de plasmine.
8. Le temps de pic de plasmine (min), *i.e.* l'intervalle de temps entre l'initiation de la réaction et le point pour lequel la génération de la plasmine atteint sa vélocité maximale

Enfin

9. L'intervalle de temps entre les pics est interprété comme une interaction TG-PG

Figure M.3 : Paramètres de génération simultanée de thrombine et de plasmine en un puits [43]



1. Temps de latence de la thrombine, 2. Temps de pic de la thrombine, 3. Pic de thrombine, 4. AUC de thrombine, 5. Temps de lyse de la fibrine, 6. temps de pic de la plasmine, 7. pic de plasmine, 8. AUC plasmine, 9. Intervalle entre les temps de pic.

M.I.5.4 Concentration d'acide tranéxamique dans le plasma et les urines :

La méthode d'analyse de la concentration de TA était basée sur la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) avec des modifications mineures permettant de mesurer la concentration totale sur un plasma EDTA pour ce qui est du sang veineux et du saignement d'origine utérine mais aussi la concentration totale sur l'échantillon d'urines [106-108]. La méthode d'analyse a été publiée préalablement [107-108].

M.II Méthode statistique

L'analyse statistique a été réalisée de façon indépendante par le département de biostatistiques de l'université de Lille sous la responsabilité du Professeur Alain Duhamel. Les données ont été analysées grâce au logiciel SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) et tous les tests ont bilatéraux et faits selon un risque alpha de 0.05. Un plan d'analyse statistique a été écrit et finalisé. Les caractéristiques des valeurs initiales étaient décrites pour chaque groupe. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart-type en cas de distribution normale et en médiane et interquartile dans le cas contraire. La normalité des distributions était évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives étaient exprimées en fréquence et pourcentages.

M.II.1 Data-management

Le data-management a été effectué de façon indépendante en double saisie comportant une saisie informatique sur e-crf et un monitoring des données concomitant au monitoring réglementaire. Un comité indépendant de suivi du protocole s'est réuni tous les 6 mois pour surveiller les paramètres de sécurité et le recrutement.

M.II.2 Calcul du nombre de sujets à étudier

Le calcul du nombre de sujets à étudier était basé sur la différence de volume de saignement mesuré entre le groupe placebo et la faible dose, en tenant compte des résultats de l'étude EXADELI : réduction du saignement mesuré de 133+/- 252 mL (mean +/- standard déviation) dans le groupe placebo à 58 +/- 96 mL dans le bras traité. Avec une erreur de type I de 5% et une puissance de 80%, le nombre de sujets est calculé à 103 par groupe. Considérant un maximum de perdus de vue et données manquantes de 10%, 342 patients soit 114 par groupe étaient envisagés. [64,104].

L'arrêt de l'étude était prévu dans le protocole à l'issue du recrutement complet de l'étude ancillaire ou en cas de défaut de recrutement.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires de l'étude ancillaire pharmaco-biologique était réalisé à partir de la proportion de patientes dont la différence des D-dimères entre T30 et T120 est négative ou nulle : ce pourcentage recueilli dans l'étude EXADELI était de 30% dans le groupe contrôle non traité par TA et de 70% dans le groupe hémorragique traitée par une posologie de 4g de TA. Pour un risque alpha à 5% et un risque beta à 80%, et considérant un maximum de perdus de vue et données manquantes de 10%, le nombre de sujets à étudier pour le critère primaire de jugement de l'étude ancillaire (% de patientes dont la fibrinolyse est inhibée) était de 48 patientes pour les trois groupes hémorragiques soit 144 patientes [24,104-105].

M.II.3 Méthodes d'analyse statistique

Les analyses étaient faites en intention de traiter, y compris pour les patientes en déviation de protocole et pour celles ayant reçu une dose supplémentaire de TA en cas d'HPP sévère de plus de 1500mL.

Le recrutement est décrit dans un organigramme.

Pour l'objectif principal, le saignement additionnel après injection de TA était comparé entre les groupes traités et le placebo par une analyse de covariance ajustée sur la perte sanguine à l'inclusion et sur le centre [109-112]. Une analyse exploratoire était réalisée sur toutes les mesures du critère principal de jugement. Un modèle mixte linéaire était utilisé pour comparer l'évolution entre T0 et chaque temps de mesure et entre les temps de mesure entre eux du critère principal de jugement dans chaque groupe comparé au placebo [109-112]. En cas de distribution non-normale (excepté si la transformation logarithmique permet de normaliser les données), le volume de saignement relatif était calculé et comparé par un test de Mann-Whitney.

Pour les objectifs secondaires et les variables biologiques, les données ont été comparées entre chaque groupe expérimental et le groupe placebo par des tests bilatéraux de chi-2 ou de Fischer exact pour les variables qualitatives et de Student et de Mann-Whitney U-test pour les variables quantitatives. L'évolution entre T0 avant l'injection et chaque temps de mesure et entre chaque temps de mesure a été comparée entre les groupes expérimentaux et le groupe placebo grâce à un modèle mixte linéaire [110-113].

Pour chaque groupe expérimental vs le placebo, les différences des évolutions entre T0 et chaque temps de mesure et entre les temps de mesure ont été mesurées en valeur absolue et en pourcentage de la baseline. Ces différences au fil de l'hémorragie ont été comparées par un modèle mixte linéaire et la force de l'impact a été identifiée lorsque présent [109-111,114-116]. Plus en détail, le modèle était significatif si la différence des moyennes croisait le zéro pour les variables quantitatives et si elle croisait le 1 pour les variables qualitatives. L'effet était mesuré en comparant le pourcentage de différence d'évolution des variables entre les temps d'observation dans les deux groupes traités : faible dose et dose standard versus placebo. L'intensité de l'effet (différence d'évolution selon les temps d'observation entre les groupes et le placebo) était évaluée par le test de Cohen [116]. L'effet était faible entre 0 et 0,2 ; modéré entre 0,2 et 0,4 et fort au-delà [116]. L'incidence des effets indésirables liés au traitement était décrite de façon observationnelle.

Résultats

Les résultats sont présentés selon le plan suivant en lien avec le déroulement de l'étude TRACES :

- TRACES pilote était une étude préliminaire menée entre 2014 et 2015 dans le centre investigateur de Lille afin de valider les dosages biologiques innovants de mesure de la concentration de l'acide tranéxamique et de la mesure simultanée de la génération de thrombine et de plasmine en un puits (SGTPA).
- La modélisation pharmacocinétique préliminaire était élaborée à partir des données des patientes de TRACES pilote qui avaient reçu TA : 0,5 à 2 g.
- TRACES NH était conduite de 2015 à 2018 dans 4 centres et visait à établir les normes de la mesure simultanée de thrombine et de plasmine en un puits (SGTPA) dans la période du postpartum immédiat en dehors de tout contexte hémorragique.
- TRACES H clinique était conduite de 2015 à 2019 dans 8 centres et visait à établir l'impact de deux doses faible et standard de TA sur le saignement mesuré et sur la morbidité maternelle et à fournir des éléments concernant la sécurité de la molécule utilisée.
- TRACES H biologique était conduite de 2015 à 2019 et visait à fournir des données biologiques sur l'inhibition de la fibrinolyse et son rapport avec les concentrations de TA.
- TRACES H PK-PD est en cours au sein de l'équipe de recherche GRITA et se fixe comme objectif la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'acide tranéxamique dans le contexte de l'HPP en cours de césarienne.

R.I : Validation des techniques de mesure de concentration de TA et des biomarqueurs de la fibrinolyse

Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., et al. Therapeutic and pharmaco-biological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRAnexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2018 ;19,148. Doi: 10.1186/s13063-017-2420-7. [104]

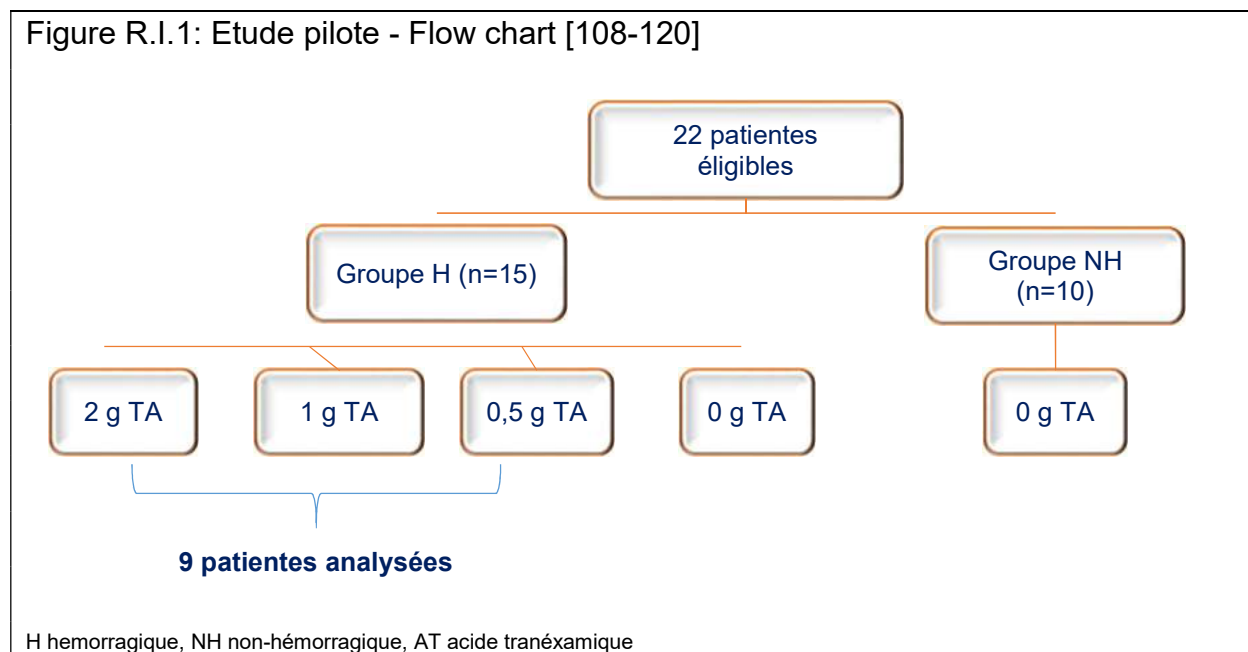
Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre E., Saidi, I., et al. TRAnexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 :19,149. Doi: 10.1186/s13063-017-2421-6 [105].

Résumé des résultats :

L'étude pilote monocentrique a été menée afin de valider les deux techniques biologiques innovantes de mesure de la concentration plasmatique de TA et de fibrinolyse (SGTPA).

Vingt-deux patientes ont été incluses : Dix patientes non hémorragiques et 15 patientes hémorragiques. Parmi ces 15 patientes hémorragiques, 11 avaient reçu de façon non aveugle une dose unique intraveineuse de TA de 0,5g ou 1g ou 2g.

Le flow chart de l'étude est présenté figure R.I.1.

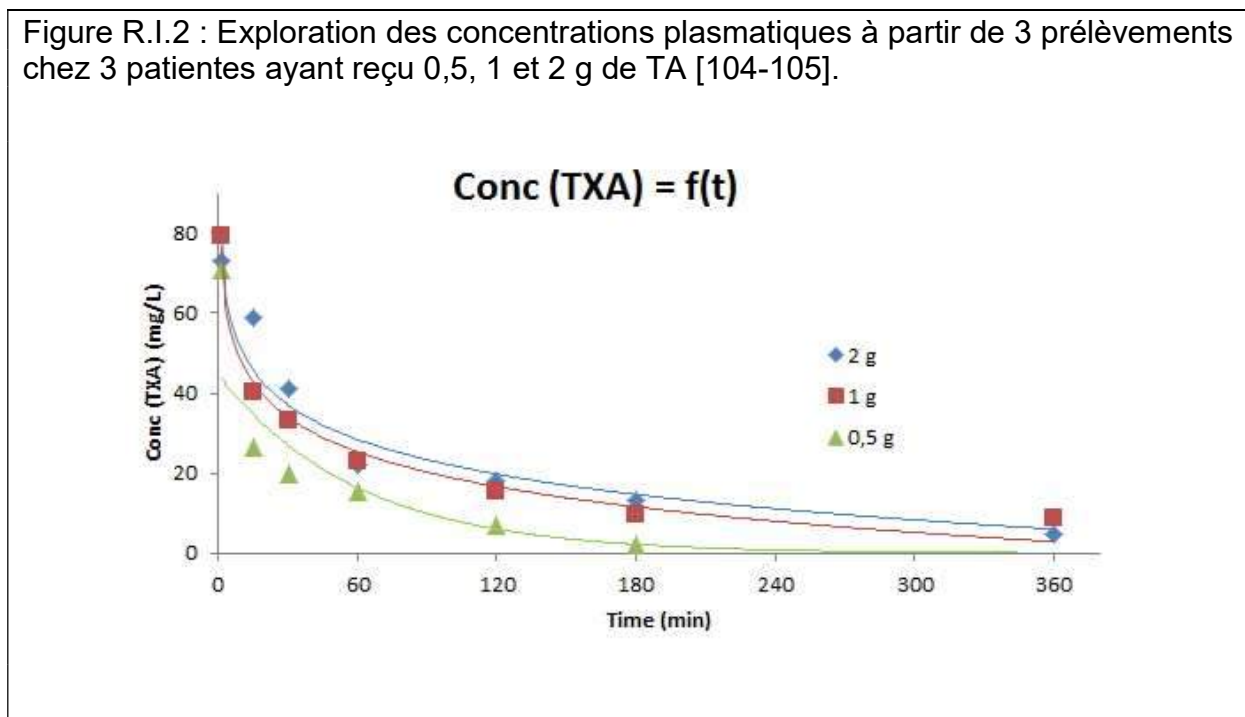


R.I.1 Concentration en acide tranéxamique : validation technique.

La technique de dosage utilisait la chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse [107]. La limite de détection (LD) et la limite de quantification (LQ) étaient déterminées respectivement à 1,2 mg/L et 2 mg/L. La

linéarité était testée jusque 200 mg/L ($r^2=0.995$) et validée jusque 300mg/L. La précision intra-jour et inter-jours était inférieure à 3,80 % and 5,30 % respectivement, pour un échantillon à 20 mg/L et inférieure à 2,90 % et 4,15 % respectivement, pour un échantillon de 150 mg/L. Ceci indiquait que la méthode est hautement précise et reproductible et rejoignait la performance des documents de référence avec ou sans lavage des phospholipides [104-105,107-108,117-118]. L'analyse de 10 échantillons de plasmas et 10 échantillons d'urine sans TA n'avait révélé aucun effet matriciel pour la détection de TA. La méthode développée était sélective et spécifique pour la quantification de TA. Une analyse cinétique préliminaire avait permis de déterminer les temps de mesure idéaux pour établir la courbe de concentration (Figure R.I.2) [104-105].

Figure R.I.2 : Exploration des concentrations plasmatiques à partir de 3 prélèvements chez 3 patientes ayant reçu 0,5, 1 et 2 g de TA [104-105].



R.I.2 : Test de génération de thrombine-plasmine en un puits : validation technique

Le test SGTPA était mis en place, adapté, validé et contrôlé au sein du laboratoire du centre de biologie-pathologie du CHU de Lille à partir de la méthode de Van Geffen [43].

SGTPA était exploré *in vitro* (Figure R.I.3) et *ex-vivo* à partir des plasmas des patientes incluses dans l'étude pilote comparés à des plasmas témoins du laboratoire sélectionnés à partir des témoins féminins en âge de procréer [105].

Le pic de génération de thrombine apparaissait précocement et il évoluait peu en fonction du temps ou des doses croissantes de TA (Figure R.I.3 ; Figure R.I.4 et Figure R.I.5).

Le pic de plasmine était inhibé de façon dose dépendante *in vitro* par les concentrations croissantes de TA (Figure R.I.3) [105]. En l'absence de TA, le pic de génération de plasmine plus tardif augmentait entre le premier prélèvement et les prélèvements ultérieurs à 30 et 120 minutes (Figure R.I.4). Le pic de plasmine était inhibé de façon dose dépendante *ex-vivo* par les concentrations croissantes de TA (Figure R.I.5) [105].

Figure R.I.3 : Exploration *in vitro* après addition de TA à dose croissante de 0,2 à 8 mg/L des courbes de génération de thrombine (TG) et de plasmine (PG) [105].

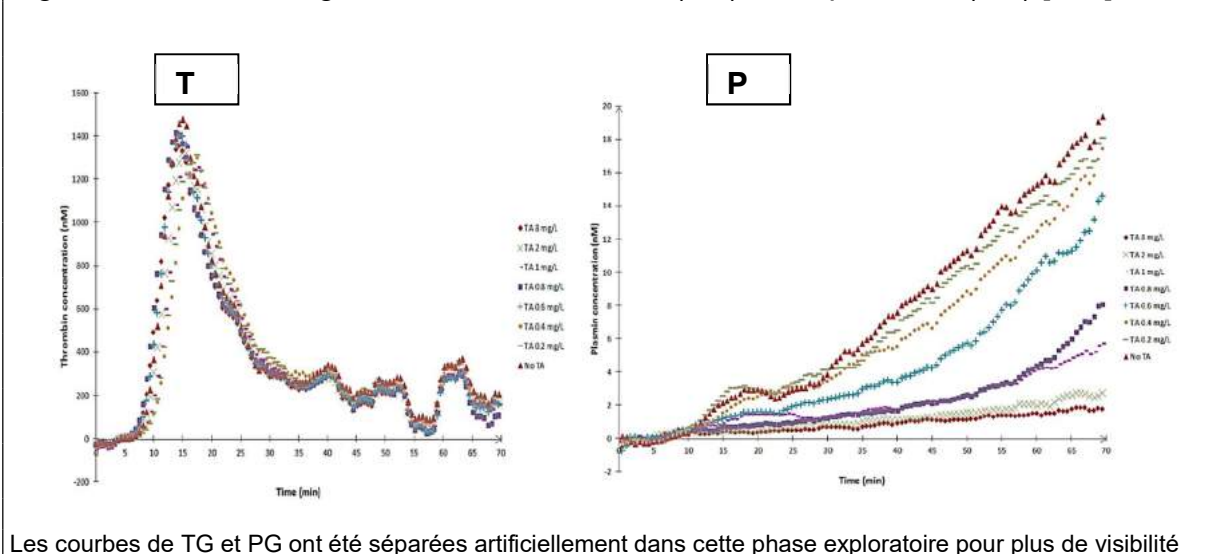


Figure R.I.4 : Exploration des courbes de génération de thrombine et de plasmine générées à partir du plasma d'une patiente hémorragique non traitée (à gauche) et d'une patiente hémorragique traitée par acide tranéxamique 2g (à droite) à l'inclusion, et 30 minutes et 120 minutes après traitement ou placebo [105].

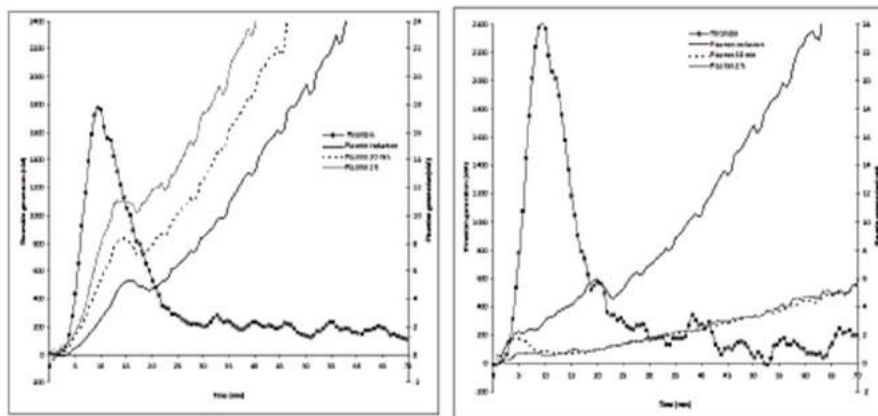
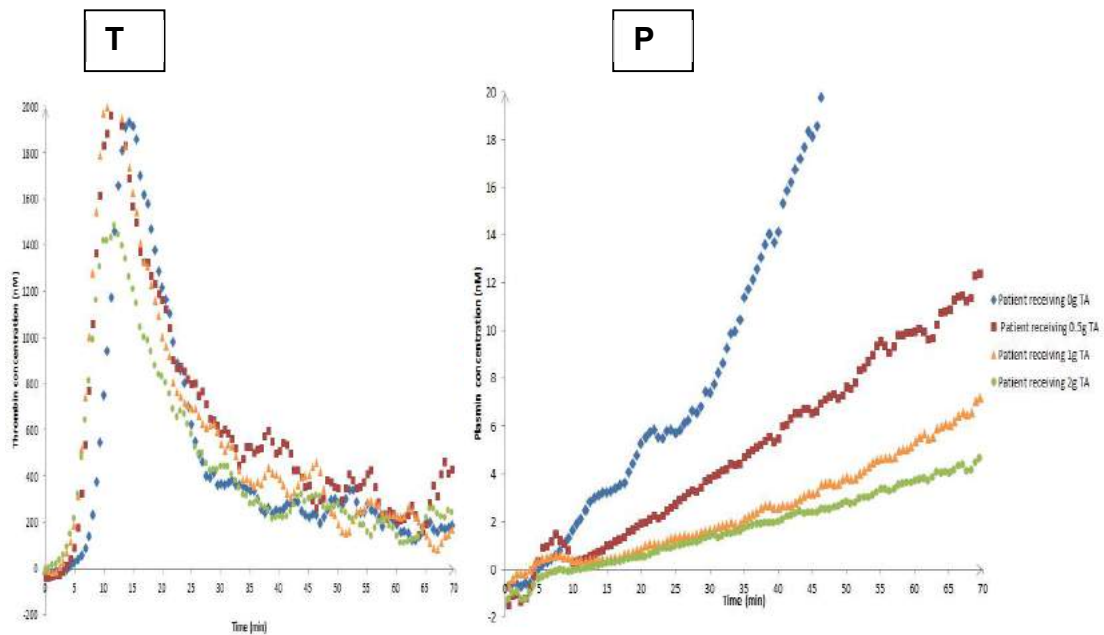


Figure R.I.5 : Exploration *ex vivo* à partir des plasmas des patientes ayant reçu des doses de 0, 0,5, 1 et 2 grammes de TA des courbes de génération de thrombine (TG) et de plasmine (PG) [105].

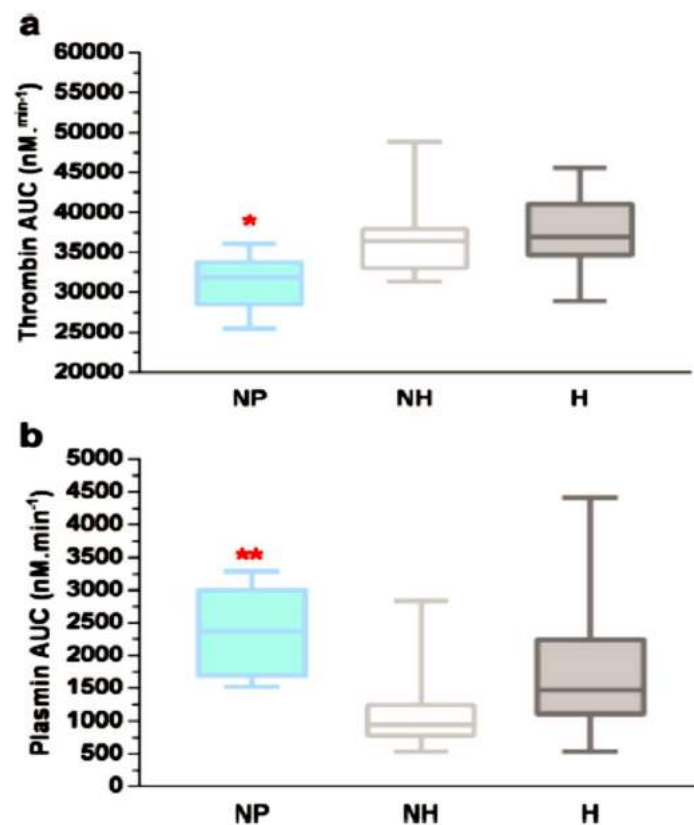


Les courbes de TG et PG ont été séparées artificiellement dans cette phase exploratoire pour plus de visibilité

L'amélioration des paramètres d'analyse du test SGTPA portait sur l'amélioration et l'uniformisation de la mesure de l'AUC de plasmine, d'adjonction de la mesure du temps de pic de la plasmine et du délai entre le temps des pics de thrombine et de plasmine qui était considéré comme un témoin des délais et intensité de l'interaction entre la thrombine et la plasmine [105]. Les coefficients de variation des paramètres de TG étaient inférieurs à 13% et ceux de la plasmine étaient inférieurs à 20% [105].

La dispersion interindividuelle du potentiel de PG était plus importante à partir du plasma des patientes ayant présenté une hémorragie comparée aux non-hémorragiques et aux témoins non-enceintes.

Figure R.I.6 : Comparaison des aires sous la courbe de la génération de thrombine et de plasmine selon les groupes non enceinte (NP), non hémorragique (NH) et hémorragique (H) [105].



TG était significativement plus faible en dehors de la grossesse comparée au postpartum non-hémorragique ou hémorragique. PG était significativement plus élevée en dehors de la grossesse comparée au postpartum non-hémorragique.

Conclusion : l'étude pilote a permis de valider techniquement la mesure de la concentration de TA par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse dans le plasma et dans les urines ainsi que le test innovant de mesure simultanée de la génération de thrombine et de plasmine en un puits dans le contexte du postpartum non hémorragique et de la césarienne hémorragique.

R.II : Détermination d'un modèle PK de TA chez des parturientes ayant reçu TA à 0,5 ; 1 ou 1,5 gr à partir de l'étude pilote.

Gilliot S, Ducloy-Bouthors AS, Hennart B, Loingeville F, Jeanne M, Lebuffe G, et al. Hypothesis for a partially non urinary elimination of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section: Traces pilot pharmacokinetic study: Pharmacokinetics of tranexamic acid in obstetrics. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;153:105486 [117]

Un modèle pharmacocinétique préliminaire a été élaboré à partir des données recueillies dans l'étude pilote [105,117].

Les données étaient exploitables chez 9 des 11 patientes ayant reçu de l'acide tranéxamique (Figure R.I.1). Sept points de mesure étaient observés, T0/T1 avant après l'injection puis 15, 30, 60, 120, 180, 360 minutes après la fin de l'injection.

R.II.1 Méthode de modélisation pharmacocinétique

A partir des points d'observation recueillis et dans une approche populationnelle, la modélisation pharmacocinétique a suivi les étapes suivantes [119-124] :

1. Vérification des données de concentration de TA dans le sang et les urines au sein de la population. Sélection des patientes ayant reçu TA. Vérification des chronologies de prélèvements au regard des chronologies du saignement.
2. Tests de 7 différents modèles linéaires bicompartimentaux et 1 modèle linéaire tricompartimental par le logiciel Monolix 2019R1
3. Sélection du meilleur modèle

La sélection du meilleur modèle était basée sur deux critères : 1/ la minimisation de la fonction objective de valeur incluant le « maximized log-likelihood (-2LL) » et le critère corrigé Bayésien (BICc) 2/ l'index de condition calculé à partir de la matrice d'information du test de Fisher. Le modèle était accepté sur l'index de condition inférieur à 100 [122].

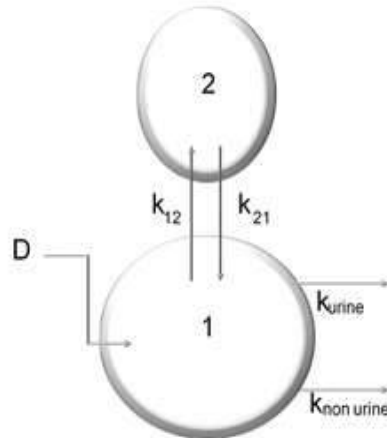
Selon le plus faible test de cohérence et le plus faible BICc : c'était un modèle bicompartimental à double élimination de premier ordre depuis le compartiment central qui donnait la meilleure prédiction des concentrations sanguines de TA (Tableau T.II.1) (Figure R.II.1). Il manquait des points de recueil pour assurer le modèle en termes de concentrations urinaires.

Tableau R.II.1 : Sélection du meilleur modèle PK à partir de la minimisation des critères BICc et de l'index de condition

Nb de compartiments	Elimination A	Elimination B	-2LL	BICc	Index de condition
2	Non linear	.	515.04	554.92	12
2	Non linear	First-order	662.38	708.58	ND
2	Non linear	Non linear	626.31	685.15	ND
2	First-order	.	516.77	550.32	7.3
2	First-order	First-order	991.36	1031.24	ND
2	First-order	Non linear	678.86	725.06	ND
2	Double linear elimination	.	470.35	510.22	2.8
3	First-order	.	472.28	524.89	ND

Critères de sélection pour le modèle de base. BICc: critère corrigé bayésien Nb: nombre, ND: non-déterminé.

Figure R.II.1 : Modèle bicompartimental à double élimination de premier ordre [117].



Modèle de base PKPK : D, dose ; k_{urine} , Constante d'élimination urinaire ; $k_{non\ urine}$, Constante d'élimination non-urinaire, k_{12} and k_{21} , constantes de diffusion ; 1, compartiment central; 2, compartiment périphérique

Parmi les covariables pertinentes sélectionnées pour le modèle chez la femme enceinte (poids idéal, dose administrée, rapport poids idéal / dose, taille/ (dose x poids de fin de grossesse), volume de remplissage et tous les paramètres biologiques disponibles), c'était la covariable rapport poids idéal / dose qui minimisait au mieux l'index de condition et améliore le BICc (Tableau R.II.2) [124-125].

La sélection des covariables par régression logistique montrait que la dose ($r^2 = 0.84$, $p\text{-value} = 4.6 \cdot 10^{-3}$), la dose rapportée au poids idéal ($r^2 = -0.95$, $p\text{-value} = 8.8 \cdot 10^{-5}$), la dose rapportée au poids de fin de grossesse ($r^2 = -0.89$, $p\text{-value} = 1.5 \cdot 10^{-3}$) ou à la taille ($r^2 = -0.96$, $p\text{-value} = 5.8 \cdot 10^{-5}$) étaient, parmi les paramètres disponibles, ceux qui avaient un impact sur le volume apparent de distribution de TA. Il a également été montré que la taille était un paramètre d'influence sur l'élimination urinaire de TA $r^2 = -0.80$, $p\text{-value} = 8.9 \cdot 10^{-3}$. Aucune autre covariable n'a démontré d'influence significative ($\alpha < 0.05$) sur les paramètres PK de TA. Le tableau R.II.2 en annexe montre l'intégration étape par étape des covariables sélectionnées dans le modèle.

Table R.II.2 : Etapes de construction du modèle préliminaire PK. Intégration des covariables par régression au modèle linéaire bicompartimental à double élimination.

Model	Parametrization	-2LL	BICc	K
(A) Base model n°7	Cl, V1, V2, Q, p_{urine}	470.35	510.22	2.8
(B): covariate effect	$\log(V1) = \log(V1_{\text{pop}}) + \beta \times \text{IWD} + \eta_{V1}$	449.50	491.57	21
	$\log(V1) = \log(V1_{\text{pop}}) + \beta \times \text{TD} + \eta_{V1}$	450.20	492.27	23
	$\log(V1) = \log(V1_{\text{pop}}) + \beta \times \text{PFD} + \eta_{V1}$	456.60	498.67	10
	$\log(V1) = \log(V1_{\text{pop}}) + \beta \times \text{D} + \eta_{V1}$	457.15	499.23	110
	$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl}_{\text{pop}}) + \beta \times \text{T} + \eta_{V1}$	462.30	504.38	504
(C): covariate effect	$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl}_{\text{pop}}) + \log(\text{T}/160)^\beta + \eta_{V1}$	462.35	504.42	3.1
	$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl}_{\text{pop}}) + \beta \times \text{IWD} + \eta_{\text{Cl}}$	449.03	493.30	25
	$\log(V2) = \log(V2_{\text{pop}}) + \beta \times \text{IWD} + \eta_{V2}$	449.23	493.50	79
	$\log(Q) = \log(Q_{\text{pop}}) + \beta \times \text{IWD} + \eta_Q$	448.93	493.20	25
	$\log(p_{\text{urine}}) = \log(p_{\text{urine_pop}}) + \beta \times \text{IWD} + \eta_{\text{urine}}$	449.12	493.39	31

-2LL, ; AIC, critère Akaike; BICc, critère corrigé bayésien; IWD, rapport poids idéal sur dose; HD, rapport taille par dose; PFD, rapport poids de fin de grossesse par dose; BWD, rapport poids par dose; D, dose; H, taille; κ , index de condition, β , facteur appliqué à la covariable, η , erreur inter individuelle.

R.II.2 Détermination des paramètres PK de TA à partir du modèle :

En considérant une dose de 1g chez une patiente de 160 cm, les paramètres PK estimés sont : clairance totale : 10,26 L/H; Volume de distribution du compartiment central 11,5L et volume de distribution V2 15,8L avec une clairance de diffusion 30,36 L/H et une fraction d'excrétion urinaire 25,8%.(Tableau R.II.3).

Tableau R.II.3 : Paramètres populationnels estimés du modèle PK final avec covariables

Population paramètres	Effet de la covariable	Valeurs estimées (RSE, %)	Varaibilité Inter individuelle ω (RSE, %)	Rétraction (distribution conditionnelle) %
CI (L/min)	-	0.169 (11)	0.319 (26.3)	-2.76
V1 (L)	$e^{(\beta V1 \times IWD)}$	29.5 (12.1)	0.0889 (70.5)	-9.98
β_{V1}		-17.6 (12.7)	NA	NA
Q (min)	-	0.506 (11)	0.0685 (151)	16.8
V2 (L)	-	15.8 (17.1)	0.446 (32)	-10.2
p_{urine}	-	0.258 (13.9)	0.4 (27.5)	-5.62
Erreur résiduelle proportionnelle pour les concentrations plasmatiques	NA	0.151 (13.6)	NA	NA

Le modèle est paramétré sur la clairance d'élimination (CI), le volume des compartiments central (V1) et périphérique (V2), la clairance de diffusion (Q), et la fraction d'élimination urinaire (p_{urine}).

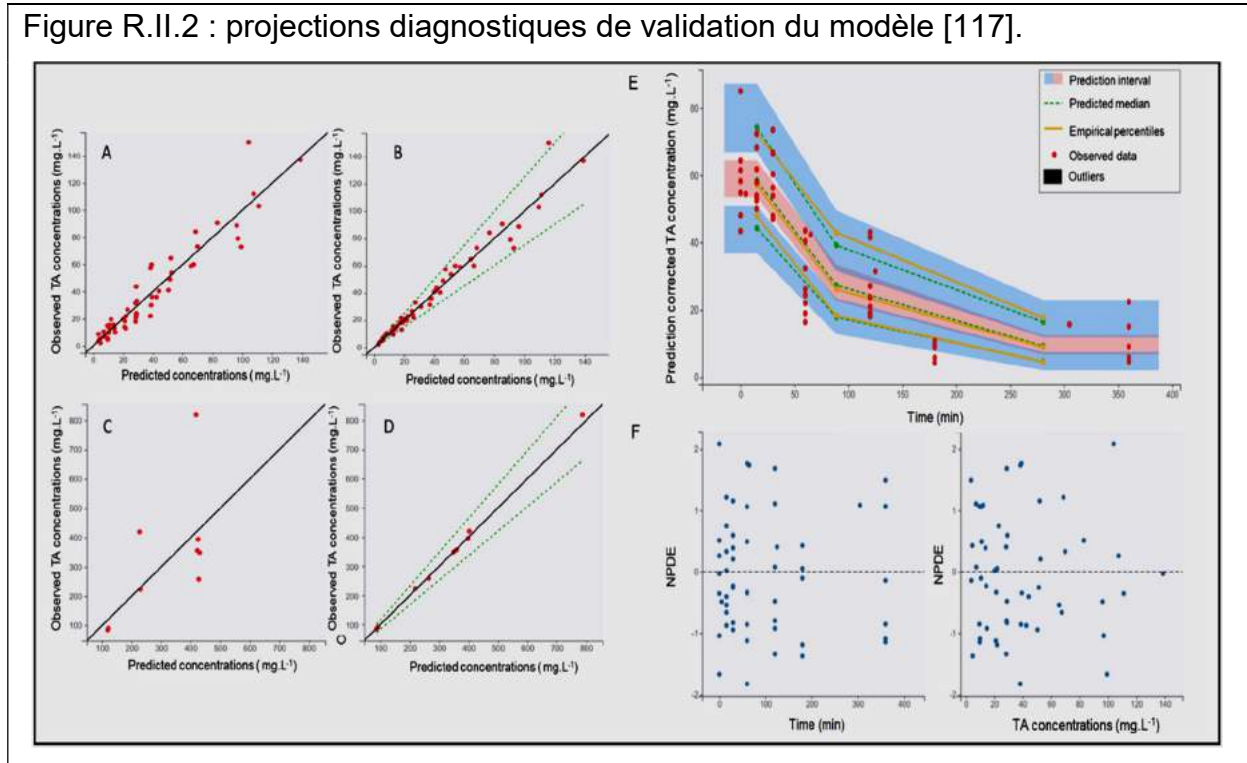
Message

A partir de l'étude TRACES pilote et des 53 points d'observation sur 9 patientes dont la césarienne hémorragique a été traitée par une dose de 0,5 ou 1 ou 2g d'acide tranéxamique, il a été possible de créer un modèle populationnel de cinétique de l'acide tranéxamique dans le contexte de la césarienne hémorragique. Ce modèle est un modèle linéaire bicompartimental à double élimination de premier ordre (urinaire et non urinaire). Le modèle est amélioré en y insérant la covariable poids idéal / dose.

R.II.3 Validation du modèle

La validation du modèle a été faite grâce aux étapes suivantes : 1/ précision de l'estimation du paramètre par la relative standard error (RSE) exprimée en %, 2/ la précision de prédiction de chaque modèle par les projections diagnostiques des concentrations observées versus concentrations prévues et du diagramme de prédiction visuelle (VPC) et du diagramme diagnostic de prédiction normalisée de l'erreur de distribution (NPDE). Une VPC corrigée a été utilisée pour les patientes n'ayant pas reçu la même dose. Le test de normalité de η et $\epsilon_{i,j}$ a été réalisé par un test de Shapiro Wilk ($\alpha=5\%$).

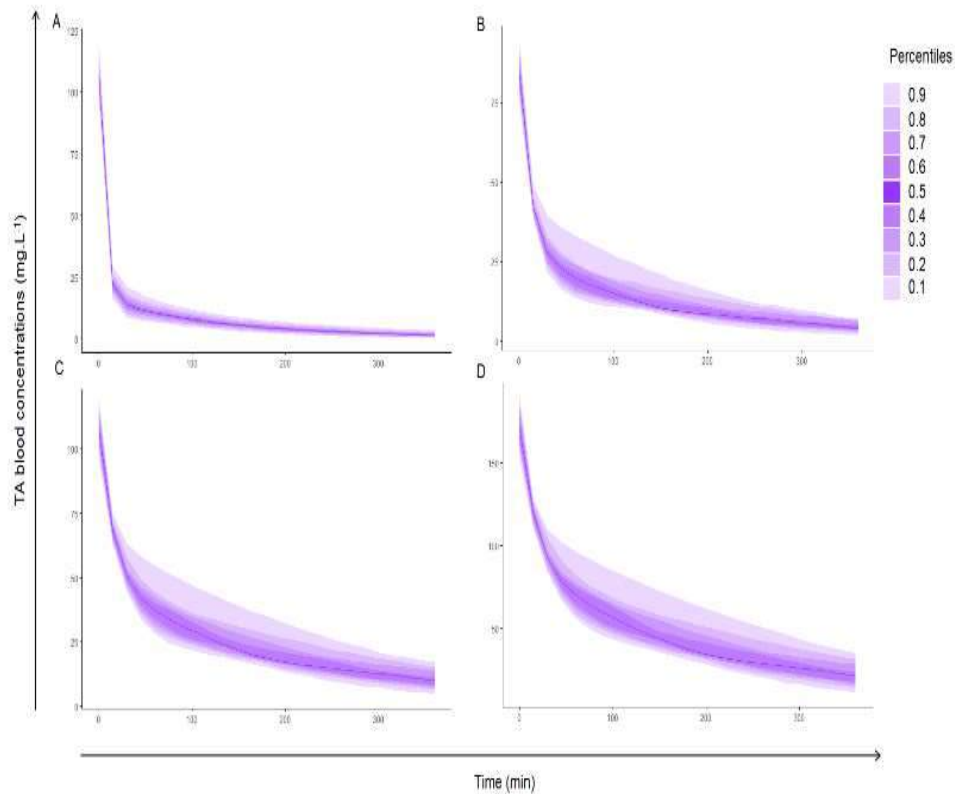
Figure R.II.2 : projections diagnostiques de validation du modèle [117].



Projection inverse du modèle PK : simulation

Pour vérifier l'impact de la dose et des covariables choisies sur la cinétique de TA, des simulations PK ont été générées grâce au logiciel R software (version 3.6.1) implémenté avec le mlxR package (version 4.0). Les graphes obtenus ont été modélisés grâce au logiciel ggplot2 package (version 3.2.0). Le choix des 4 doses de simulation 0,5, 1, 2 et 4 g répond aux différentes doses publiées dans les travaux antérieurs.

Figure R.II.3 : Distribution empirique de données longitudinales pour 2000 individus d'une taille de 160 cm recevant une dose intraveineuses unique de 0,5 g (A), 1 g (B), 2 g (C), or 4 g (D) d'acide tranéxamique [117].



Message

Il s'agit de la première étude visant à estimer les paramètres PK populationnels de TA dans un contexte de césarienne hémorragique.

Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature dans le contexte de l'orthopédie ou de la chirurgie cardiaque pédiatrique. Les études pharmacocinétiques et la RCP évaluent chez des volontaires sains que l'élimination urinaire de TA est totale au bout de 24 à 72h. L'élimination non urinaire de premier ordre identifiée dans notre modèle suggère qu'une partie du produit pourrait être perdue dans le saignement à l'image des résultats préliminaires obtenus dans le trauma ou dans les études expérimentales.

R.III Détermination de la valeur de référence de la génération simultanée de thrombine et plasmine en un puits au cours de la fibrinolyse non hémorragique.

Ducloy-Bouthors A-S, Lassalle F, Gilliot S, Kyheng M, Favier R, Peynaud E, et al. Fibrinolysis after an Elective Caesarean Section without Postpartum Hemorrhage: Pilot Study for Reference Values from the Simultaneous Thrombin and Plasmin Generation Assay. Austin Hematol. 2021; 6(1): 1035 [126].

La détermination de la concentration cible de TA permettant d'inhiber la fibrinolyse est rendue complexe par les équilibres activateurs-inhibiteurs au sein et entre la coagulation et la fibrinolyse. Du point de vue clinique, il n'était pas établi de lien entre le volume de l'hémorragie et la concentration en TA au cours du traumatisme sévère compliqué d'un choc hémorragique, [94].

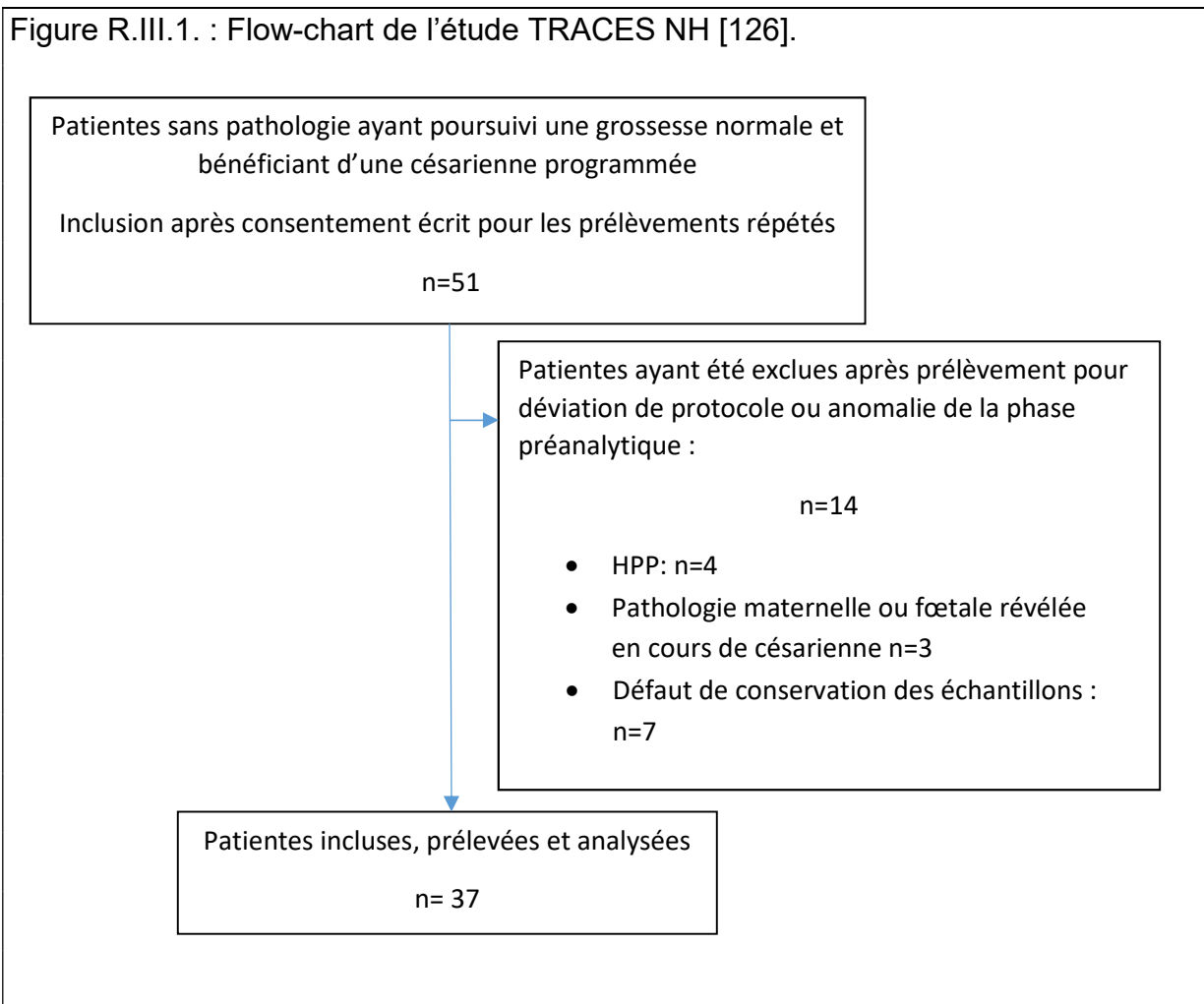
La mesure des D-dimères est dépendante des deux processus de coagulation et de fibrinolyse ainsi que de leurs inhibiteurs physiologiques. La production des complexes PAP dépend de la quantité de plasmine générée mais aussi de la capacité de l'organisme à l'inhiber par la production d' α_2 antiplasmine.

Le test innovant de mesure simultanée de la thrombine et de la plasmine en un puits (SGTPA) aborde cette complexité d'interaction entre fibrinolyse et coagulation. La technique a été validée par Van Geffen [43]. Toutefois, les valeurs de référence devaient être établies en postpartum en dehors de tout contexte hémorragique du fait des modifications de l'hémostase induite par la grossesse et le postpartum. C'était l'objet de l'étude TRACES_NH, non aveugle, parallèle au recrutement de l'étude TRACES. L'étude TRACES NH avait recruté 51 patientes n'ayant aucun antécédent médical ou obstétrical bénéficiant d'une césarienne programmée non hémorragique. Les données cliniques, biologiques courantes et spécifiques à l'étude étaient mesurées en temps répétés.

Le flow chart de l'étude est présenté figure R.III.1.

Parmi les 51 patientes incluses dans 4 centres, 14 étaient exclues a posteriori (7 pour défaut pré-analytique dans un centre, 3 pour découverte peropératoire d'une anomalie placentaire ou fœtale, 4 pour HPP). Chez les 37 patientes restantes, les prélèvements étaient effectués aux temps T0, T30, T60, T120, T360, respectivement à l'inclusion puis 30, 60, 120 et 360 minutes après la délivrance du placenta. Ils étaient analysés au centre de biologie-pathologie du CHU de Lille et comparés à un groupe de référence non enceinte (NP) de 7 femmes en âge de procréer sélectionnées à partir d'un groupe témoin de 30 sujets.

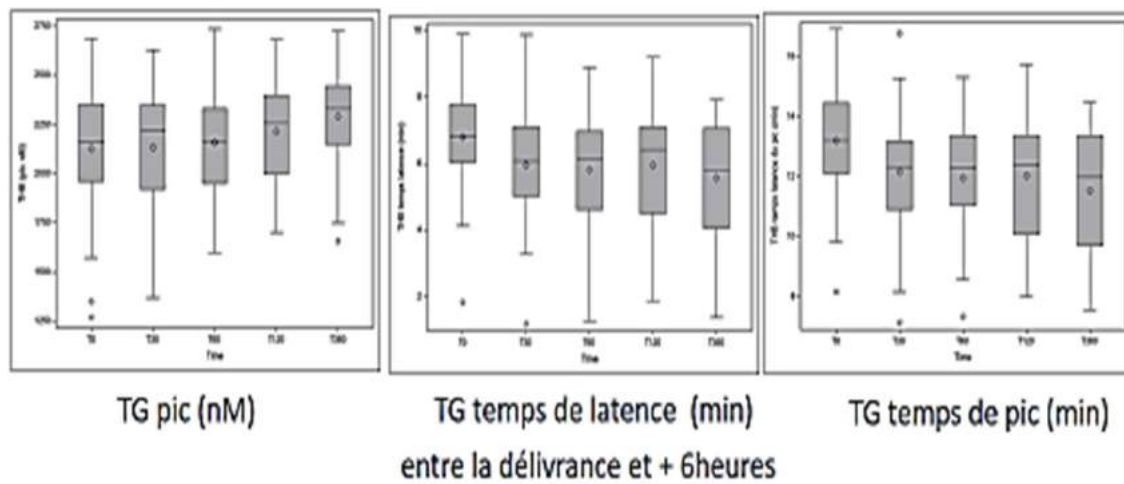
Figure R.III.1. : Flow-chart de l'étude TRACES NH [126].



Après la délivrance, l'intensité de la génération de la thrombine (TG) et de la plasmine (PG) était augmentée en postpartum, comparée aux valeurs observées en dehors de la grossesse et le délai d'apparition de la fibrinolyse était augmenté en valeur absolue et relativement au pic de thrombine (Table R.IV.1).

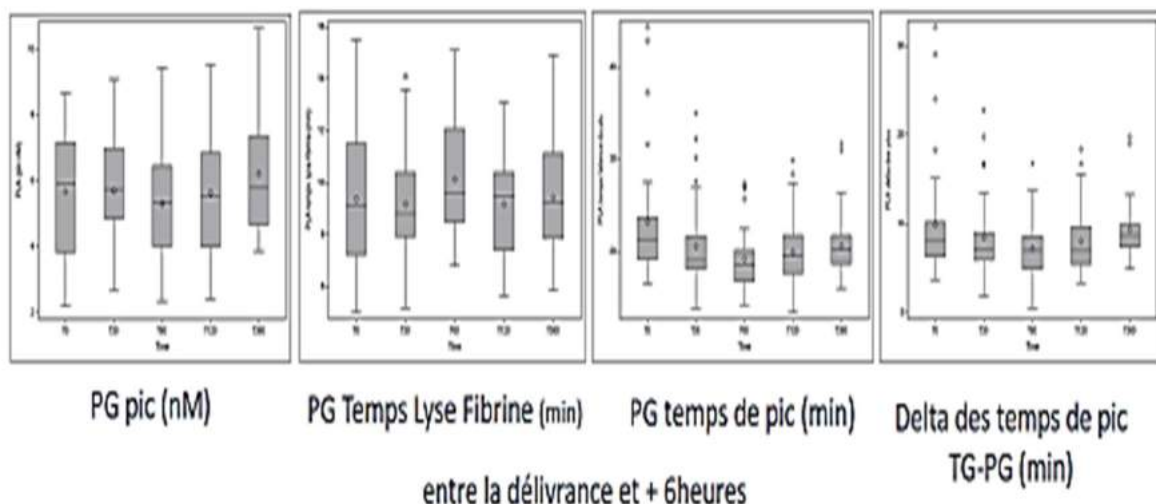
L'évolution des paramètres SGTPA aux différents temps montrait une remarquable stabilité de TG et PG. TG augmentait et son délai se raccourcissait juste après la délivrance (TGAUC:41037 nM.min (36850;43537) pour rester stable ensuite jusque la 6^{ème} heure postpartum (Figure R.III.2). Les variations de TG étaient corrélées aux variations du taux plasmatique de fibrinogène (estimate= 152, $p < 0.001$).

Figure R.III.2 : Distribution des paramètres de génération de thrombine (TG) et évolution au fil des 5 temps de mesure entre la délivrance et la 6^{ème} heure après la délivrance [126].



La génération de plasmine présentait un profil différent : PG augmentait plus tardivement à la 2^{ème} heure (Figure R.IV.2) (PGAUC: 2104 nM.min (1437;2613)). Les variations de PG et celles des D-dimères étaient corrélées ($r = -0.34$, $p = 0.018$). Le temps de pic de PG était le paramètre dont la variabilité était la plus grande à T0. L'intervalle de temps entre les pics était de ce fait également un paramètre très variable à l'induction (Figure R.III.3).

Figure R.III.3 : Distribution des paramètres de génération de plasmine (PG) et évolution au fil des 5 temps de mesure entre la délivrance et la 6^{ème} heure après la délivrance [126].



Ce paramètre était associé au saignement : Plus rapidement PG atteignait son pic, en valeur absolue et relativement au pic de thrombine, plus important était le saignement physiologique.

Les limites de l'étude étaient les suivantes :

1/ notre étude analysait les variations de la fibrinolyse en postpartum non-hémorragique après une césarienne. La part chirurgicale du saignement et de l'activation de la coagulation/fibrinolyse pouvait perturber l'interprétation des résultats. Cette question a été préalablement abordée par des équipes de recherche qui montraient que l'accouchement par voie basse et la césarienne activaient de façon similaire la cascade coagulation–fibrinolyse dépendante du relargage de facteur tissulaire [127].

2/ le nombre de patientes du groupe NP était faible, mais dans le groupe témoin de 30 sujets volontaires sains, il était apparu préférable de sélectionner les femmes en âge de procréer pour éviter les erreurs de comparaison par les biais liées au genre et à l'âge.

Message

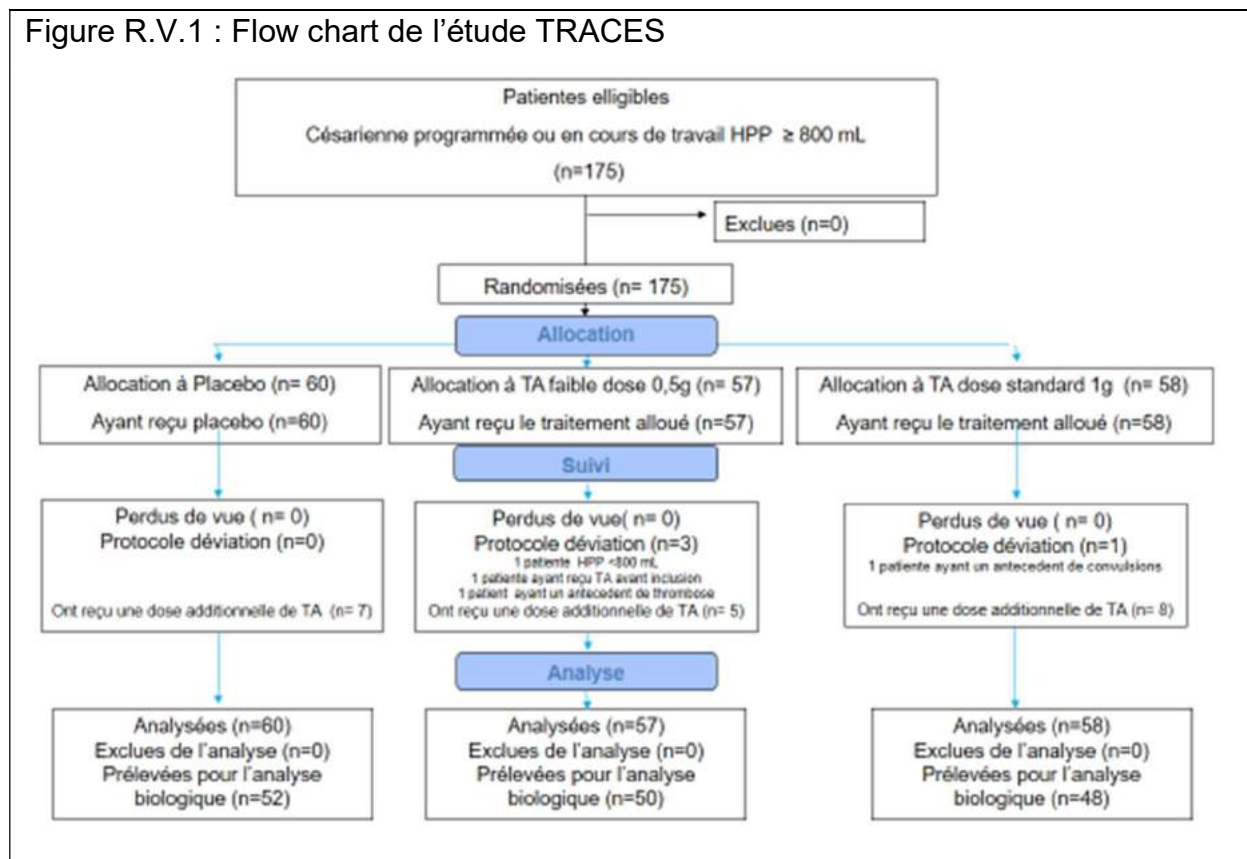
Ces premières mesures des potentiels de génération de thrombine et de plasmine en un puits en postpartum non-hémorragique d'une césarienne programmée chez une patiente sans pathologie montraient une élévation précoce puis une stabilité du potentiel de génération de thrombine et une élévation retardée et plus variable du potentiel de génération de plasmine. Une corrélation évolutive était retrouvée entre les paramètres de la thrombine et le fibrinogène et ceux de la plasmine avec les D-dimères. Cette première analyse suggérait que le test SGTPA pourrait être utilisé pour améliorer la recherche d'une cible pharmacodynamique optimale de TA.

R.IV : Données clinico-biologiques comparatives après administration d'une dose de TA faible 0,5g ou standard 1gr vs placebo au cours de la césarienne hémorragique.

R.IV.1 les patientes : recrutement et données initiales

L'étude TRACES multicentrique menée de 2016 à 2019 dans 8 centres a inclus 175 patientes présentant une HPP initiale de plus de 800mL (médiane 1000 mL [intervalle de confiance IC95% : 850 à 1308 mL]). Par randomisation, les patientes ont été réparties en trois groupes : placebo (n=60) recevant 0 gramme de TA, dose faible (n=58) recevant 0,5 gr de TA, et dose standard (n=57) recevant 1 gr de TA.

Figure R.V.1 : Flow chart de l'étude TRACES

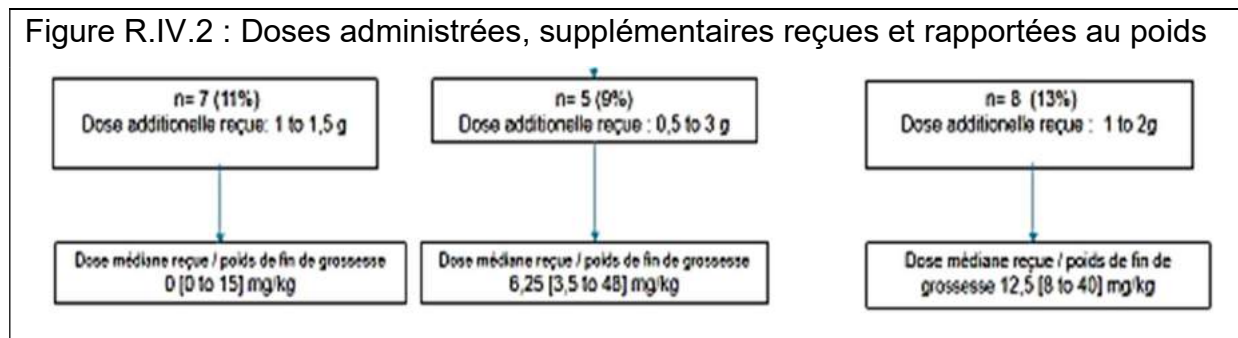


Quatre déviations de protocoles ont été notées : 1 patiente du groupe dose standard a reçu la dose prévue de 1 gramme malgré l'existence d'une condition de non-inclusion (épilepsie) et 3 patientes dans le groupe dose faible ont reçu la dose prévue de 0,5 gramme malgré l'existence d'une condition de non-inclusion: une patiente présentait un hématome rétroplacentaire dont l'HPP à l'inclusion était inférieure à 800mL, une patiente présentait un antécédent de phlébite, une patiente avait reçu une dose de 0,5g de TA avant l'inclusion. Ces déviations de protocole ne se sont pas compliquées

cliniquement. L'étude a été interrompue lorsque le recrutement prévu pour l'étude ancillaire a été atteint [104].

Les doses supplémentaires administrées comme autorisé par le protocole en cas d'HPP supérieure à 1500mL concernaient 7 (11%), 5 (9%), 8 (13%) dans les groupes placebo (1 à 1,5g), dose faible (0,5 à 3g) et dose standard (1 à 2g) respectivement. Les doses par kg de poids de fin de grossesse étaient de 0 [0 à 15] mg/kg, 6,25 [3,5 à 48] mg/kg et 12,5 [8 à 40] mg/kg respectivement.

Figure R.IV.2 : Doses administrées, supplémentaires reçues et rapportées au poids



Les trois groupes étaient similaires pour les paramètres anthropométriques, obstétricaux, de saignement et biologiques à l'inclusion (Tableau R.IV.1).

Table R.IV.1 : Paramètres anthropométriques, obstétricaux, de saignement et biologiques à l'inclusion

Paramètres	Placebo (n=60)	TA 0,5g (n=58)	TA 1g (n=57)
Age (années)	33.1 (5.8)	33.7 (5.5)	33.2 (4.2)
Poids avant grossesse (kg)	73.2 (21.3)	73.8 (21.3)	75.5 (18.8)
Poids de fin de grossesse (kg)	84.6 (19.6)	85.3 (19.7)	86.3 (15.2)
Taille (cm)	163.0 (7.2)	165.1 (7.5)	165.3 (7.0)
IMC (kg/m²)	31,6 (6,7)	31,4 (6,5)	31,7 (5,4)
Age gestationnel (sem.)	38.0 (2.4)	37.8 (2.3)	38.1 (2.2)
Nulliparité n (%)	14 (23)	16 (28)	14 (25)
Pathologie pendant grossesse n (%)	46 (77)	42 (75)	42 (74)
Grossesses multiples n (%)	13 (22)	11 (20)	10 (18)
Antécédant d'HPP n (%)	9 (15)	12 (21)	8 (15)
Placenta praevia or accreta n (%)	14 (24)	15 (26)	14 (25)
Saignement initial at T0 (mL), médiane (IQR)	902 (852 to 1100)	1038 (900 to 1200)	1048 (940 to 1308)
Délai naissance-inclusion (min)	39.3 ± 79.6	29.9 ± 62.1	21.8 ± 30,5
Durée de la césarienne (min) médiane (IQR)	52 (44 to 71.5)	63 (48 to 85)	51.5 (45 to 69)
Anesthésie générale n (%)	2 (3)	3 (5)	3 (5)
Hémoglobine (g/dL)	10.6 (1.5)	10.9 (1.3)	10.6 (1.3)
Fibrinogène (g/L)	4.3 (0.9)	4.5 (0.9)	4.5 (0.8)
D-dimères (ng/mL), médiane (IQR)	2850 (3130 to 6780)	2925 (1960 to 6670)	2950 (2040 to 3750)
Complexes PAP (ng/mL) médiane (IQR)	441 (302 to 1161)	452 (312 to 1224)	403 (295 to 472)

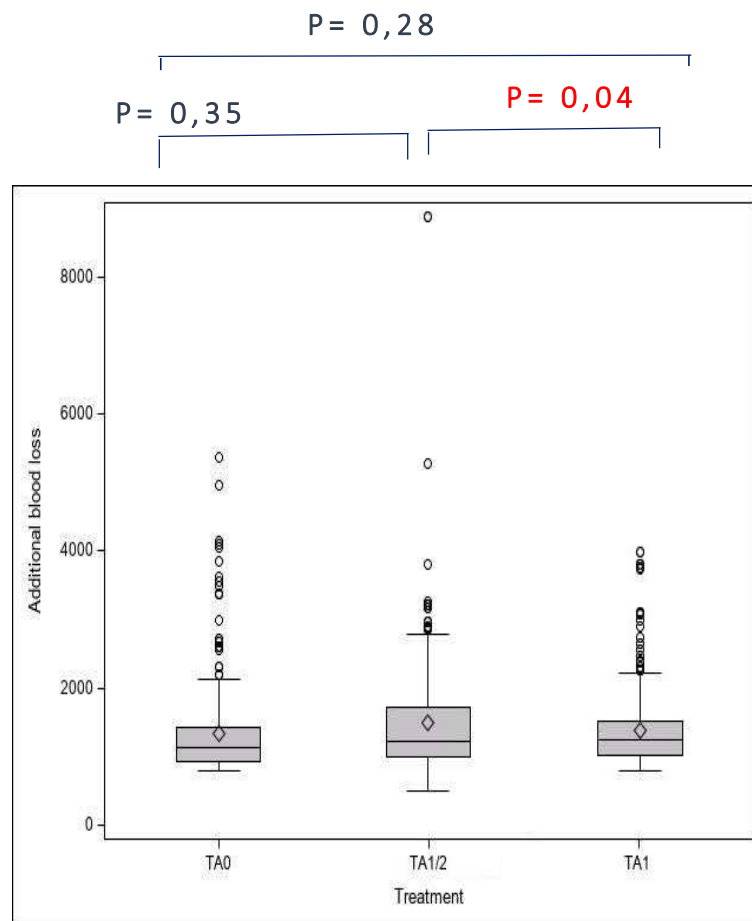
R.IV. 2 Résultats cliniques

R.IV.2.1 Critère jugement principal :

Il existait un effet-dose sur le critère principal de jugement « saignement additionnel après administration de TA » qui était significativement inférieur dans le groupe TA1 comparé au groupe TA½ (134mL [IC 95% 50 to 419] versus 300mL [IC95% 68 to 630] respectivement (p=0.042)) (Figure R.IV.3 ; Annexe Tableau 1).

Comparé au groupe placebo (208 [IC95% 55 to 539]), il n'était pas montré de différence significative sur le saignement additionnel pour le groupe dose faible (p=0.35) ni pour le groupe dose standard (p=0,28) (Figure R.IV.3 ; Annexe T1).

Figure R.IV.3 : Saignement additionnel (mL) selon le groupe



Données exprimées en médiane et interquartile. Comparaison par modèle mixte risque alpha $p < 0.05$

R.IV.2.2 Critères secondaires de jugement

Il n'existait pas de différence significative entre chacun des groupes et le placebo concernant l'évolution entre T0 et chacun des temps d'observation de chacun des paramètres suivants (Annexe Tableau 1) :

- Le saignement total à la sixième heure,
- La fréquence des HPP mettant en jeu le pronostic vital dont le saignement dépassait 2500mL,
- L'anémie (mesurée par la chute de l'hémoglobine par rapport à l'hémoglobine à l'inclusion, par la fréquence d'une hémoglobine inférieure à 8g/dL et le nombre de patientes dont l'hémoglobine avait baissé de plus de 4g.dL),
- Le besoin transfusionnel défini par la nécessité d'une transfusion de CGR et par le nombre de CGR transfusés, respectivement dans les groupes placebo, TA0,5 et TA1 : n(%) volume [IQ95%]
12(20) 440mL [317 à 990], **17(29,8)** 440mL [221 à 495] et **12(20)** 440 mL [245 à 1100]
- La fréquence et dose des traitements procoagulants (fibrinogène concentré, plasma frais congelé et concentrés plaquettaires) et
- La fréquence des procédures invasives d'hémostase.

Il n'existait pas de différence significative entre chacun des groupes et le placebo en postpartum concernant les complications immédiates de l'HPP : nombre de laparotomies de recours, nombre d'hospitalisation en soins intensifs.

Il n'existait pas de différence significative entre chacun des groupes et le placebo concernant la fréquence de l'accès au peau à peau en postpartum ; la durée d'hospitalisation et le pourcentage et la durée de l'allaitement maternel.

Il n'était pas montré de différence significative entre chacun des groupes et le placebo concernant la fatigue ressentie et l'anxiété due à l'expérience vécue.

Il existait une différence significative entre chacun des groupes et le placebo concernant les effets secondaires : le pourcentage de nausées vomissements doublait dans le groupe dose standard comparé au groupe dose faible et au placebo. Il n'y avait pas d'excès de risque de thrombose ni d'insuffisance rénale et les deux patientes présentant une créatininémie élevée appartenaient au groupe placebo.

R.IV.3 Données biologiques de la fibrinolyse

Le profil d'évolution des D-dimères dans le groupe placebo montrait une augmentation précoce maximale à la deuxième heure, témoin d'une hyperfibrinolyse parfois très intense (Tableau R.IV.2 ; Annexe T2).

Tableau R.IV.2 : Evolution des D-dimères dans le groupe placebo

	T0	T30	T120	T360
D-dimères (ng/mL)	2850 [3130 to 6780]	6130 [2910 to 13360]	8930 [3820 to 17940]	6130 [4001 to 11280]

D-dimères exprimées en médiane [interquartile]

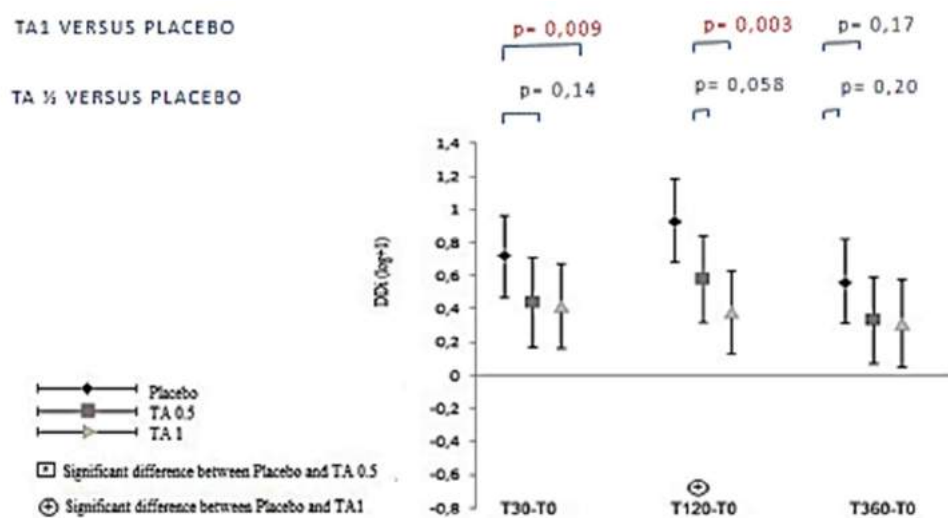
L'augmentation des D-dimères était inhibée de façon significative par la dose standard de TA (mais pas par la dose faible) entre T0 et T30 ($p=0,009$; d-cohen 0,42), et entre T0 et T120 ($p=0,003$; d-cohen 0,51) (Tableau R.IV.3, Annexe T2 et T3) (Figure R.IV.4).

Tableau R.IV.3 : Evolution des D-dimères dans le groupe placebo et les deux groupes traités

D-dimères (ng/mL)	T0	T30	T120	T360
Placebo	2850 [3130 to 6780]	6130 [2910 to 13360]	8930 [3820 to 17940]	6130 [4001 to 11280]
TA 0,5g	2925 [1960 to 6670]	4270 [2860 to 15200]	4550 [3180 to 15180]	4240 (2795 to 99985)
TA 1g	2950 [2040 to 3750]	3600 * [2880 to 7300]	4340 * [3240 to 5960]	3290 [2290 to 5410]

D-dimères exprimées en médiane [interquartile],* $p<0,05$ versus placebo

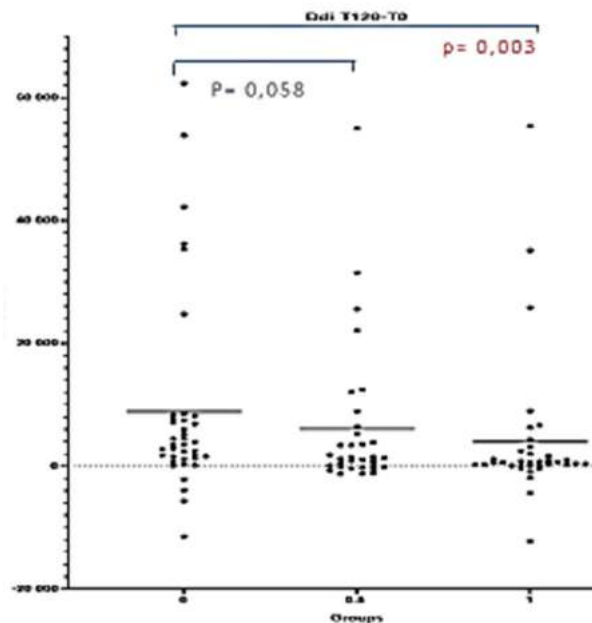
Figure R.IV.4 : Evolution des D-dimères entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison des différences des D-dimères de chaque groupe traité au groupe placebo.



Données exprimées en pourcentage de variation par rapport au niveau initial et comparée entre les deux groupes traités et le placebo par un modèle mixte linéaire de covariance conjuguée à une analyse de Cohen de la force de l'effet

L'augmentation des D-dimères entre T0 et T120 était inhibée significativement avec un effet fort (d-Cohen : 0,51) dans le groupe standard mais pas dans le groupe faible dose (différence des D-Dimères : 4470 ng/mL [1610 to 8360] vs 1260 ng/mL [-150 to 5915] (p=0,058) vs 630 ng/mL [240 to 2000] (p=0,003) respectivement) (Fig.R.IV.5).

Figure R.IV.5 : Inhibition de l'augmentation des D-dimères entre T0 et T120 par l'administration d'une dose standard de 1g de TA.



Médiane des différences du taux des D-dimères entre T0 et T120 selon le groupe

Le profil d'évolution des PAP dans le groupe placebo montrait une augmentation précoce à la 30^{ème} et 60^{ème} minute qui est inhibée de façon significative après administration de 1g de TA (mais pas après la faible dose) pendant une heure mais pas au-delà (Tableau R.IV.4 ; Annexe T2 et T3) (Figure R.IV.6).

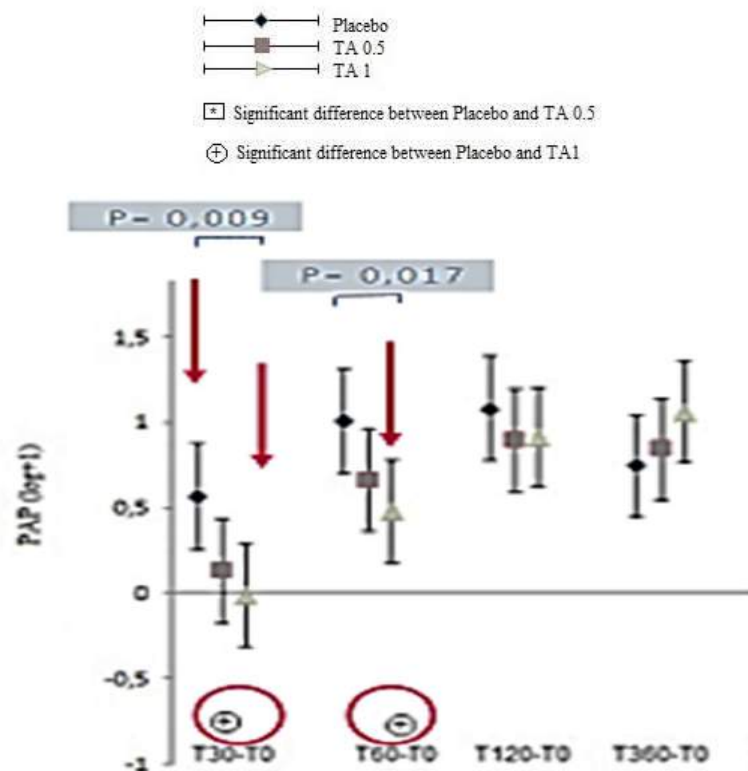
Tableau R.IV.4 : Evolution des complexes PAP dans le groupe placebo et les deux groupes traités

PAP (ng/mL)	T0	T30	T60	T120	T360
Placebo	441 [302 to 1161]	639 [455 to 1991]	1158 [717 to 2532]	1238 [695 to 1885]	1033 [572 to 2020]
TA 0,5g	452 [312 to 1224]	496 [349 to 1273]	836 [505 to 1629]	922 [615 to 2531]	880 [622 to 2261]
TA 1g	403 [295 to 472]	347 * [261 to 485]	499 * [379 to 1107]	603 [480 to 1680]	760 [530 to 1852]

PAP exprimées en médiane [interquartile], * p<0,05 versus placebo

Dans les groupes placebo, les complexes PAP augmentaient entre l'injection et T30 et entre l'injection et T60 (Annexe T2 et T3) (Figure R.IV.6). L'augmentation des PAP est inhibée significativement avec un effet fort entre T0 et T30 et entre T0 et T60 ($p=0,009$, d-Cohen 0,61 et $p=0,017$, d-Cohen 0,40 respectivement) dans le groupe dose-standard mais pas dans le groupe faible-dose (Figure R.IV.6).

Figure R.IV.6 : Evolution des Complexes plasmine-antiplasmine entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.



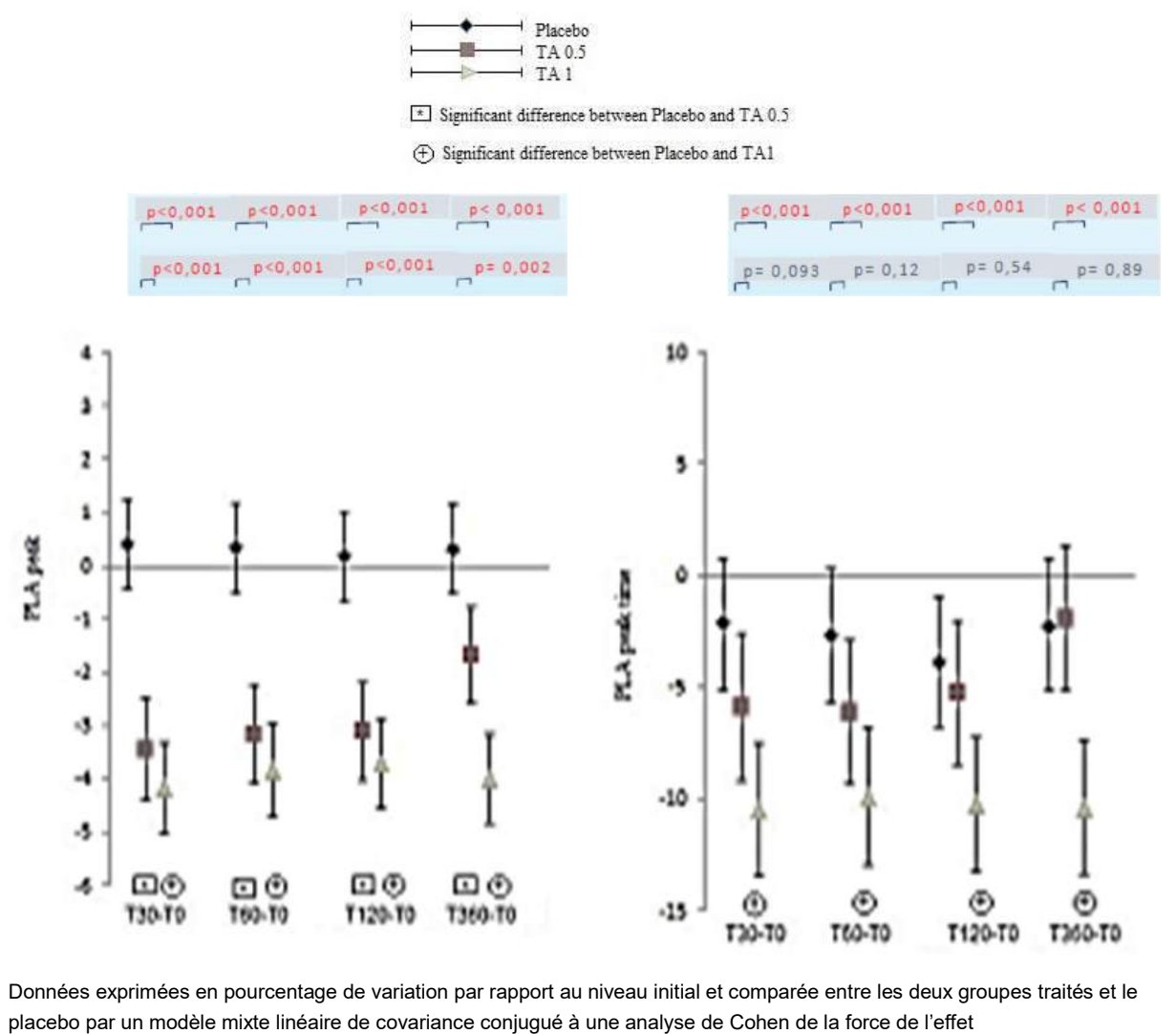
Données exprimées en pourcentage de variation par rapport au niveau initial et comparée entre les deux groupes traités et le placebo par un modèle mixte linéaire de covariance conjugué à une analyse de Cohen de la force de l'effet

Aucune des deux doses de TA étudiées n'avait d'influence sur l'évolution du fibrinogène, du facteur V et des TAT entre T0 et les différents temps d'observation (Annexe T2).

Concernant la mesure de la génération simultanée de thrombine et de plasmine en un puits, certains effets étaient dose-dépendant.

Le pic de la génération de plasmine de T0 à T360 était inhibé par TA (0,5gr) et TA 1gr (Figure R.IV.7). Un raccourcissement significatif du temps de pic de PG était observé après administration TA (1gr) mais pas avec TA (0,5gr) (Annexe T4) (Figure R.IV.8).

Figure R.IV.7 et R.IV.8 : Evolution du pic de génération de plasmine et du temps de pic entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.



L'évolution des paramètres de TG entre les temps T0 et les différents temps d'observation n'était pas significativement différent dans les groupes traités comparativement au groupe placebo (Annexe T5) (Figure R.IV.9 et R.IV.10).

L'intervalle de temps entre les pics de TG et de PG à chaque temps d'observation était significativement raccourci pour TA (1gr) comparativement au groupe placebo mais pas pour TA (0,5gr) (Annexe T5) (Figure R.IV.11).

Figure R.IV.9 et R.IV.10: Evolution du temps de pic et de l'AUC de génération de thrombine entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.

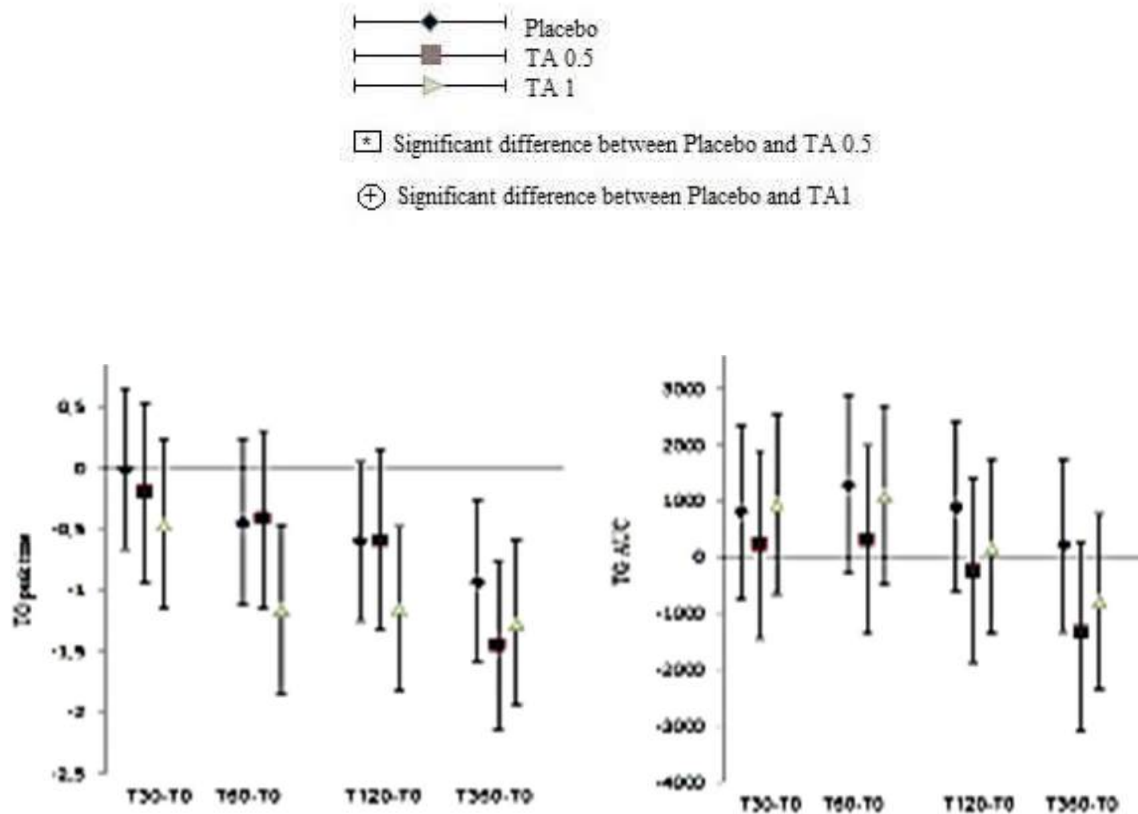
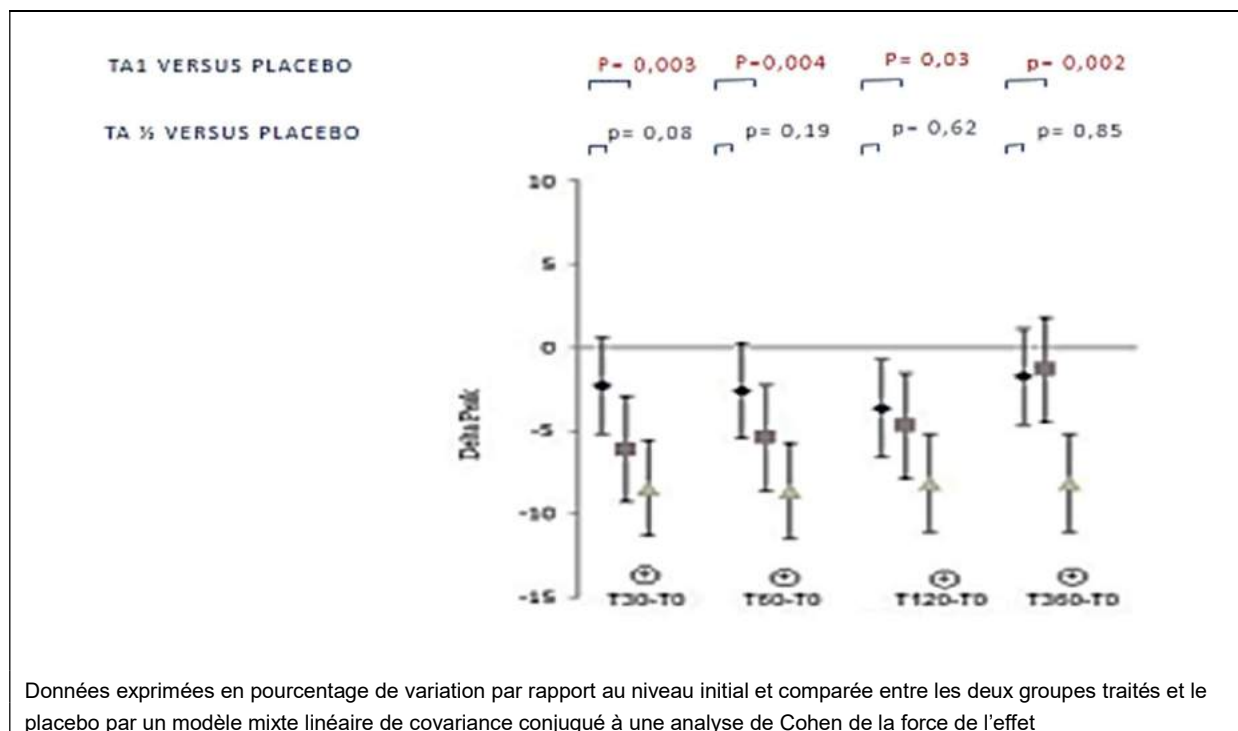


Figure R.IV.11 : Evolution de l'intervalle entre les pics de TG et de PG entre T0 et chaque temps d'observation T30, T120 et T360 dans les groupes placebo, TA ½ et TA1. Comparaison de chaque groupe traité au groupe placebo.



Les concentrations plasmatiques et urinaires de TA recueillies à chaque temps d'observation sont présentées dans le tableau R.IV.2. Le seuil médian de 16 µg/mL était maintenu jusqu'à la 30^{ème} et 120^{ème} minute après administration de 0,5g et 1g respectivement

Tableau R.IV.2 : Concentrations plasmatiques de TA dans les groupes TA 1/2 et TA1 en fin d'injection (T1) puis à chaque temps d'observation T30, T60, T120, T360.

	TA 1/2	TA 1
Concentrations plasmatiques (µg/mL)		
T1	32 [10 à 46]	75 [55 à 116]
T30	21 [17 à 23]	41 [33 à 48]
T60	15 [13 à 17]	30 [23 à 36]
T120	10 [7 à 11]	18 [15 à 22]
T360	2 [1 à 6]	4 [3 à 6]
Concentrations urinaires (µg/mL)		
T0-T120	1573 [1174 à 3550]	3198 [2153 à 3910]
T120-T360	2598 [2020 à 3435]	4640 [3125 à 6471]

Médiane [interquartile]

Message

Notre étude révèle que, comparée au placebo pour traiter l'hémorragie en cours de césarienne, la dose faible de 0,5 gramme d'acide tranéxamique a un effet moindre sur la réduction du saignement additionnel et un effet moindre et plus court d'inhibition de la fibrinolyse biologique (D-dimères, complexes PAP et génération de plasmine) que la dose standard de 1 gramme. Cet effet-dose en défaveur de la faible dose était parallèle à la durée plus courte du maintien de la concentration plasmatique médiane de TA au-dessus du seuil de 16µg/mL. Cet effet limité de la dose faible s'accompagne d'une moindre incidence de nausées vomissements.

Discussion : De la pharmacocinétique aux actions pharmacodynamiques (biologiques et cliniques)

D.1 Résumé des principaux résultats

Des étapes successives de la recherche menée à partir de l'étude ancienne EXADELI et des résultats clinico-biologiques de l'étude TRACES, on peut retenir que :

- *L'hémorragie et les grandes catastrophes obstétricales s'accompagnent, dans 20% des cas et 100% des cas respectivement, d'une coagulopathie à type de fibrinogénolyse et de fibrinolyse, qui en prédisent l'issue défavorable et contribue à aggraver le pronostic.*
- *La fibrinolyse est précoce et d'intensité très variable, sans lien direct avec le volume du saignement (groupe placebo).*
- *L'acide tranéxamique a un effet antifibrinolytique d'inhibition transitoire de la génération de plasmine issue du complexe ternaire t-PA/plasminogène/fibrine native.*
- *Cet effet antifibrinolytique de TA est mesurable et dose-dépendant in-vitro et in vivo (TRACES pilote).*
- *Un modèle pharmacocinétique préliminaire bicompartimental à une double élimination de premier ordre à partir du compartiment central a pu être établi. Il est amélioré par la covariable poids idéal/dose. L'élimination non-urinaire pourrait être attribuée à une perte de produit dans le flux hémorragique ou à une consommation dans le processus fibrinolytique. Notre modèle semble différent de celui retrouvé si TA est administré en prophylaxie dans un contexte non-hémorragique.*
- *Cet effet antifibrinolytique de TA est dose-dépendant cliniquement (Tableau D.1) puisque qu'une dose forte de 4 grammes comparée au groupe contrôle (absence de traitement) réduit le volume et la durée du saignement additionnel et le besoin transfusionnel alors qu'une dose faible de 0,5 gramme n'a pas d'effet comparée au placebo et semble moins active comparée à la dose standard. Cette moindre efficacité clinique de la dose faible s'accompagne d'une moindre incidence de l'effet secondaire mineur à type de nausées.*
- *Cet effet antifibrinolytique de TA est dose-dépendant biologiquement (Tableau D.1) puisque qu'une dose forte de 4 grammes comparée au groupe contrôle (absence de traitement) et la dose standard de 1 gramme comparée au placebo inhibent la fibrinolyse in-vivo (élévation des D-dimères et des PAP) pendant 120*

minutes alors que la dose faible de 0,5 gramme comparée au placebo ne l'inhibe pas.

- Cet effet anti-fibrinolytique de TA dose-dépendant peut désormais être mesuré ex-vivo par l'inhibition de la génération de plasmine induite par le t-PA (dont la technique est validée en obstétrique par l'essai TRACES NH). Cette inhibition (relative à la PG du groupe placebo) est dose-dépendante (Tableau D.1), retrouvée avec la dose standard de 1 gramme de TA mais pas avec la dose faible de 0,5 gramme de TA administrée dans un contexte hémorragique.
- Ces effets différenciés cliniques et biologiques semblent parallèles à la concentration sanguine d'acide tranéxamique, ce qui ouvre la voie à la modélisation PK-PD à partir de nos données.

Tableau D.1 : Impact clinique et biologique en situation hémorragique

	Dose faible TRACES n=58	Dose standard TRACES n=57	Dose forte EXADELI [24-64] n=72	Dose standard WOMAN [25-65] n=10051
TA (g)	0,5	1	4	1
Effet clinique : Réduction de				
Saignement	NS	NS	p=0,04	NS
Chute hémoglobine	NS	NS	p=0,02	NS
Besoin transfusionnel	NS	NS	p<0,001	NS
Morbidité	NS	NS	p=0,028	NS
Mortalité due à l'HPP	NA	NA	NA	p=0,045
Effet secondaire :				
Nausées	17%	29%	15%	ND
Effet biologique : inhibition de				
Elévation des D-dimères T0-T120	p=0,058	p=0,03	p=0,0009	n=83 p=0,05
Elévation des PAP T0-T30	p=0,051	p=0,009	P=0,03	ND
PG pic T0-T120	p<0,001	p<0,001	ND	ND
Temps de pic de PG T0-T120	p=0,054	p<0,001	ND	ND
Intervalle pics TG-PG T0-T120	p=0,62	p=0,03	ND	ND

PG Plasmine Génération, TG thrombine Génération

D.II La modélisation pharmacocinétique permettra-t-elle au clinicien d'ajuster la dose de TA au contexte hémorragique ?

D.II.1 : Un modèle linéaire bicompartimental à double élimination de premier ordre à partir du compartiment central : fuite de TA dans le flux hémorragique ?

A partir des 57 points de mesure chez les 9 patientes de notre étude pilote recevant TA 0,5, 1 ou 2 grammes en cours d'HPP, le meilleur modèle pour prédire l'évolution des concentrations plasmatiques en TA était un modèle linéaire bicompartimental avec double élimination d'ordre 1 [117]. La mesure globale des quantités de TA éliminées dans les urines pendant les 6 heures d'observation nous permettait d'exclure les modèles avec élimination unique du compartiment central [117].

L'élimination non urinaire peut être interprétée comme la fuite de produit dans le sang épanché au cours de l'hémorragie per-césarienne ou par la consommation de TA dans le processus fibrinolyse-antifibrinolyse. Ces hypothèses, évoquées dans les premières études expérimentales chez le porc subissant une plaie de rate, évaluaient la perte de produit dans le sang épanché à 25% [90-91]. L'hypothèse d'une fuite de produit dans le flux hémorragique avait également été émise dans le trauma par Grassyn Delyle *et al.* [94]. Pour ces auteurs, cette hypothèse devait conduire à ajuster la dose en cas de saignement massif [94]. Cependant aucune de ces études PK menées en contexte hémorragique n'avait de données mesurées sur la part d'élimination urinaire de TA par des dosages.

C'est donc un atout majeur de l'étude TRACES pilote que d'avoir établi par notre modèle pharmacocinétique préliminaire, cette perte non-urinaire par des résultats mesurés de l'élimination urinaire. La conséquence thérapeutique est essentielle et contraire de la plupart des recommandations de pratique clinique suggérant une dose unique et uniforme de 1 gramme quel que soit le saignement.

L'exploitation PK-PD des données de l'étude TRACES sera un élément crucial pour vérifier et quantifier cette hypothèse. En effet, pour chaque patiente ayant bénéficié d'une série complète de prélèvements, la création du modèle pourra retracer de façon concomitante et répétée la concentration plasmatique, la quantité urinaire éliminée, le saignement et sa conséquence sur le volume de distribution et la quantité perdue estimée dans le saignement. L'hypothèse d'une consommation de TA dans le processus fibrinolyse/antifibrinolyse pourra également être réfléchi. Cette étude est en cours actuellement.

Notre modèle préliminaire entrain en contradiction avec le seul modèle PK de TA en obstétrique publié par l'équipe américaine de Homa Ahmadzia, Shuhui Li *et al* en 2021 [95-96]. Ces auteurs avaient conclu de leurs travaux que les concentrations plasmatiques de TA pouvaient être prédites au mieux par un modèle bicompartimental à élimination simple urinaire. Ce modèle était élaboré à partir du plasma de 3 groupes de 10 patientes recevant les doses de 5,10 et 15 mg/kg de TA après la délivrance d'une césarienne programmée non hémorragique. Les saignements médians des trois cohortes étaient de 750 [600 à 2000] mL, 750 [518 à 1000] mL et 700 [400 à 800] mL respectivement dans les trois groupes de doses. Une seule césarienne se compliquait secondairement d'une HPP nécessitant une transfusion de globules rouges, probablement dans le groupe 5mg/kg [95-96].

Cette différence entre notre modèle préliminaire et ce modèle sans hémorragie renforce notre hypothèse d'une perte non-urinaire chez les patientes qui saignent, non-retrouvée chez les patientes qui ne saignent pas.

Dans le tableau D.II.1, les volumes des compartiments centraux et périphériques et les clairances apparaissaient très variables d'un contexte à l'autre. Nos résultats et ceux de Li *et al* étaient compatibles avec l'augmentation du volume de distribution en rapport avec la grossesse et donc avec un compartiment central et un compartiment périphérique de volume plus élevé que chez l'adulte mais plus proche de celui de l'enfant [95,106,117].

Tableau D.II.1 Synthèse de la littérature sur la modélisation PK de TA

References	Population	n	Estimates for current studied population			
			CL (L/hr)	VC (L)	Q (L:hr)	Vp (L)
Li et al 2021 [95]	Elective CS Postpartum [adjusted 70kg]	30	9,4	10,1	22,4	14,0
Gillot et al 2020 [117]	Hemorrhagic CS Postpartum Cov. ideal weight	9	10,26	11,5	15,8	30,36
Grassin Dehyle et al 2018 [94]	Trauma prehospital dose Cov. ideal weight [70kg]	71	7,95	14,0	32,2	5,0
Lanoisellée et al 2018 [87]	Adults Hip arthroplasty [86kg]	166	7,3	7,5	23,3	9,55
Grassin Dehyle et al 2013 [85]	Adults CBP [86kg]	61	5,6	8,1	39,5	13,2
Dowd et al 2002 [50]	Adults Before CBP [86kg]	30	9,5	11,2	12,2	9,8
Goobbie et al 2013 [93]	Pediatrics craniosynostosis	66	38,1	37	2,77	1,53
Grassyn Dehyle et al 2013 [106]	Pediatrics Before CBP	21	2,85	17,3	6,7	40,3

Cl clairance VC volume du compartiment central Q Constante de diffusion Vp Volume de compartiment périphérique

D.II.2 : Un modèle linéaire bicompartimental amélioré par la covariable poids idéal/ dose ?

Dans les études antérieures, la principale covariable mise en évidence comme affectant le volume de distribution de TA était le poids idéal [77-82]. Nos résultats mettaient en évidence l'influence de la covariable poids idéal/dose dans l'échantillon de patients de l'étude TRACES pilote [117]. Dans les modèles publiés chez les traumatisés, en la chirurgie cardiovasculaire ou orthopédique, la covariable poids était le plus souvent normalisée sur le poids moyen de la population (Tableau D.II.1) [85,87,94].

Chez les patientes étudiées par Li *et al*, le modèle n'est pas amélioré par la covariable poids. Le poids était normalisé sur une moyenne de 70 kg alors que 40% des patientes étaient obèses dont 23% obèses de type 3 [95]. La sélection des patientes était en effet très dispersée : âge de 18 à 50 ans, poids médian de fin de grossesse de 86.5 kg (de 59.5 à 147.5 kg), IMC médian de 31.2 kg/m² (de 23.2 à 55.8 kg/m²). Elles présentaient des pathologies antérieures à la grossesse ou obstétricales pour 30% d'entre elles : diabète ou hypertension ou prééclampsie. Par ailleurs, la dose de TA administrée étant bloquée à un plafond de 1000 mg, ce seuil représentait un biais participant à l'absence d'influence du poids. Cette limite réduisait ainsi la dose réellement reçue par les patientes du groupe 15 mg/kg. Les doses de TA administrées étaient respectivement de 416.2 mg [347 - 632.8] dans le groupe 5 mg/kg (n=10) ; de 853.6mg [595.1 à 1022.9] dans le groupe 10 mg/kg (n=10) et 1000mg [1000 – 1000] dans le groupe 15 mg/kg (n=10). Ce plafond pénalisait l'analyse PK dès que le poids était au-delà de 67kg. Dans ce contexte, le cofacteur poids ne pouvait apparaître dans le modèle proposé par Li *et al* [95,96].

L'étude PK de nos données TRACES visera à apporter des arguments sur une plus large population de parturientes hémorragiques sur ces deux hypothèses contradictoires.

Message :

Un modèle pharmacocinétique préliminaire bicompartimental à une double élimination de premier ordre à partir du compartiment central a pu être établi. Il est amélioré par la covariable poids idéal/dose. L'élimination non-urinaire pourrait être attribuée à une perte de produit dans le flux hémorragique ou à une consommation dans le processus fibrinolytique. Notre modèle semble différent de celui retrouvé si TA est administré en prophylaxie dans un contexte non-hémorragique.

D.III : Définir les cibles pharmacodynamiques de TA pour ajuster la dose optimale

D.III.1 Mesurer l'antifibrinolyse biologique pour évaluer l'efficacité de TA : l'inhibition de la génération de plasmine

L'acide tranéxamique est à présent considéré comme incontournable dans la prise en charge du saignement [128-130]. Si l'évaluation de l'efficacité clinique de réduction du saignement et de la morbidité/mortalité maternelle due à l'hémorragie restait l'objectif pharmacodynamique principal, ces critères cliniques dépendaient de plusieurs facteurs comme le tonus utérin et la compression mécanique des vaisseaux après le décollement placentaire, les lésions tissulaires dues à la chirurgie ou à l'accouchement lui-même et des traitements administrés [7]. C'est pourquoi l'évaluation de l'efficacité de TA sur les marqueurs biologiques de la fibrinolyse/antifibrinolyse était susceptible de contribuer à la définition précise et objective des objectifs pharmacodynamiques permettant d'ajuster la dose.

Les études d'efficacité biologique de TA en contexte obstétrical sont encore rares et portent essentiellement sur la mesure *ex-vivo* de l'antifibrinolyse.

Cette mesure *ex-vivo* évalue l'action antifibrinolytique du plasma d'une patiente traitée sur un substrat fibrinolytique calibré. Le calibrage de la fibrinolyse initiale consiste en l'addition d'une dose fixe de t-PA afin d'initier une lyse *in-vitro* du caillot qui est corrigée par l'addition du plasma de la patiente ayant reçu des doses variables de TA [43,67,125-126]. L'avantage de cette mesure *ex-vivo* est d'être une mesure fiable du potentiel de génération de plasmine (PG) et donc de valider et nourrir les mesures *in-vivo* [43,67]. Dans le postpartum non hémorragique, PG a pu être validé dans notre étude. PG présentait un pic retardé par rapport au pic de thrombine et son délai d'apparition après le pic de thrombine était lié au saignement physiologique [126]. Ce résultat est compatible avec la physiologie de l'hémostase et de la fibrinolyse. L'étude de Miszta s'intéressait à l'inhibition du potentiel de génération de plasmine *in-vitro* et *ex-vivo* [67]. Les conditions de réalisation de l'essai dans notre série TRACES non hémorragique comparée à celle de Miszta *et al* étaient les suivantes en termes de concentrations finales de t-PA (193 IU/mL vs 0.31 µg/mL) et de substrat fluorogénique (33 µM vs 0.5 mmol/L) [67]. Miszta *et al* validaient le test PG *in vitro* pour différentes concentrations de fibrinogène et de plasminogène/plasmine et montraient que TA ne retardait pas l'initiation de la fibrinolyse en deca de 15µg/mL mais réduisait de 85% la vélocité et le temps de pic dès la concentration de 10 µg/mL [67,126]. Dans les trois

groupes de 10 plasmas, le pic de PG était réduit et le temps de pic allongé par TA de façon dose-dépendante. Ce résultat était partiellement concordant avec l'étude du potentiel de génération de plasmine *in vitro* et *ex-vivo* chez des patientes non hémorragiques [67]. L'étude *ex-vivo* portait sur le potentiel de PG des plasmas des 30 patientes de l'étude d'Amzadia *et al.* [96]. Comme notre étude TRACES, cette étude retrouvait pour toutes les doses une réduction de la vitesse et du pic [96,126]. La vitesse était le paramètre le plus intimement lié à la concentration mesurée de TA dans les plasmas [67]. Cependant notre étude montrait que la dose faible de 0,5gr ne réduisait pas de façon significative le temps de pic et l'intervalle entre les pics PG et TG. L'étude de Miszta *et al* ne s'intéressait pas à la génération de thrombine mesurée simultanément ni à leur interaction [67].

Enfin il était à noter que la technique développée par notre étude et celle de Miszta *et al* concernait exclusivement la génération de plasmine induite en complexe ternaire par l'activation du plasminogène par le t-PA sur le support de la fibrine native et ne concernait pas la génération de plasmine induite par l'u-PA [43,88].

La réduction de la fibrinolyse *ex-vivo* était également mesurée en thromboélastométrie (ROTEM ®) par la lyse maximale. C'était le cas pour Li *et al* dont l'objectif était la réduction de 100% à 17% de la lyse maximale. Cette cible permettait à Ahmadzia *et al* d'établir un profil pharmacodynamique pour TA et de recommander la dose de 550 à 650 mg comme optimale en administration prophylactique [96].

Message :

Cet effet anti-fibrinolytique de TA dose-dépendant peut désormais être mesuré ex-vivo par l'inhibition de la génération de plasmine induite par le t-PA (dont la technique est validée en obstétrique par l'essai TRACES NH). Cette inhibition (relative à la PG du groupe placebo) est dose-dépendante, retrouvée avec la dose standard de 1 gramme de TA mais pas avec la dose faible de 0,5 gramme de TA administrée dans un contexte hémorragique.

D III.2 Ajuster la dose et le timing de TA à l'intensité et à la chronologie variables de l'activation fibrinolytique en situation clinique.

Si la mesure de l'antifibrinolyse *ex-vivo* permettait d'attester de la réduction de la génération de plasmine sur un support de fibrinolyse normalisée par l'adjonction d'une quantité donnée de t-PA, la réalité de l'activation de la fibrinolyse s'avère très variable. Elle mérite très probablement d'être prise en compte pour moduler l'objectif cible.

Dans une récente étude de cohorte sur deux ans dans toutes les maternités du Pays de Galles, Bell *et al* révélaient que l'HPP massive supérieure à 2500mL concernait 349 des 60914 accouchements (0,57 %) [131]. La coagulopathie aigüe obstétricale représentait 20% des hémorragies massives mais 75% des anomalies d'insertion placentaire et 100% des hématomes rétroplacentaires de type IIIB avec mort fœtale et 100% des embolies amniotiques [132]. La coagulopathie aigüe obstétricale apparaît comme une entité spécifique parfois inaugurale dans ces deux dernières pathologies. La fibrinolyse peut être prédominante, très intense et non liée au saignement [24, 133]. C'est pourquoi la connaissance du niveau de la fibrinolyse initiale est importante pour ajuster l'effet antifibrinolytique recherché. Cet objectif peut être atteint par la mesure des D-dimères, des complexes plasmine-antiplasmine et par la lyse maximale en thromboélastométrie. La mesure des D-dimères et des PAP sont les marqueurs directs de la fibrinolyse. Les D-dimères témoignent de la cascade de la coagulation et de la fibrinolyse alors que les complexes PAP sont le produit direct de la génération de plasmine et de son inhibition en aval par l'alpha2 antiplasmine.

Utilisant ces biomarqueurs en valeur absolue, l'hyperfibrinolyse était marquée dès le début de l'HPP et maximale à la deuxième heure dans les deux essais ayant mesuré ces données [24-25]. Dans l'essai EXADELI, l'inhibition était maximale entre le 30^{ème} et la 120^{ème} minute après l'injection [24]. Dans l'essai WOMAN-ETAC, la réduction des D-dimères était le seul impact biologique significatif de TA alors que la lyse maximale thromboélastométrique n'était pas réduite [25]. Les données de cet essai restent cependant sujettes à caution parce que le fibrinogène plasmatique apparaissait hors des valeurs normales en postpartum et très élevé pour des patientes hémorragiques. L'apport de l'essai TRACES est l'analyse longitudinale de l'évolution dans le temps de ces biomarqueurs et de leur variabilité. La méthodologie statistique approfondie a permis de comparer l'augmentation des biomarqueurs au fil de l'hémorragie en pourcentage du niveau initial et de comparer son inhibition selon le régime de dose antifibrinolytique. Il était intéressant d'observer que l'inhibition de l'hyperfibrinolyse était identifiée chez les patientes recevant la dose standard de 1 gramme et pas chez les patientes ayant reçu la dose faible de 0,5 gramme. Dans le groupe dose standard mais pas dans le groupe dose faible par rapport au placebo, l'élévation des D-dimères était significativement réduite de la 30^{ème} à la 120^{ème} minute ainsi que l'élévation des

PAP de la 30^{ème} à la 60^{ème} minute. Ce résultat biologique éclairait la moindre efficacité clinique de la faible dose.

Message :

Grâce à l'analyse longitudinale en temps répétés des biomarqueurs D-dimères et complexes PAP en pourcentage d'augmentation par rapport à leur valeur initiale, l'essai TRACES a permis d'établir que l'inhibition de l'hyperfibrinolyse observée dans le groupe placebo était significativement réduite par l'administration d'une dose standard d'acide tranéxamique mais pas d'une dose faible, dans le contexte de la césarienne hémorragique.

D.III.3 Cible d'efficacité clinique

Dans l'essai TRACES, l'efficacité clinique était établie par le saignement additionnel après injection de TA. Elle était significativement moindre dans le groupe dose faible comparée au groupe dose standard. Il n'y avait pas de réduction du saignement additionnel comparé au placebo.

Dans la littérature, les doses employées de TA variaient de 10 à 100 mg/kg, basées sur les critères d'efficacité comme la réduction du saignement total, le besoin transfusionnel, la morbidité ou la mortalité [46-47,50-51,64-65]. Si la mortalité est un indicateur robuste, elle nécessite un nombre important de sujets à étudier. Comme la mortalité est un évènement relativement rare dans les pays avec des ressources de santé élevées, les études étaient menées dans les pays à faible ressources de santé dans lesquels le taux de mortalité et sa réduction étaient mesurables [49,65]. Pour la plupart de ces essais randomisés, les critères de jugement reposaient sur la réduction du volume de saignement ou l'incidence de l'HPP définie par un volume de saignement supérieur à 500mL ou 1000mL ou le besoin transfusionnel [60-61,64-65]. Dans les études utilisant de fortes doses de TA de 4g ou 30 mg/kg suivies d'une perfusion continue de 1g / heure ou 16 mg/kg/h pendant 6 heures, le pourcentage de réduction du volume du saignement était significatif mais restait modéré [60-61,64-65]. Mais c'est l'évolution vers l'hémorragie sévère incoercible qui semblait bénéficier de l'impact de TA [64]. Cet effet n'était pas vérifié après l'administration prophylactique de 1g après le clampage du cordon au cours de la césarienne ou après accouchement par voie basse [60-61].

La pertinence et la précision de ces cibles cliniques était par ailleurs discutées. La précision de la mesure gravitationnelle du volume du saignement dans les sacs de recueil ou celle calcul de la perte sanguine à partir de la chute de l'hémoglobine

compensée par le volume transfusé sont discutées en obstétrique alors qu'elle ne l'est pas dans les autres domaines de l'hémorragie massive [60-61,64]. La pertinence clinique d'une réduction du saignement de l'ordre de 100 à 250 mL selon les indications incitait à la prudence [60-61,64]. Dans l'essai TRACES, l'évolution vers une hémorragie massive de plus de 2500mL n'était pas modifiée par les doses faibles et standard de TA. La décision de transfuser en deca ou au-delà du seuil d'hémoglobine de 8g/dL et le volume transfusé était dépendant de l'observateur. Il en est de même de la décision d'administrer des utérotoniques [60-61]. Le besoin transfusionnel en concentrés érythrocytaires n'était réduit en obstétrique que grâce aux fortes doses de TA (essai EXADELI) ou par son utilisation prophylactique chez des patientes présentant une anémie du prépartum [64,134]. En revanche, cette épargne transfusionnelle est reconnue par l'utilisation d'une stratégie guidée par la thrombélastométrie associant transfusion de concentrés globulaires, TA, fibrinogène concentrés et plasmas [132,135-136].

Message

Les critères de jugement cliniques (réduction du saignement, du besoin transfusionnel, de la morbidité et de la mortalité) sont multifactoriels et leur mesure manque parfois de précision. Parallèlement à la moindre efficacité biologique, la faible dose de TA semblait avoir une moindre efficacité sur le saignement additionnel mais une meilleure tolérance en terme de nausées vomissements.

D.IV. Comprendre le créneau temporel d'efficacité clinique

Dans les hémorragies liées au trauma et à l'accouchement, les larges études cliniques montraient un créneau temporel d'efficacité avant la troisième heure [49,63]. Dans l'essai WOMAN, TA n'était pas significativement efficace sur la mortalité due à l'hémorragie avant la première heure et après la troisième heure [63]. Il est intéressant à partir de notre travail d'émettre des hypothèses que la modélisation PK-PD pourrait conforter.

En effet, notre modèle préliminaire suggérait que l'élimination non urinaire du produit pouvait être en lien avec une fuite de produit dans le flux hémorragique [117]. On peut penser que cette fuite survenait majoritairement pendant la première heure expliquant l'inefficacité relative du produit pendant la première heure.

L'impact négatif observé au-delà de la troisième heure pourrait être expliqué en théorie comme suit:

- le plasminogène était initialement activé en présence de fibrine native par le t-PA. Or à la troisième heure, l'activation du plasminogène en plasmine était relayée par l'u-PA, générant une plasmine sur laquelle TA était inefficace [28,30,38,56,88]. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante que le liquide amniotique et les membranes fœtales contiennent de grandes quantités d'u-PA alors que l'embolie de liquide amniotique s'accompagne d'une fibrinolyse inaugurale primitive [28-29,132].
- les concentrations minimales de TA et l'inhibition de la fibrinolyse n'étaient pas atteintes dans le groupe faible dose alors qu'elles échappaient après la deuxième heure dans le groupe dose standard. Si ces données étaient confirmées par l'analyse pharmacodynamique, une réinjection de TA pourrait être recommandée au-delà de la deuxième heure en cas de persistance du saignement.

Message

Dans le contexte de l'HPP, il existe un créneau temporel d'efficacité clinique de TA au-delà de la première heure et en deçà de la troisième heure. L'élimination de TA dans le saignement, telle qu'évoquée dans notre modèle pharmacocinétique préliminaire, peut fournir une explication à l'absence d'efficacité observée pendant la première heure suivant le début du saignement. L'inefficacité de TA à inhiber la génération de plasmine activée par l'u-PA peut expliquer la perte d'action après la troisième heure, ce d'autant que les membranes et le liquide amniotique libèrent de grandes quantités d'u-PA. Cette inefficacité tardive peut être aussi due à la baisse rapide de la concentration plasmatique de TA après une faible dose et également au-delà de la deuxième heure après une dose standard.

D.V Interférence de TA avec la génération de thrombine et la fibrinogénolyse

Dans la coagulopathie traumatique, Godier *et al* décrivait le fibrinogène comme la cible directe de la plasmine et l'intensité de la fibrinogénolyse comme parallèle à celle de la PG [137]. La baisse du fibrinogène est centrale dans la coagulopathie aigüe obstétricale [19-26]. Dans notre étude comme dans celle de Roberts *et al*, l'évolution du fibrinogène n'était pas influencée par l'administration de TA [24-25].

L'hypothèse d'un impact de TA sur la génération de thrombine était également plausible par son effet de levée de l'inhibition de la voie classique du complément, du facteur XII et de la voie intrinsèque de la coagulation. Une forte concentration de TA de 126 à 202 µg/mL serait à priori nécessaire [30,50-51]. L'exploration concomitante de la voie du complément sera faite à partir des prélèvements collectés à cet effet dans

les trois groupes de l'étude TRACES. L'activation du complément (C5b-9 : complexe d'attaque membranaire) avait été mesurée dans le trauma avec phénotype fibrinolytique [138-139]. Elle était prévenue par TA [139]. Cette étude ancillaire de l'étude TRACES est d'autant plus importante que l'activation du complément est une composante majeure de l'embolie de liquide amniotique par exemple [140].

Dans l'étude TRACES, la génération de thrombine n'était pas modifiée par les deux régimes de doses de TA. Dans l'étude de Li *et al*, l'absence de modification de la génération de thrombine était interprétée comme une garantie d'absence de risque thrombotique lié à TA. Cette absence de risque thrombotique artériel et veineux avait été soulignée par Godier et al à partir des données de l'étude CRASH2 dans le trauma [137].

Message

Si TA ne semblait pas protéger contre la fibrinogénolyse dans le contexte obstétrical, la génération de thrombine n'était pas affectée par l'une ou l'autre dose de TA, corroborant l'absence d'excès de risque thrombotique lié à ce médicament essentiel. L'activation du complément est en cours d'exploration.

D.IV Modélisation PK-PD

Notre étude discriminait un effet dose avec un moindre impact de la dose faible de TA 0,5gr comparées à la dose standard de TA 1 gramme sur la réduction du saignement et les marqueurs biologiques de l'hyperfibrinolyse. Les concentrations médianes de TA étaient deux fois moindres dans le groupe dose faible que dans le groupe dose standard (Tableau R.IV.5).

Lechien et al avaient comparé l'EC95 de TA sur l'inhibition de la fibrinolyse *ex-vivo* par le canal thromboélastométrique EXTEM, chez 30 femmes en fin de grossesse versus 10 patientes non enceintes [125]. Ils établissaient que l'EC95 en fin de grossesse est plus élevée (14.7 µg/ml (95% CI 12.4--17.5 µg/ml)) qu'en dehors de la grossesse (8.7 µg/ml (95% CI 5.5--13.9 µg/ml) $p < 0,001$) [125]. Les concentrations-cibles de 10 µg/mL, suggérées par les travaux de Mitza et al. [67] étaient maintenues au-delà d'une heure et de deux heures dans les deux groupes traités. Les concentrations-cibles de 16 µg/mL, suggérées antérieurement par Grassyn-Delyle en chirurgie cardiovasculaire pédiatrique étaient maintenues au-delà de 30 minutes et de deux heures dans les deux groupes traités. Chez certaines patientes, les pics de concentrations atteignaient les

concentrations-cibles identifiées comme inhibant l'activation du facteur XII par la voie de la kallibréine, Les concentrations urinaires médianes étaient dose-dépendantes. Cependant au niveau individuel, on observait une grande variabilité du saignement initial et additionnel, de l'intensité de la fibrinolyse, de la génération de plasmine et des concentrations de TA. Cette dispersion était modérée chez les patientes non-hémorragiques de Mitza *et al* malgré leurs caractéristiques anthropométriques [67]. On peut suggérer que l'hémorragie en elle-même peut expliquer cette dispersion par la perte du produit suggérée par notre modèle préliminaire et par les différents profils des phénotypes de coagulopathie.

A partir de nos données, la modélisation PK se fixe à présent comme objectif de déterminer le profil pharmacocinétique en disposant des concentrations plasmatiques, urinaires et dans le saignement utérin. La pharmacodynamique s'appuiera sur l'effet dose biologique pour projeter un modèle qui puisse guider le clinicien dans l'ajustement de la thérapeutique. La modélisation PK-PD disposant des paramètres des modèles et de leur évolution temps par temps pourra affiner la cible de concentration à atteindre chez des patientes présentant une hémorragie du postpartum.

Message

Les cibles pharmacodynamiques dans le contexte de l'hémorragie obstétricale restent à définir et pourrait contribuer à affiner l'objectif d'antifibrinolyse et ajuster la dose de TA.

D.VII Limites de l'étude

Les limites de l'étude portent sur le défaut de puissance en rapport avec un faible recrutement. Cependant le nombre de sujets nécessaires pour démontrer un effet-dose était calculé à partir des résultats d'une étude utilisant de fortes doses de 4g puis 1g/h de TA et de l'étude ancillaire biologique qui y était associée [24,64]. Les études randomisées en double aveugle contre placebo analysant l'impact clinique de TA 1g en prophylaxie avant accouchement voie basse n'ont pas montré d'impact clinique sur le saignement et l'incidence de l'HPP malgré un recrutement de presque 4000 patientes [60]. Cette même dose en cours de césarienne chez plus de 4000 patientes n'avait qu'un impact modéré de réduction du volume de saignement calculé et de l'incidence de l'HPP de plus de 1000mL et pas d'impact sur le saignement mesuré [61]. C'était grâce au recrutement de 20000 patientes que l'essai international WOMAN

avait pu démontrer un effet clinique de réduction de la mortalité due à l'hémorragie [63]. Ceci explique certainement que, dans l'étude TRACES, l'une et l'autre dose de TA ne montrait pas d'impact sur le critère principal de jugement comparé au placebo. Cependant la qualité méthodologique randomisée double aveugle versus placebo donne du poids à la démonstration de l'effet-dose en défaveur de la dose faible comparée à la dose standard. Ce recrutement a par ailleurs permis de recueillir les données biologiques et les mesures de concentrations nécessaires à l'analyse prospective PK-PD.

Conclusion

L'étude TRACES randomisée contrôlée dose-effet double aveugle versus placebo démontre qu'une dose faible de 0,5g d'acide tranéxamique est insuffisante et moins active qu'une dose standard de 1g pour réduire le saignement actif en cours de césarienne hémorragique et inhiber la fibrinolyse mesurée *in vivo* et *ex-vivo*. Cette insuffisance d'effet est parallèle à une concentration plasmatique médiane moindre et de durée plus courte. La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique pourra être affinée en s'appuyant sur des données cliniques et biologiques complémentaires, à exploiter temps d'observation par temps d'observation. Ces mesures supplémentaires de concentrations plasmatiques, urinaires et dans le saignement utérin épanché devraient permettre de conforter le modèle PK bicompartimental avec double élimination de premier ordre à partir du compartiment central chez les patientes hémorragiques. Cette notion est importante puisqu'au moins 25% de TA peut disparaître dans le flux hémorragique. La validation du modèle PK permettra de déterminer au mieux la concentration plasmatique à atteindre et donc l'ajustement des doses à administrer pour contrôler le saignement induit par la coagulopathie.

Références

1. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller A-B, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 30 janv 2016;387(10017):462-74. Doi 10.1016/S0140-6736(15)00838-7
2. Rapport sur la santé dans le monde, 2005 - donnons sa chance à chaque mère et à chaque enfant. <https://www.who.int/whr/2005/fr/>
3. Ducloy-Bouthors, A.-S., Ducloy, J.-C., Sicot, J. Impact of a perinatal network medical practice improvement program on postpartum hemorrhage-related morbidity. *Int.J.Gynaecol.Obstet.*2009,104,68–69. Doi 10.1016/j.ijgo.2008.08.022
4. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 6e rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM), 2013-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 237 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr<http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquete-nationale-confidentielle-sur-les-morts-maternelles>
5. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 76 e1-10. Doi 10.1016/j.ajog.2015.02.023
6. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. *BJOG* 2017;124:718–722. Doi: 10.1111/1471-0528.14305.
7. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014; 54: 1756-68. Doi 10.1111/trf.12550
8. Sentilhes L, Vayssièrè C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198:12-21. Doi 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012
9. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. avr 2017;124(5):e106-49. Doi: 10.1111/1471-0528.14178
10. Muñoz, M, Stensballe, J, Ducloy-Bouthors, AS, et al Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement; 2019;17(2);112-136. Doi: 10.2450/2019.0245-18.
11. O'Brien, K.L., Shinker, S.A., Lockhart, E.L; Transfusion Management of Obstetric Hemorrhage; *Transfus Med Rev*; 2018;32;249–255. doi: 10.1016/j.tmr.2018.05.003.
12. Shaylor, R., Weiniger, C.F., Austin, N., et al; National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review; *Anesth. Analg*; 2017; 124(1):216-232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473
13. Revert, M., Cottenet, J., Raynal, P., et al. Intrauterine balloon tamponade for management of severe postpartum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study. *BJOG* 2017 ;124, 1255–1262. doi: 10.1111/1471-0528.14382. Epub 2016 Oct 25.
14. Nakashima A, Ogita K, Chita M et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage *J Perinat Med* 2017 DOI 10.1515/jpm-2016-0238

15. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, et al. DIC score in pregnant women - a population-based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS ONE*. 2014;9:e93240. doi: 10.1371/journal.pone.0093240
16. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):452-63. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.054.
17. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S56-S60. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30069-5.
18. Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Fourrier F. Comparison of Two Diagnostic Scores of Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnant Women Admitted to the ICU. *PLoS ONE* 2016;11(11): e0166471. doi: 10.1371/journal.pone.0166471.
19. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. févr 2007;5(2):266-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
20. Collins PW, Liley G, Bruynseels D, Laurent DB-S, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood*. 11 sept 2014;124(11):1727-36. doi: 10.1182/blood-2014-04-567891. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. juin 2012;108(6):984-9. Doi : 10.1093/bja/aes096
21. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. avr 2011;20(2):135-41. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG*. juill 2009;116(8):1097-102. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02187.x
22. Karlsson O, Sporrang T, Hillarp A, Jeppsson A, Hellgren M. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. *Anesth Analg*. oct 2012;115(4):890-8. Doi: 10.1213/ANE.0b013e3182652a33
23. Rigouzzo A, Louvet N, Favier R, Ore M-V, Piana F, Girault L, et al. Assessment of Coagulation by Thromboelastography During Ongoing Postpartum Hemorrhage: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesth Analg*. 2020;130(2):416-25. doi: 10.1213/ANE.0000000000004422
24. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br. J. Anaesth*. 2016;116:64-8. Doi 10.1093/bja/aew021
25. Roberts I, Shakur H, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, et al. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with post-partum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9 mai 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12884-018-1794-1.
26. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thrombelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(1):71-6. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.09.008. Lars Schröder,

- Astrid Hellmund, Ulrich Gembruch, et al. Amniotic fluid embolism-associated coagulopathy: a single-center observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020; 301:923–929. DOI: 10.1007/s00404-020-05466-w
27. Emmanuelle Jeanpierre. Physiologie et pathologies de l'hémostase. Coagulation intravasculaire disséminée. Université de Lille.
 28. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S98-105. Doi: 10.1111/jth.12935.
 29. Uszyński M, Perlik M, Uszyński W, Zekanowska E. Urokinase plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) in gestational tissues; Measurements and clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 mai 2004;114(1):54-8. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2003
 30. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2016;175(1):12-23. Doi: 10.1111/bjh.14255.
 31. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen EF. Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1990;162(5):1158-63. Doi: 10.1016/0002-9378(90)90006-s.
 32. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115(1):150-2. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03082.x
 33. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, Irion O, De Moerloose P. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 268–71. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01108.x.
 34. Patel JP, Patel RK, Roberts LN, Marsh MS, Green B, Davies JG, et al. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium. *BMC Pregnancy Childbirth.* 19 2014;14:384. doi: 10.1186/s12884-014-0384-0.
 35. Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, et al. physiologie de la grossesse. Physiologie de l'accouchement. In :*Physiologie humaine appliquée 2^{ème} édition.* Pr Martin et al, Eds Arnette Paris Mars 2017.
 36. Chan W-S. Can pregnancy-adapted algorithms avoid diagnostic imaging for pulmonary embolism? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 04 2020;2020(1):184-9. Doi: 10.1182/hematology.2020000105.
 37. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2013;208(2):102-8. Doi : 10.1016/j.ajog.2012.06.035.
 38. Blondon M, Le Gal G, Meyer G, Righini M, Robert-Ebadi H. Age-adjusted D-dimer cutoff for the diagnosis of pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:865-875. Doi: 10.1111/jth.14733
 39. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652-62. doi: 10.1111/jth.13957.
 40. Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T. Thrombin-antithrombin complex and α_2 -plasmin inhibitor-plasmin complex levels after cesarean section in normal pregnancies and pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2003;82(2):213-6. doi: 10.1016/s0020-7292(03)00193-0.
 41. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost.* févr 2013;11(2):307-14. doi: 10.1111/jth.12078.
 42. Ducloy-Bouthors AS haemostasis and pregnancy. European obstetric anesthesia e-learning school www.eesoa.com
 43. Van Geffen M, Loof A, Lap P, Boezeman J, Laros-van Gorkom BAP, Brons P, et al. A novel hemostasis assay for the simultaneous measurement of

- coagulation and fibrinolysis. *Hematology*. 2011;16(6):327-36. Doi : 10.1179/102453311X13085644680348.
44. Van Geffen M, Menegatti M, Loof A, Lap P, Karimi M, Laros-van Gorkom B a. P, et al. Retrospective evaluation of bleeding tendency and simultaneous thrombin and plasmin generation in patients with rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):630-8. Doi: 0.1111/j.1365-2516.2012.02759.x.
 45. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, Rourke C, Platton S, Cohen M, et al. Activated Protein C Drives the Hyperfibrinolysis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Anesthesiology*. 2017;126(1):115-27. Doi:10.1097/ALN.0000000000001428.
 46. McCormack, P.L., Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012; 72: 585–617. Doi: doi: 10.2165/11209070-000000000-00000.
 47. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. janv 2015;70 Suppl 1:50-3, e18. Doi : 10.1111/anae.12910.
 48. RCP Acide tranéxamique Agence Nationale de Sécurité du Médicament
 49. Shakur, H., Roberts, I., Bautista, R., Caballero, J., Coats, T., Dewan, Y., 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. *Lancet* 2010.;376:23–32. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
 50. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. août 2002;97(2):390-9. Doi: 10.1097/00000542-200208000-00016.
 51. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. sept 1995;110(3):835-42. Doi :0.1016/s1053-0770(98)90235-x.
 52. Henry, D., Carless, P., Fergusson, D., Laupacis, A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180, 183–193. Doi: 10.1503/cmaj.081109.
 53. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 20 2020;395(10241):1927-36. Doi : 10.1016/S0140-6736(20)30848-5.
 54. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 09 2019;394(10210):1713-23. Doi : 10.1186/1745-6215-13-87.
 55. Delphine Garrigue-Huet, Anne Godier, Maximilien Desvages, Sophie Susen. Coagulopathie aigüe traumatique. Conférences d'essentiels SFAR Le congrès 2019. <https://sfar.org/espace-professionel-anesthesiste-reanimateur/actas-des-congres-precedents/actas-congres-sfar-2019/>
 56. Locke M, Longstaff C. How treatment delay may lead to loss of effectiveness of tranexamic acid. *ANZ Journal of Surgery*. 2020;90(4):416-8. doi 10.1111/ans.15669.
 57. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment

- of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(11):563-71. Doi: 10.1016/j.annfar.2014.07.748.
58. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2015;114(4):576-87. Doi: 10.1093/bja/aeu448.
 59. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat M-V, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med.* 23 2018;379(8):731-42. Doi: 10.1056/NEJMoa1800942.
 60. Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 29 2021;384(17):1623-34. Doi : 10.1186/s12884-019-2718-4.
 61. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, Fawole B, Beaumont D, Balogun E, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):712. Doi : 10.1186/s13063-018-3081-x.
 62. Sentilhes et al. L'acide tranéxamique en prévention de l'hémorragie du post-partum après césarienne en cas de placenta prævia . Etude contrôlée, en double aveugle, contre placebo, randomisée, multicentrique TRAAPrevia *Code promoteur : CHUBX 2018/64*
 63. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. 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. *The Lancet.* mai 2017;389(10084):2105-16.doi : 10.1016/S0140-6736(17)30638-4
 64. Ducloy-Bouthors, A.-S., Jude, B., Duhamel, A., et al.2011. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 15, R117. Doi: 10.1186/cc10143.
 65. Shakur-Still H, Roberts I, Fawole B, Kuti M, Olayemi OO, Bello A, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res.* 2018;3:100. Doi: 10.12688/wellcomeopenres.10383.1.
 66. Dallaku K, Shakur-Still H, Beaumont D, Roberts I, Huque S, Delius M, et al. No effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation (ETAPlaT) in postpartum haemorrhage: a randomised placebo-controlled trial. *Wellcome Open Research.* 2019;4:21. Doi : 10.12688/wellcomeopenres.9964.1.
 67. Miszta A, Ahmadzia HK, Luban NLC, Li S, Guo D, Holle LA, et al. Application of a plasmin generation assay to define pharmacodynamic effects of tranexamic acid in women undergoing cesarean delivery. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):221-32. Doi: 0.1111/jth.15114.
 68. Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol.* 2016;79(1):18-26. Doi: 10.1002/ana.24558.
 69. Garcha PS, Mohan CVR, Sharma RM. Death after an inadvertent intrathecal injection of tranexamic acid. *Anesth Analg.* 2007;104(1):241-2. Doi: 0.1213/01.ane.0000250436.17786.72.
 70. Sentilhes Mattuizzi A, Deneux-Tharoux C. Intravenous tranexamic acid and thromboembolic events: importance of the assessment time window. *JAMA Surg* (in press). Doi: 0.1001/jamasurg.2021.4138.

71. Shander A, Javidroozi M, Sentilhes L Tranexamic acid and obstetric hemorrhage: give empirically or selectively? *Int J Obstet Anesth.* 2021 Jun 30;48:103206. Sous presse doi: 10.1016/j.ijoa.2021.103206.
72. Bamber. Prophylactic tranexamic acid at delivery : if not now, when?. In press in *Int J Obstet Anesth* 2022;49:103232
73. Jonard M, Ducloy-Bouthors A-S, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care.* 2014;4:36. Doi: 10.1186/s13613-014-0036-6.
74. Frimat M, Decambrom M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):50-7. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.022.
75. Meybodi F, Jamme M, Tsataris V, Provot F, Jourdain M, Ducloy Bouthors AS, et al. Postpartum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(suppl_1):i120-1. Doi: 10.1093/ndt/gfz025.
76. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. *The Lancet Global Health.* 2018;6(1):e18-9. Doi : 10.1016/S2214-109X(17)30428-X.
77. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant Å, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7(5):375-80. Doi: 10.1007/BF00558210.
78. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J. Clin. Pathol. Suppl. (R. Coll. Pathol.).* 1980;14:41–7. PMID: 7000846
79. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochimica et Biophysica Acta* 1981;673:75-85.PMID 7193484
80. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981;20:65–72. Doi: 10.1007/BF00554669.
81. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1987;137:22–5. PMID 3321402
82. Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of Pharmacokinetic Data from Healthy Volunteers for the Prediction of Plasma Concentrations of Tranexamic Acid in Surgical Patients. *Clin Drug Investig* 1995;10(5):280-7. Doi: 10.2165/00044011-199510050-00005
83. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol* 1991;38(2):113-9. Doi: 10.1002/ajh.2830380208
84. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;92(5):1131-6. Doi: 10.1097/00000539-200105000-00010.
85. Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2013;111(6):916-24. Doi: 10.1093/bja/aet255.
86. Faraoni D, Cacheux C, Van Aelbrouck C, Ickx BE, Barvais L, Levy JH. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014;31:491–8.

87. Lanoiselée, J., Zufferey, P.J., Ollier, E., Hodin, S., Delavenne, X., PeriOpeRative Tranexamic acid in hip arthrOplasty (PORTO) study investigators. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84, 310–319.
88. Silva MMCG, Thelwell C, Williams SC, Longstaff C. Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator. *J Thromb Haemost.* 2012;10(11):2354-60.
89. Godier, A., Parmar, K., Manandhar, K., Hunt, B.J. An in vitro study of the effects of t-PA and tranexamic acid on whole blood coagulation and fibrinolysis. *J. Clin. Pathol.* 2016;70, 154–161.
90. Sondeen, J.L., Hanson, M.A., Prince, M.D., de Guzman, R., Polykratis, I.A., Aden, J.K., Cap, A.P., Dubick, M.A. Double-blinded, placebo-controlled study of early tranexamic acid treatment in swine uncontrolled hemorrhage model. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80, 81–88.
91. Derickson, M.J., McClellan, J.M., Marko, S.T., Kuckelman, J.P., Phillips, C.J., Barron, M.R., Martin, M.J., Loughren, M.J. The effects of hemorrhage on the pharmacokinetics of tranexamic acid in a swine model. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;85, S44–S48.
92. Gertler R, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(8):1745-57.
93. Goobie, S.M., et al. Population Pharmacokinetics of Tranexamic Acid in Paediatric Patients Undergoing Craniostomosis Surgery. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52, 267–276. doi: 10.1007/s40262-013-0033-1.
94. Grassin-Delyle S, Theusinger OM, Albrecht R, Mueller S, Spahn DR, Urien S, et al. Optimisation of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia.*2018;73(6):719-29. Doi: 10.1111/anae.14184.
95. Li S, Ahmadzia HK, Guo D, Dahmane E, Miszta A, Luban NLC, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tranexamic Acid in Women Undergoing Cesarean Delivery. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14767>
96. Ahmadzia HK, Luban NLC, Li S, Guo D, Miszta A, Gobburu JVS, et al. Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):85.e1-85.e11.
97. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(1):1-10.
98. Picetti R, Miller L, Shakur-Still H, Pepple T, Beaumont D, Balogun E, et al. The WOMAN trial: clinical and contextual factors surrounding the deaths of 483 women following post-partum haemorrhage in developing countries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):409.
99. Arribas M, Roberts I, Chaudhri R, Geer A, Prowse D, Lubeya MK, et al. WOMAN-PharmacoTXA trial: Study protocol for a randomised controlled trial to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular, intravenous and oral administration of tranexamic acid in women giving birth by caesarean section. *Wellcome Open Res.* 2021;6:157. Doi: 10.12688/wellcomeopenres.16884.1
100. Kane Z, Picetti R, Wilby A, Standing JF, Grassin-Delyle S, Roberts I, et al. Physiologically based modelling of tranexamic acid pharmacokinetics following intravenous, intramuscular, sub-cutaneous and oral administration in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci.* 2021;164:105893.

101. Novikova, N., Hofmeyr, G.J., 2010. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD007872.
102. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 2018;2:CD012964.
103. Meher S, Cuthbert A, Kirkham JJ, Williamson P, Abalos E, Aflaifel N, et al. Core outcome sets for prevention and treatment of postpartum haemorrhage: an international Delphi consensus study. *BJOG.* 19 juin 2018 Doi : 10.1111/1471-0528.15335.
104. Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., et al. Therapeutic and pharmacobiological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRANexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2018 ;19:148. Doi: 10.1186/s13063-017-2420-7.
105. Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre, E., Saidi, I., et al. TRANexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 :19,149. Doi: 10.1186/s13063-017-2421-6.
106. Grassin-Delyle S, et al. A Practical Tranexamic Acid Dosing Scheme Based on Population Pharmacokinetics in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 2013;118(4):853-62. Doi: 10.1097/ALN.0b013e318283c83a.
107. Bojko, B., et al. Determination of tranexamic acid concentration by solid phase microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry: first step to in vivo analysis. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011 ;879 :3781–3787. Doi : 10.1016/j.jchromb.2011.08.003.
108. Wąsowicz, M et al. Use of a novel technique, solid phase microextraction, to measure tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2012;59:14–20. Doi: 10.1007/s12630-011-9614-3
109. Liang KY Zegler SL. Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre–post designs. *The Indian Journal of Statistics (Series B)* 2000;62:134-148. PMID: 3719049
110. Vickers AJ. Parametric versus non-parametric statistics in the analysis of randomized trials with non-normally distributed data. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:35. Doi 10.1186/1471-2288-5-35.
111. Conover WJ, Iman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics* 1982;38(3):715-24. PMID: 7171697
112. Liu GF, Lu K, Mogg R, Mallick M and Mehrotra DV. Should baseline be a covariate or dependent variable in analyses of change from baseline in clinical trials? *Stat Med.* 2009;28:2509-30. Doi : 10.1002/sim.3639.
113. Harrington D, D’Agostino RB, Gatsonis C, Hogan JW, Hunter DJ, Normand S-LT, et al. New Guidelines for Statistical Reporting in the Journal. *N Engl J Med.* 18 juill 2019;381(3):285-6. Doi: 10.1056/NEJMe1906559
114. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3). doi:10.18637/jss.v045.i03
115. Rubin DB. Introduction, in *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* Hoboken, NJ, USA.: John Wiley & Sons, Inc.; 1987. doi:10.1002/9780470316696
116. Cohen J. The analysis of variance and covariance. In: *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988. p. 273–406.

117. Gilliot S, Ducloy-Bouthors AS, Hennart B, Loingeville F, Jeanne M, Lebuffe G, et al. Hypothesis for a partially non urinary elimination of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section: Traces pilot pharmacokinetic study: Pharmacokinetics of tranexamic acid in obstetrics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;153:1054-86.doi: 10.1016/j.ejps.2020.105486.
118. Fabresse N, Fall F, Etting I, Devillier P, Alvarez J-C, Grassin-Delyle S. LC-MS/MS determination of tranexamic acid in human plasma after phospholipid cleanup. *J.Pharm.Biomed.Anal.*2017;141:149-56.doi:10.1016/j.jpba.2017.04.024
119. Chan, P.L.S et al. The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2011; 38,:41–61. Doi: 10.1007/s10928-010-9175-z
120. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2012;1(9):e6. Doi : 10.1038/psp.2012.4.
121. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5(5):445-79. Doi : 10.1007/BF01061728.
122. Delattre, M., Lavielle, M., Poursat, M.-A., A note on BIC in mixed-effects models. *Electron. J. Stat.* 2014. 8, 456–475. <https://doi.org/10.1214/14-EJS890>
123. Bergstrand, M., Hooker, A.C., Wallin, J.E., Karlsson, M.O., 2011. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J.* 13, 143–151. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z>
124. Robinson, J.D., Lupkiewicz, S.M., Palenik, L., Lopez, L.M., Ariet, M., Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1983. 40, 1016–1019. PMID: 6869387
125. Lechien A, Faraoni D, Van der Linden P. Effective tranexamic acid concentration for 95% inhibition of tissue-type plasminogen activator-induced hyperfibrinolysis in full-term pregnant women: a prospective interventional study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1 avr 2021;32(3):186-93. Doi : 10.1097/MBC.0000000000001015
126. Ducloy-Bouthors A-S, Lassalle F, Gilliot S, Kyheng M, Favier R, Peynaud E, et al. Fibrinolysis after an Elective Caesarean Section without Postpartum Hemorrhage: Pilot Study for Reference Values from the Simultaneous Thrombin and Plasmin Generation Assay. *Austin Hematol.* 2021; 6(1): 1035. <http://doi.org/10.26420/austinhematol.2021.1035>
127. Boer K, den Hollander IA, Meijers JCM, Levi M. Tissue factor-dependent blood coagulation is enhanced following delivery irrespective of the mode of delivery. *J Thromb Haemost.* déc 2007;5(12):2415-20. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02767.x.
128. Franchini M, Mannucci PM. The never ending success story of tranexamic acid in acquired bleeding. *Haematologica.* 2020;105(5):1201-5.
129. Brenner A, Ker K, Shakur-Still H, Roberts I. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* nov 2019;61:66-74.
130. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* juill 2021;5(5):e12546.
131. Bell SF, Collis RE, Bailey C, James K, John M, Kelly K, et al. The incidence, aetiology, and coagulation management of massive postpartum haemorrhage: a

- two-year national prospective cohort study. *Int J Obstet Anesth.* août 2021;47:102983. Doi: 10.1016/j.ijoa.2021.102983
132. Collins PW, Bell SF, de Lloyd L, Collis RE. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* févr 2019;37:106-17. Doi 10.1016/j.ijoa.2018.08.008
 133. Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Max Gonzalez Estevez, Lydie Martel, Marjorie Brottier, Emmanuelle Jeanpierre, Roxanne Gibert, Sixtine Gilliot, Pascal Odou, Gilles Lebuffe. Primary hyperfibrinolysis in Amniotic Fluid Embolism: an illustrated case-report. *Thrombosis update edition invitee Women Health Issue in Thrombosis Haemostasis.* PO15. Sous presse
 134. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth.* oct 2013;7(4):427-31. doi: 10.4103/1658-354X.121077
 135. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM[®] -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* août 2019;74(8):984-91. Doi: 10.1111/anae.14628.
 136. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* févr 2015;70(2):166-75. Doi : 10.1111/anae.12859
 137. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Crit Care.* 29 juin 2012;16(3):135. Doi : 10.1186/cc11374
 138. Barrett CD, Vigneshwar N, Moore HB, Ghasabyan A, Chandler J, Moore EE, et al. Tranexamic acid is associated with reduced complement activation in trauma patients with hemorrhagic shock and hyperfibrinolysis on thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* déc 2020;31(8):578-82. Doi : 10.1097/MBC.0000000000000938.
 139. Barrett CD, Moore HB, Kong Y-W, Chapman MP, Sriram G, Lim D, et al. Tranexamic acid mediates proinflammatory and anti-inflammatory signaling via complement C5a regulation in a plasminogen activator-dependent manner. *J Trauma Acute Care Surg.* janv 2019;86(1):101-7. Doi : 10.1097/TA.0000000000002092.
 140. Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. *Medical Hypotheses.* janv 2007;68(5):1019-25. Doi : 10.1016/j.mehy.2006.09.052.

Publications en rapport avec le thème de recherche.

- Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical Care*. 2011;15(2):R117. doi: 10.1186/cc10143.
- Ducloy-Bouthors A-S, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. nov 2014;119(5):1140-7.
- Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. mai 2016;116(5):641-8.
- Meher S, Cuthbert A, Kirkham JJ, Williamson P, Abalos E, Aflaifel N, et al. Core outcome sets for prevention and treatment of postpartum haemorrhage: an international Delphi consensus study. *BJOG*. janv 2019;126(1):83-93. Top 1%
- Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors A-S, Bonnet M-P, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019;17(2):112-36.
- Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., et al. Therapeutic and pharmaco-biological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRAnexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2018 ;19.148. Doi: 10.1186/s13063-017-2420-7.
- Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre E., Saidi, I., et al. TRAnexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 :19,149. Doi: 10.1186/s13063-017-2421-6
- Gilliot S, Ducloy-Bouthors AS, Hennart B, Loingeville F, Jeanne M, Lebuffe G, et al. Hypothesis for a partially non urinary elimination of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section: Traces pilot pharmacokinetic study: Pharmacokinetics of tranexamic acid in obstetrics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;153:105486.
- Ducloy-Bouthors A-S, Lassalle F, Gilliot S, Kyheng M, Favier R, Peynaud E, et al. Fibrinolysis after an Elective Caesarean Section without Postpartum Hemorrhage: Pilot Study for Reference Values from the Simultaneous Thrombin and Plasmin Generation Assay. *Austin Hematol*. 2021; 6(1): 1035.
- Ducloy Bouthors A-S, Mercier FJ, Grouin JM, Bayoumeu F, Corouge J, Le Gouez A, et al. Early and Systematic Administration of Fibrinogen Concentrate in Postpartum Haemorrhage Following Vaginal Delivery: The FIDEL Randomized Controlled Trial. *BJOG*. 13 mars 2021; 128 :1814-1823. doi : 10.1111/1471-0528.16699

Articles en cours de soumission - révision

- Ducloy-Bouthors AS, Gilliot S, Faraoni D, Sentilhes L. Antifibrinolytic agents for the prevention of postpartum hemorrhage. *Thrombosis Update*. Edition supplément au congrès Women Health Issue in Thombosis Haemostasis Oct 2021. En revision.
- Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Max Gonzalez Estevez, Lydie Martel, Marjorie Brottier, Emmanuelle Jeanpierre, Roxanne Gibert, Sixtine Gilliot, Pascal Odou, Gilles Lebuffe. Primary hyperfibrinolysis in Amniotic Fluid Embolism: an illustrated case-report. *Thrombosis Update*. Edition supplément au congrès Women Health Issue in Thombosis Haemostasis Oct 2021. En revision.
- Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Sixtine Gilliot, Maeva Kyheng, David Faraoni Alexandre Turbelin, Hawa Keita-Meyer, Agnès Rigouzzo, Gabriela Moyanotidou, Benjamin Constant, Françoise Broisin, Agnès Le-Gouez, Rémi Favier, Edith Peynaud, Louise Ghesquiere,

Gilles Lebuffe, Alain Duhamel, Delphine Allorge, Sophie Susen, Benjamin Hennart, Emmanuelle Jeanpierre, Pascal Odou. Tranexamic acid low dose is less efficient than a standard dose to reduce blood loss and inhibit hyperfibrinolysis in hemorrhagic caesarean section? Multicenter double-blind placebo-controlled dose-ranging (TRACES) trial. BJOG 2021 en cours de soumission

Communications portant sur le thème

2018

- Hémorragies de la déivrance. Dr. AS Bouthors. Congrès société française de réanimation médicale. Paris 2018
- Coagulopathie et grossesse. Stratégies thérapeutiques. CARO Reims 2018.
- L'acide tranéxamique (Exacyl ®) au cours de l'hémorragie active du postpartum. Pourquoi ? Comment ? Quand ? à quelle dose ? Dr.AS Bouthors. Studio SFAR 2018.

2019

- Fibrinogen supplementation and tranexamic acid. Dr. AS Bouthors. Congrès asiatique anesthésie réanimation indoanesthesia Jakarta 2019.
- Tips and Tricks in Massive Obstetric Hemorrhage. Dr. Anne-Sophie Bouthors ESA Vienne 2019
- L'acide tranéxamique (Exacyl ®) au cours de l'hémorragie active du postpartum. Pourquoi ? Comment ? Quand ? à quelle dose ? Dr.AS Bouthors. Conférence d'actualisation congrès national SFAR 2019.

2020

- Current PPH treatment algorithms : similarities and differences. Dr.Anne-Sophie Bouthors, Pr.FM Mercier, Pr C Huissoud. European PPH advisory board Franckfurt 02/2020
- Thromboelastometry and acute obstetric coagulopathy. Dr. Anne-Sophie Bouthors. International symposium. Paris. Septembre 2020.
- Acide tranéxamique en obstétrique. Dr.Anne-Sophie Bouthors. Congrès national SFAR. 24 septembre 2020.

2021

- Practical tips to aid PPH diagnosis and efficient, stepwise management'.. Dr.Anne-Sophie Bouthors. European PPH advisory board Franckfurt 02/2021
- Anne-Sophie Bouthors. Acide tranéxamique (TA) en prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an dans les interventions chirurgicales gynécologiques et affections d'origine obstétricale. Rapport d'expertise auprès de la Haute Autorité de Santé. 30Juin 2021.
- Programme d'enseignement sur la prise en charge de l'hémorragie du postpartum. Thibaut Rackelboom, Rachel Chastagner, Anne-Sophie Bouthors.. Hemosims (Virtual serious game). Mise à jour 2021. Présentation Juin 2021.
- Viscoelastic tests to detect and treat acute obstetric coagulopathy. Anne-Sophie Bouthors, Agnès Rigouzzo. Workshop. World Congress of Anesthesia 3 septembre 2021
- Tranexamic acid to prevent postpartum hemorrhage. Anne-Sophie Bouthors. Congrès Women Health Issue in Thrombosis Hemostasis Prague 2 octobre 2021
- Comment traiter la coagulopathie obstétricale? Anne-Sophie Bouthors. Congrès national d'anesthésie obstétrical. Bordeaux 15 Octobre 2021.
- Anne-Sophie Bouthors, Agnès Rigouzzo. Session « tests viscoélastiques pour détecter et traiter la coagulopathie aigüe obstétricale” to detect and treat acute obstetric coagulopathy”. Club périfoetologie Paris 19 novembre 2021.
- “Severe Postpartum Haemorrhage: Recognizing the Signs to Prevent Bad Outcomes” ESAIC symposium 18 decembre 2021

2022

- Tranexamic acid and fibrinogen. Dr.Anne-Sophie Bouthors 37th International Annual Anesthesia Winter Symposium, on February 10th-12th 2022, organized by the Department of Anesthesiology, University Hospitals of KU Leuven, Belgium.

Annexes : Tableaux d'analyses comparatives entre les deux groupes expérimentaux (dose faible TA 0,5g et dose standard TA1g) versus placebo portant sur l'évolution des données entre le temps de mesure T0 et chaque temps de mesure et entre les temps de mesure entre eux par modèle mixte linéaire évaluant l'effet du traitement (significatif si l'interquartile des différences croise 0 pour les variables quantitatives et 1 pour les qualitatives). La taille relative de l'effet est mesurée par le test de Cohen comme faible de 0,20 à 0,40 ; modéré de 0,40 à 0,60 et fort au-delà de 0,60.

Annexe T.I : Evolution des paramètres cliniques et des traitements de l'HPP selon le groupe placebo, TA0,5g et TA1g

Parameters	Time	Groups					Effect size (Difference from T0)				
		n	Placebo	n	TA 1/2	n	TA 1	Mean difference (CI95%CI)	Cohen's d	Mean difference (CI95%CI)	Cohen's d
							TA 1/2 vs Placebo		TA 1 vs placebo		
Clinical											
Blood loss volume											
Additional (mL)	T360-T0	60	208 (55.0 to 539)	57	300 (68.0 to 630)	58	134 (50.0 to 419)	12.12 (-13.22 to 37.46) ^a	0.35	-14.15 (-39.75 to 11.44) ^a	0.28
Total (mL)	T360	60	1213 (985 to 1577)	57	1400 (1070 to 1820)	58	1317 (1080 to 1570)	12.71 (-6.13 to 31.54) ^b	0.24	8.84 (-9.91 to 27.60) ^b	0.18
Maternal morbidity											
Anemia intensity											
Haemoglobin, mean (SD)	J2	57	9.2 (1.1)	51	9.1 (1.3)	53	9.2 (1.1)				
	J2-T0	38	-1.3 (1.5)	36	-1.7 (1.3)	41	-1.3 (1.2)	-0.13 (-0.54 to 0.27)	0.28	-0.005 (-0.41 to 0.40)	0.02
Haemoglobin drop >4 g/dL from T0 n (%)		60	5 (8.3)	57	12 (21.0)	58	10 (17.2)	2.93 (0.95 to 9.02) ^d		2.29 (0.73 to 7.23) ^d	
Caesarean											
Duration of caesarean [CI95%] (min)	median	60	52 [44 to 71.5]	57	63 [48 to 85]	58	51.5 [45 to 69]	0.09 (-0.05 to 0.23) ^c	0.26	-0.02 (-0.15 to 0.12) ^c	0.002
General anesthesia n (%)		60	2 (3.3)	57	3 (5.3)	58	3 (5.2)				
Noradrenalin inotrope support (%)		60	8 (13.3)	57	13 (22.8)	58	7 (12.1)	1.88 (0.71 to 5.01) ^d		0.88 (0.29 to 2.63) ^d	
Diuresis [CI95%] (mL)	median	T360	48	325 (175 to 600)	47	400 (200 to 700)	51	300 (160 to 600)			

	T360-T0	46	200 (100 to 410)	41	300 (115 to 585)	47	270 (100 to 540)	0.09 (-0.26 to 0.45) ^f	0.11	0.07 (-0.27 to 0.42) ^f	0.19	
Transfusion												
Any RBC transfusion	T30-J2	n	60	12 (20.0)	57	17 (29.8)	58	12 (20.7)	1.60 (0.67 to 3.81) ^d	0.99 (0.40 to 2.47) ^d		
RBC transfusion median [CI95%] (mL)			12	440 (317 to 990)	17	440 (221 to 495)	12	440 (245 to 1100)	-4.11 (-13.32 to 5.10) ^b	0.35	-3.00 (-12.97 to 6.97) ^b	0.25
Hemostatic management												
Any Procoagulant treatment		n	60	16 (26.7)	57	17 (29.8)	58	16 (27.6)	1.17 (0.52 to 2.63) ^d	1.05 (0.46 to 2.37) ^d		
Fibrinogen treatment		n (%)	60	12 (20.0)	57	13 (22.8)	58	12 (20.7)	1.18 (0.49 to 2.88) ^d	1.04 (0.42 to 2.47) ^d		
Fibrinogen Dose		(g)	12	3 (3 to 4.5)	13	3 (3 to 6)	12	3 (3 to 4.5)	-2.52 (-10.52 to 5.47) ^b	0.26	-1.37 (-9.53 to 6.78) ^b	0.16
Plasma treatment		n (%)	60	5 (8.3)	57	3 (5.3)	58	5 (8.2)				
Plasma Dose		(units)	5	2 (2 to 4)	3	2;4;8	5	3 (2 to 4)				
Plaquettes treatment		n (%)	60	2 (3.3)	57	2 (3.5)	58	2 (3.4)				
Plaquettes Dose		(units)	2	1;1	2	1;2	2	1;2				
Ca+ treatment		n (%)	60	11 (18.3)	57	15 (26.3)	58	11 (19.0)				
Ca+ Dose		(g)	11	2 (2 to 2)	15	2 (2 to 2)	11	2 (2 to 2)				
Ta treatment		n (%)	60	7 (35.0)	57	5 (8.8)	58	8 (13.8)	0.73 (0.21 to 2.46) ^d	1.21 (0.41 to 3.62) ^d		
Ta Dose		(g)	7	1 (1 to 1)	5	1 (1 to 1)	8	1 (1 to 1)				
Any invasive procedure		n (%)	60	16 (26.7)	57	18 (31.6)	58	15 (25.9)	1.18 (0.52 to 2.68) ^d	0.91 (0.39 to 2.10) ^d		
Intrauterine tamponnement balloon		n (%)	60	7 (11.7)	57	7 (12.3)	58	9 (15.5)	1.05 (0.34 to 3.24) ^d	1.39 (0.47 to 4.04) ^d		
Hysterectomy		n (%)	60	1 (1.7)	57	1 (1.7)	0					
Duration of Hemorrhage			60	29.0 (4.0 to 52.5)	57	29.0 (8.0 to 49.0)	58	29.0 (6.0 to 32.0)	0.004 (-0.69 to 0.70) ^b	0.03	-0.24 (-0.94 to 0.46) ^b	0.11
Immediate postpartum events												
Hemorrhagic resurgence		n(%)	60	5 (8.3)	57	3 (5.3)	58	1 (1.7)				
Rescue laparoscopy		n (%)	60	2 (3.3)	57	2 (3.5)	58	2 (3.4)				
Oliganuria		n (%)	60	5 (8.3)	54	6 (11.1)	58	6 (10.3)	1.37 (0.39 to 4.84) ^d	1.27 (0.36 to 4.45) ^d		
Organ failure		n (%)	60	0	57	1 (1.7)	58	0				
ICU admission		n (%)	60	7 (11.7)	57	13 (22.8)	58	12 (20.6)	2.04	1.80		

Duration of ICU (hours)	5	23 (21.3 to 24.4)	11	22.3 (19.1 to 29.0)	10	23.7 (16.5 to 29.3)	(0.69 to 6.06) ^d	(0.60 to 5.43) ^d		
Breastfeeding n (%)	39	19 (48.7)	41	20 (48.8)	35	20 (57.1)	1.02 (0.41 to 2.56) ^d	1.36 (0.52 to 3.54) ^d		
Skin to skin n (%)	43	31 (72.1)	43	32 (74.4)	38	30 (78.9)	1.06 (0.39 to 2.90) ^d	1.21 (0.41 to 3.55) ^d		
D42 postpartum evaluation										
Hospital discharge delay (days)	60	5 (4 to 6)	57	5 (5 to 7)	58	5 (4 to 6)	0.14 (0.03 to 0.25) ^c	0.46	0.05 (-0.06 to 0.16) ^c	0.19
fatigue score, mean (SD)	55	5.6 (2.1)	51	5.9 (2.4)	54	5.8 (2.2)	0.24 (-0.60 to 1.09) ^c	0.11	0.20 (-0.63 to 1.03) ^c	0.09
experience score, mean (SD)	54	7.1 (2.4)	49	6.7 (2.2)	54	6.3 (2.9)	-0.41 (-1.39 to 0.57) ^c	0.16	-0.80 (-1.75 to 0.15) ^c	0.28
Adverse event										
Post-Partum adverse event n (%)	60	14 (23.3)	57	26 (45.6)	58	24 (41.4)	2.76 (1.23 to 6.22) ^d	2.40 (1.06 to 5.42) ^d		
Nausea Vomiting n (%)	60	11 (18.3)	57	10 (17.6)	58	17 (29.8)				
Thrombosis n (%)	60	0	57	0	58	0				
Increased creatinine n (%)	60	2	57	0	58	0				
Renal failure n (%)	60	0	57	0	58	0				

Values are expressed in number (%) or median (IQR) unless otherwise indicated. Estimates (95%CI) obtained using cLDA analysis with center as random effect.

^aEstimate (95%CI) obtained using non-parametric ANCOVA adjusted on T0 values

^bEstimate (95%CI) obtained using non-parametric ANCOVA.

^c Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect.

^dOR with confidence intervals obtained with logistic mixed model with center as random effect.

^e Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect after log transformation.

^f Estimates (95%CI) obtained using cLDA analysis with center as random effect after a log transformation.

^g Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect after log transformation and adjusted on T0 values.

Annexe T.2 : Paramètres biologiques et inhibition de la Fibrinolyse : Evolution des paramètres biologiques mesurés à chaque temps d'observation et entre les temps d'observation selon le groupe placebo, TA 0,5 et TA1

Parameters	Time	Groups					Effect size (Difference from T0)				
		n	Placebo	n	TA 1/2	n	TA 1	Mean difference (CI95%CI)	Cohen's d	Mean difference (CI95%CI)	Cohen's d
								TA 1/2 vs Placebo		TA 1 vs placebo	
Biological criteria											
D-dimers (ng/mL) mean (SD)	T30	35	6130 (2910 to 13360)	31	4270 (2860 to 15200)	33	3600 (2880 to 7300)	-5.64 (-22.10 to 10.81) ^b	0.13	-12.50 (-28.69 to 3.69) ^b	0.42
	T120	34	8930 (3820 to 17940)	34	4550 (3180 to 15180)	37	4340 (3240 to 5960)	-15.67 (-32.47 to 1.35) ^b	0.24	-29.87 (-46.54 to -13.21)^a	0.51
	T360	37	6130 (4001 to 11280)	36	4240 (2795 to 99985)	35	3290 (2290 to 5410)	-12.70 (-29.73 to 4.32) ^b	0.35	-24.65 (-41.79 to -7.50)^b	0.68
PAP complexes (ng/mL) mean (SD)	T30	34	639 (455 to 1991)	34	496 (349 to 1273)	34	347 (261 to 485)	-13.53 (-32.83 to 5.77) ^b	0.15	-40.16 (-59.46 to -20.86)^a	0.61
	T60	35	1158 (717 to 2532)	35	836 (505 to 1629)	34	499 (379 to 1107)	-12.90 (-31.85 to 6.05) ^b	0.06	-33.03 (-52.11 to -13.94)^a	0.40
	T120	37	1238 (695 to 1885)	36	922 (615 to 2531)	38	603 (480 to 1680)	-5.22 (-25.34 to 14.91) ^b	0.12	-25.04 (-44.90 to -5.19)^b	0.30
	T360	38	1033 (572 to 2020)	38	880 (622 to 2261)	37	760 (530 to 1852)	5.42 (-15.01 to 25.85) ^b	0.08	-4.21 (-24.78 to 16.36) ^b	0.04
Haemoglobin, (g/dL) mean (SD)	T360	44	10.1 (1.2)	39	10.2 (1.4)	39	10.3 (1.4)				
	T30-T0	37	-0.58 (1.22)	33	-0.97 (0.94)	33	-0.86 (0.89)	-0.34 (-0.82 to 0.15)	0.35	-0.25 (-0.73 to 0.24)	0.25
	T120-T0	37	-0.22 (1.61)	34	-0.64 (1.11)	37	-0.35 (0.99)	-0.22 (-0.73 to 0.29)	0.20	-0.13 (-0.64 to 0.37)	0.08
	T360-T0	39	-0.51 (1.00)	37	-0.65 (1.13)	37	-0.40 (1.34)	-0.06 (-0.51 to 0.39)	0.04	0.16 (-0.29 to 0.61)	0.14
Plaquettes (10 ⁹ /L) mean (SD)	T360	44	185 (54.1)	39	200 (66.3)	39	222 (63.3)				
	T360-T0	39	-1.2 (31.0)	37	-4.6 (29.7)	37	-6.4 (44.6)	-1.76 (-17.06 to 13.54)	0.03	1.11 (-14.11 to 16.33)	0.08
Creatininemia (mg/L) mean (SD)	T360	42	6.3 (2.5)	38	6.0 (1.7)	37	5.9 (1.6)				
Fibrinogen (g/L) mean (SD)	T360	43	3.9 (1.0)	39	4.0 (0.9)	39	4.1 (0.9)				
	T30-T0	39	-0.33 (0.57)	33	-0.58 (0.62)	33	-0.64 (0.65)	-0.19 (-0.48 to 0.09)	0.35	-0.20 (-0.48 to 0.08)	0.49
	T120-T0	39	-0.42 (0.69)	35	-0.55 (0.63)	36	-0.37 (0.71)	-0.03 (-0.33 to 0.27)	0.14	0.14 (-0.16 to 0.43)	0.12
	T360-T0	40	-0.23 (0.57)	36	-0.52 (0.66)	38	-0.27 (0.78)	-0.20 (-0.49 to 0.09)	0.40	0.05 (-0.23 to 0.34)	0.01
FII (IU/ml) mean (SD)	T360	41	97.2 (13.1)	38	100 (14.6)	38	101 (18.4)				
FV (IU/ml) mean (SD)	T360	41	97.4 (23.5)	38	100 (24.3)	38	96.0 (27.3)				
Antithrombin (IU/ml) mean (SD)	T360	39	83.7 (12.2)	38	86.6 (14.5)	36	86.0 (12.9)				
Fibrin monomer (µg/L) mean (SD)	T360	38	112 (33.0 to 151)	38	88.5 (32.0 to 151)	37	55.0 (24.0 to 134)				
TAT (µg/L) mean (SD)	T360	38	17.8 (9.8 to 30.6)	37	12.3 (9.3 to 29.3)	37	12.1 (6.1 to 17.2)				

Values are expressed in number (%) or median (IQR) unless otherwise indicated. Estimates (95%CI) obtained using cLDA analysis with center as random effect.

^aEstimate (95%CI) obtained using non-parametric ANCOVA adjusted on T0 values

^bEstimate (95%CI) obtained using non-parametric ANCOVA.

^c Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect.

^dOR with confidence intervals obtained with logistic mixed model with center as random effect.

^e Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect after log transformation.

^f Estimates (95%CI) obtained using cLDA analysis with center as random effect after a log transformation.

^g Estimates (95%CI) obtained using linear mixed model with center as random effect after log transformation and adjusted on T0 values.

Annexe T.3 : Comparaison des pourcentages de réduction des D –dimères entre T0 et T120 et des PAP entre T0 et les autres temps de mesure

Paramètres		Placebo	TA 0.5	TA 1	TA 0.5 vs Placebo Mean difference (SE)	p	TA 1 vs Placebo Mean difference (SE)	p
D-dimers	T0-T120	0.93 (0.68 to 1.18)	0.58 (0.32 to 0.84)	0.38 (0.13 to 0.63)	-0.35 (-0.71 to 0.01)	0.058	-0.55 (-0.9 to -0.19)	0.003
PAP	T0-T30	0.56 (0.25 to 0.87)	0.13 (-0.18 to 0.43)	-0.02 (-0.32 to 0.28)	-0.43 (-0.87 to 0)	0.051	-0.58 (-1.01 to -0.15)	0.009
	T0-T60	1.01 (0.7 to 1.31)	0.66 (0.36 to 0.96)	0.48 (0.18 to 0.78)	-0.35 (-0.77 to 0.08)	0.11	-0.52 (-0.96 to -0.09)	0.017
	T0-T120	1.08 (0.78 to 1.38)	0.89 (0.59 to 1.19)	0.91 (0.62 to 1.2)	-0.19 (-0.61 to 0.23)	0.37	-0.17 (-0.58 to 0.25)	0.43
	T0-T360	0.75 (0.45 to 1.04)	0.84 (0.54 to 1.13)	1.06 (0.77 to 1.36)	0.09 (-0.33 to 0.51)	0.67	0.32 (-0.1 to 0.74)	0.14

Annexe T.4 : Evolution des paramètres de génération de plasmine mesurant l'inhibition ex-vivo de la fibrinolyse comparant la différence entre T0 et chaque temps de mesure selon le groupe placebo, TA ½ et TA1.

Parameters	Time	Placebo	TA 0.5	TA 1	TA 0.5 vs Placebo Mean difference (SE)	p	TA 1 vs Placebo Mean difference (SE)	p
PLA peak	0-30	0.4 (-0.44 to 1.23)	-3.45 (-4.39 to -2.51)	-4.18 (-5.04 to -3.33)	-3.85 (-5.1 to -2.59)	<.001	-4.58 (-5.77 to -3.38)	<.001
	0-60	0.33 (-0.53 to 1.19)	-3.17 (-4.08 to -2.25)	-3.85 (-4.73 to -2.97)	-3.5 (-4.75 to -2.24)	<.001	-4.18 (-5.41 to -2.95)	<.001
	0-120	0.17 (-0.66 to 1)	-3.12 (-4.04 to -2.19)	-3.73 (-4.57 to -2.89)	-3.29 (-4.53 to -2.04)	<.001	-3.9 (-5.09 to -2.72)	<.001
	0-360	0.3 (-0.54 to 1.15)	-1.68 (-2.58 to -0.78)	-4.01 (-4.86 to -3.16)	-1.98 (-3.22 to -0.75)	0.002	-4.31 (-5.51 to -3.12)	<.001
PLA peak time	0-30	-2.16 (-5.1 to 0.77)	-5.93 (-9.21 to -2.65)	-10.53 (-13.49 to -7.56)	-3.77 (-8.17 to 0.63)	0.093	-8.36 (-12.54 to -4.19)	<.001
	0-60	-2.7 (-5.71 to 0.31)	-6.17 (-9.37 to -2.96)	-9.91 (-13 to -6.82)	-3.47 (-7.87 to 0.93)	0.12	-7.21 (-11.53 to -2.9)	0.001
	0-120	-3.92 (-6.84 to -1)	-5.28 (-8.53 to -2.04)	-10.27 (-13.21 to -7.32)	-1.36 (-5.73 to 3)	0.54	-6.34 (-10.49 to -2.2)	0.003
	0-360	-2.27 (-5.21 to 0.68)	-1.96 (-5.14 to 1.21)	-10.43 (-13.4 to -7.45)	0.3 (-4.03 to 4.63)	0.89	-8.16 (-12.34 to -3.97)	0.001
Delta PLA peak	0-30	-2.3 (-5.17 to 0.57)	-6.12 (-9.31 to -2.93)	-8.46 (-11.33 to -5.59)	-3.82 (-8.11 to 0.47)	0.081	-6.16 (-10.22 to -2.1)	0.003
	0-60	-2.59 (-5.46 to 0.28)	-5.47 (-8.66 to -2.28)	-8.63 (-11.5 to -5.76)	-2.88 (-7.17 to 1.41)	0.19	-6.04 (-10.1 to -1.97)	0.004
	0-120	-3.67 (-6.55 to -0.8)	-4.74 (-7.93 to -1.55)	-8.18 (-11.05 to -5.31)	-1.07 (-5.36 to 3.22)	0.62	-4.51 (-8.57 to -0.45)	0.03
	0-360	-1.76 (-4.64 to 1.11)	-1.35 (-4.54 to 1.84)	-8.16 (-11.03 to -5.29)	0.42 (-3.88 to 4.71)	0.85	-6.4 (-10.46 to -2.34)	0.002

Tab VI.5 : Evolution des paramètres de génération de thrombine entre T0 et chaque temps d'observation selon le groupe placebo, TA 0,5g et TA1g

Parameters	Time	Placebo	TA 0.5	TA 1	TA 0.5 vs Placebo Mean difference (SE)	p	TA 1 vs Placebo Mean difference (SE)	p
TG AUC	0-30	1295 (-3651 to 6241)	1802 (-681 to 4285)	2314 (-321 to 4950)	507 (-5027 to 6042)	0.86	1019 (-4585 to 6624)	0.72
	0-60	808 (-721 to 2339)	232 (-1442 to 1906)	938 (-663 to 2541)	-576.93 (-2845.63 to 1691.76)	0.62	129.67 (-2086.38 to 2345.71)	0.91
	0-120	1284.25 (-305.42 to 2873.91)	300.77 (-1375.97 to 1977.52)	1108.09 (-487.19 to 2703.37)	-983.47 (-3293.99 to 1327.05)	0.40	-176.16 (-2428.26 to 2075.94)	0.88
	0-360	895.66 (-613.37 to 2404.69)	-257.58 (-1933.36 to 1418.19)	180.72 (-1359.95 to 1721.4)	-1153.25 (-3408.33 to 1101.84)	0.32	-714.94 (-2871.53 to 1441.64)	0.51
TG peak T	0-30	-0.01 (-0.66 to 0.65)	-0.2 (-0.93 to 0.52)	-0.46 (-1.15 to 0.24)	-0.2 (-1.17 to 0.78)	0.69	-0.45 (-1.41 to 0.51)	0.35
	0-60	-0.45 (-1.12 to 0.23)	-0.42 (-1.14 to 0.31)	-1.16 (-1.86 to -0.46)	0.03 (-0.96 to 1.02)	0.95	-0.71 (-1.68 to 0.26)	0.15
	0-120	-0.6 (-1.25 to 0.05)	-0.6 (-1.32 to 0.13)	-1.15 (-1.82 to -0.48)	0 (-0.97 to 0.97)	0.99	-0.55 (-1.48 to 0.38)	0.24
	0-360	-0.93 (-1.59 to -0.27)	-1.45 (-2.15 to -0.75)	-1.27 (-1.95 to -0.59)	-0.52 (-1.48 to 0.45)	0.29	-0.34 (-1.29 to 0.6)	0.48

RESEARCH

Open Access

High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors^{1*}, Brigitte Jude^{2,3}, Alain Duhamel^{4,5}, Françoise Broisin⁶, Cyril Huissoud⁷, Hawa Keita-Meyer^{8,9}, Laurent Mandelbrot^{9,10}, Nadia Tillouche¹¹, Sylvie Fontaine¹¹, Françoise Le Goueff¹², Sandrine Depret-Mosser¹³, Benoit Vallet^{1,14}, for The EXADELI Study Group¹⁵ and Sophie Susen^{2,3}

Abstract

Introduction: Our purpose in conducting this study was to determine whether administration of high-dose tranexamic acid (TA) at the time of diagnosis of postpartum haemorrhage (PPH) could reduce blood loss.

Methods: This was a randomised, controlled, multicentred, open-label trial. Women with PPH >800 mL following vaginal delivery were randomly assigned to receive TA (loading dose 4 g over 1 hour, then infusion of 1 g/hour over 6 hours) or not. In both groups, packed red blood cells (PRBCs) and colloids could be used according to French guidelines. The use of additional procoagulant treatments was permitted only in cases involving intractable bleeding. The primary objective was to assess the efficacy of TA in the reduction of blood loss in women with PPH, and the secondary objectives were the effect of TA on PPH duration, anaemia, transfusion and the need for invasive procedures.

Results: A total of 144 women fully completed the protocol (72 in each group). Blood loss between enrolment and 6 hours later was significantly lower in the TA group than in the control group (median, 173 mL; first to third quartiles, 59 to 377) than in controls (221 mL; first to third quartiles 105 to 564) ($P = 0.041$). In the TA group, bleeding duration was shorter and progression to severe PPH and PRBC transfusion was less frequent than in controls ($P < 0.03$). Invasive procedures were performed in four women in the TA group and in seven controls ($P = \text{NS}$). PPH stopped after only uterotonics and PRBC transfusion in 93% of women in the TA group versus 79% of controls ($P = 0.016$). Mild, transient adverse manifestations occurred more often in the TA group than in the control group ($P = 0.03$).

Conclusions: This study is the first to demonstrate that high-dose TA can reduce blood loss and maternal morbidity in women with PPH. Although the study was not adequately powered to address safety issues, the observed side effects were mild and transient. A larger international study is needed to investigate whether TA can decrease the need for invasive procedures and reduce maternal morbidity in women with PPH.

Trial registration: Controlled Trials ISRCTN09968140.

Introduction

Postpartum haemorrhage (PPH) remains a leading cause of early maternal death, accounting for about 300,000 deaths worldwide every year, and of morbidity related to anaemia, blood transfusion and haemorrhage-related ischaemic complications [1,2]. PPH is poorly predictable, but its direct causes are mainly uterine atony, trauma to the genital tract and retained placenta [3-5]. Accordingly, detailed guidelines have been issued for optimal use of

obstetric interventions and uterotonic drugs [6]. In contrast, haemostatic abnormalities in this setting have long been considered consequences of uncontrolled bleeding, not deserving of early specific treatment. Thus, haemostatic drugs are not routinely used as a first-line intervention in PPH [6,7].

This concept was recently challenged by the demonstration of a relationship between fibrinogen decrease and outcome [8]. At the same time, it was recognized that extensive tissue injury can shift the haemostatic equilibrium toward increased fibrinolysis, contributing to coagulopathy and bleeding [9]. Antifibrinolytic agents, mainly tranexamic acid (TA) and aprotinin, have been

* Correspondence: anne-sophie.ducloy@chru-lille.fr

¹Pole d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France

Full list of author information is available at the end of the article

demonstrated to reduce blood loss and transfusion requirements in various elective surgeries [10]. Moreover, the Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (CRASH-2) study demonstrated that TA safely reduces the risk of death in bleeding trauma patients [11]. In the field of obstetrics, three randomised, controlled trials [12-14] have suggested that TA administration in women after vaginal or elective caesarean delivery reduces blood loss and the incidence of PPH, with a pooled relative risk for PPH of 0.44 (95% confidence interval, 0.31 to 0.64) [15]. However, such a strategy implies that the drug must be administered to every woman, an option that needs careful evaluation in terms of the benefit-risk ratio before it is widely implemented. A more efficient approach could be to administer TA after the onset of PPH, as recently suggested [16]. However, no study has yet assessed the efficacy and risk of such a strategy.

Therefore, we designed a prospective, multicentred, randomised, controlled study to analyze the effects of TA administered intravenously at the time PPH is diagnosed. The primary objective of the study was to assess the efficacy of TA in the reduction of blood loss in PPH, while secondary objectives were to assess the effect of TA on (1) duration of bleeding; (2) anaemia; (3) need for invasive procedures such as hysterectomy, surgical artery ligatures and embolisation; and (4) need for transfusion.

Materials and methods

Trial framework

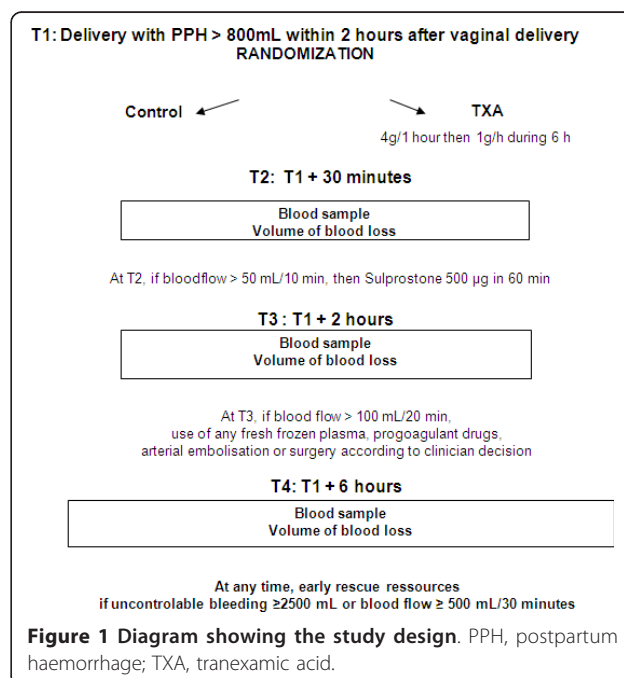
The trial was conducted between 2005 and 2008 in eight French obstetric centres (five tertiary care centres (102 patients) and three secondary care obstetric units (50 patients)). The protocol was approved by the ethics committee of the University Hospital of Lille in June 2005 (CP05-07, CCPP nord-ouest 4, France), and data concealment was validated by the French Commission Informatique et Liberté (CNIL-MRO1). All pregnant women who received prenatal care in the participating centres were given information about this protocol during routine third-trimester visits. The women gave their written consent before entering the study in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was funded and monitored by the French Ministry of Health (Programme Hospitalier National de Recherche Clinique, 2004 no. 1915). The funding source approved the study but had no role in the collection, analysis or interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Study design and patient eligibility criteria

This academic multicentred, randomised, controlled, open-label study evaluated the efficacy and safety of TA in women with PPH. The design of the study is presented

Figure 1. In each participating centre, an under-buttocks drape with a graduated collection pouch (Vygon, Ecouen, France) was placed immediately after each vaginal delivery to measure blood loss in the postpartum period. Overestimation of blood loss because of the addition of antiseptic or saline solutions used for washing or bladder catheterization was avoided. Midwives unaware of the group allocation measured the volume of haemorrhage in the graduated collection bag at each time point. Gauze was strictly kept for weighing. Baseline and final blood loss measurement were quantified and verified by weighing the pouch and the gauze. All patients with PPH >500 mL were managed according to the same timing according to French practice guidelines [16]: bladder catheter, manual removal of retained placenta, genital tract examination, uterine exploration and oxytocin (30 U/30 minutes), followed, and if these procedures were inefficacious, sulprostone was administered (500 µg in 1 hour) without any procoagulant treatment. Patients with PPH >800 mL were included in the study. Exclusion criteria were age <18 years, absence of informed consent, caesarean section, presence of known haemostatic abnormalities before pregnancy and history of thrombosis or epilepsy.

Immediately after inclusion, patients were randomised to receive either TA (TA group) or no antifibrinolytic treatment (control group). The randomisation sequence was generated by a centralized computer, and randomisation was balanced by centre. In the TA group, a dose of 4 g of TA was mixed with 50 mL of normal saline and administered intravenously over a 1-hour period. After the loading dose infusion, a maintenance infusion



of 1 g/hour was initiated and maintained for 6 hours. This high dose was chosen as the best dose for the reduction of bleeding in high-risk cardiac surgery [17,18] and was administered to reduce significant active haemorrhage of more than 800 mL the clinical course of which might be life-threatening.

At four time points (T1 = inclusion, T2 = T1 + 30 minutes, T3 = T1 + 2 hours and T4 = T1 + 6 hours), the graduated collection pouch was replaced and the volume of blood loss was recorded. Blood haemoglobin level was also measured (HemoCue; HemoCue Meaux France). Blood samples were collected and tested for haemoglobin concentration and hematocrit. Bleeding was considered to have stopped when the flow was <50 mL/10 minutes.

In both study groups, packed red blood cells (PRBCs) and colloids could be used according to French guidelines. Vascular loading was as follows: crystalloid Ringer's lactate solution (Macoflex; Boulogne Billancourt, France) (500 mL) and the gelatin plasma expander Gelofusine 4% (B-Braun Medical, Boulogne Billancourt, France) (500 mL) for the first bleeding litre, then an infusion of gelatin was administered to compensate for blood loss (vol/vol). When blood loss exceeded 2,500 mL, loading was partially supported by an infusion of fresh frozen plasma (FFP). According to French guidelines, infusion of PRBCs was indicated when the patient's haemoglobin level was <8 g/dL.

In both study groups, the use of additional procoagulant treatment (FFP, platelets and fibrinogen concentrate) was not permitted before T3. However, at any time in both groups, additional procoagulant treatments or invasive procedures could be used in cases of intractable bleeding (PPH >2,500 mL or blood flow >500 mL/30 minutes).

According to national guidelines, postpartum thromboprophylaxis was carried out with low-molecular-weight heparin 50 IU/kg/day in the patients in severe condition in both groups from day 1 until the inflammatory syndrome disappeared.

Criteria for evaluation

The primary end point was the volume of blood loss between T1 and T4. Secondary end points were duration of bleeding and the impact of TA on PPH-related outcome (decrease in haemoglobin concentration; transfusion of PRBCs at T4 and at day 42; and the need for invasive procedures (uterine artery embolisation or ligation, hysterectomy), late postpartum curettage or general outcome (intensive care unit stay, use of any vasopressors, dyspnoea, renal and multiple organ failure)). Severe PPH was defined by Charbit *et al.* [8] as exhibiting one of the following criteria: peripartum decrease of haemoglobin >4 g/dL, with the last haemoglobin value before delivery considered as the reference; transfusion of at least 4 U of PRBCs; invasive haemostatic intervention; or

death. Evaluation of each end point was performed by investigators blinded to treatment allocation.

Side effects

Although this study was not powered to address safety issues, side effects that could be related to TA were analyzed. Major side effects (thrombotic events, renal failure or seizures) and minor side effects were reported at each time point and at day 42. With respect to venous thrombosis, clinical signs of superficial or deep thrombosis were collected, and ultrasonography was performed as soon as the signs were detected.

Sample size calculation

In a preliminary study, the mean \pm standard deviation (SD) volume of PPH observed at T4 was 1,340 mL \pm 490 mL. To demonstrate a decrease of 20% in the volume of PPH in the TA group, the number of patients had to be 144 for a type I error of 5% and a power of 90% [12].

Statistical methods

Anonymous data were managed by an independent operator (Altizem, Nanterre, France) after double data acquisition. Results are expressed as means \pm SD in cases of normal distribution and as medians and interquartile ranges otherwise. The normality of the distributions was tested using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were performed using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. For numerical variables, we used Student's *t*-test in cases of normal distribution and the Mann-Whitney *U* test otherwise. All analyses involving the volumes of PPH were adjusted for the volume of blood loss between birth and T1 and for the centre. Since the distributions of the volumes of PPH were not normal, these parameters were analyzed using the nonparametric procedure recommended by Conover and Iman [19]. For the primary end point, comparison between the two groups was performed using covariance analysis. The time course of blood loss was studied using analysis of variance for repeated measurements. *Post hoc* analyses were performed using the Bonferroni correction. For the primary objective, analyses were performed both per protocol and on an intention-to-treat (ITT) basis. The duration of bleeding was analyzed by using the Kaplan-Meier method and compared across groups by using the log-rank test. All statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC, USA). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Among 154 women who were eligible for inclusion, 2 did not agree to be included, so 152 were included. Among them, one woman was later found not to meet the inclusion criteria and seven other women (*n* = 5 in the TA

group and $n = 2$ in the control group) had protocol violations (inappropriate infusion of additional procoagulant treatments, such as FFP, fibrinogen concentrate, aprotinin or a large amount of PRBCs before T3 in the absence of intractable haemorrhage). Therefore, 144 women fully completed the protocol (72 in the control group and 72 in the TA group). All included women, apart from the one who did not meet the inclusion criteria, were included in the ITT analysis (Figure 2).

Anthropomorphic, obstetric and anaesthetic characteristics (Table 1), as well as PPH management (Table 2), were not significantly different between the two groups. There were no site-specific differences in any variables presented between the centres.

At the time of patients' inclusion (T1), blood loss did not differ between the two groups (median values of 1,000 mL (first to third quartiles, 840 to 1,110) in the TA group and 950 mL (first to third quartiles, 800 to 1,100 in the control group) ($P = 0.96$). The volume of each patient's blood loss in the two groups is shown Figure 3. The blood loss between T1 and T4 was significantly lower in the TA group (median, 170 mL (first to third quartiles, 58 to 323)) than in the control group (median, 221 mL (first to third quartiles, 110 to 543) ($P = 0.041$).

The duration of bleeding was lower in the TA group than in the control group ($P = 0.004$; logrank test) (Figure 4). Bleeding was stopped by T2 in 63% of women in the TA group and in 46% of women in the control group ($P = 0.034$).

Because the time course of bleeding appeared to differ significantly after T2, we analyzed the volume of blood loss from T2 to T4. Between T2 and T4, blood loss was 49% lower in the TA group (median, 39 mL (first to third quartile, 2 to 101)) than in the control group (median, 77 mL (first to third quartile, 15 to 185)) ($P = 0.03$ after Bonferroni correction) (Figure 5).

The time at which invasive procedures were performed is shown in Figure 4. Haemostatic embolisation was performed in five women in the TA group and in five women in the control group ($P = 0.94$) after a median PPH duration of 110 minutes (range, 30 to 155 minutes) in the TA group and 140 minutes (range, 75 to 315 minutes) in the control group. Hysterectomy or surgical uterine artery ligation was performed in two women in the control group at 315 minutes and 525 minutes, respectively, and in none in the TA group.

PPH-related outcome ITT and per protocol analysis are both presented in Table 3. There was a trend toward a decrease in incidence of severe PPH in ITT analysis that was significant in per protocol analysis. The incidence of decrease in haemoglobin concentration of more than 4 g/dL, as well as the number of PRBCs transfused before day 42, was significantly lower in the TA group than in the control group in both analyses.

Overall, PPH reached the criteria for severity in 27 women in the TA group and in 37 women in the control group ($P = 0.028$). The subgroup of women who experienced severe PPH was not different from those who did not experience severe PPH with respect to anthropomorphic and obstetric characteristics, except for baseline volume of bleeding, which was significantly higher at T1 (median, 1,000 mL (first to third quartile, 870 to 1,200) in women with severe PPH vs. 900 mL (first to third quartile, 800 to 1,100) in women without severe PPH ($P = 0.038$). In those women with severe PPH, (1) haemorrhage duration was shorter in the TA group than in the control group (median 30 minutes (first to third quartile, 15 to 40 minutes) vs. median 30 minutes (first to third quartile, 20 to 93 minutes) ($P = 0.001$), and (2) in the PPH population, one woman in the TA group and seven women in the control group received procoagulant drugs (fibrinogen

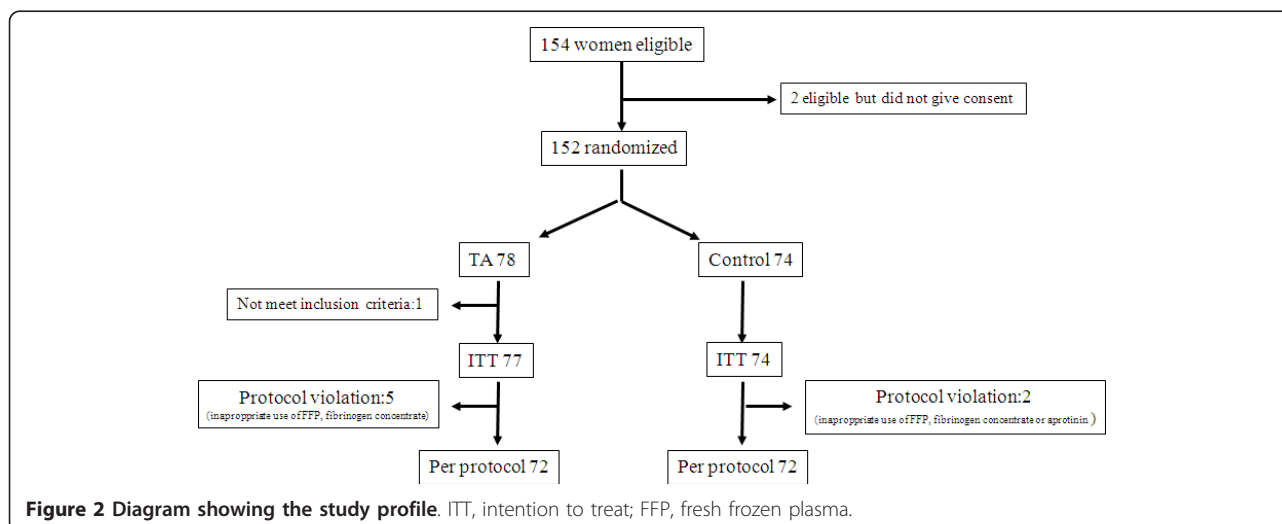


Figure 2 Diagram showing the study profile. ITT, intention to treat; FFP, fresh frozen plasma.

Table 1 Maternal and obstetric characteristics^a

Group	TA	Control	P value
Number of patients	72	72	
Mean age, yr (± SD)	29 (4)	28 (5)	0.55
Mean weight, kg (± SD)	67 (16)	65 (12)	0.54
Mean height, cm (± SD)	164 (5)	165 (6)	0.18
Parity: primiparae, n (%)	46 (64)	50 (69)	0.06
Mean gestational age, weeks (± SD)	39.5 (2)	39.5 (1.8)	0.97
Twin pregnancies, n (%)	4 (6)	3 (4)	0.6
Abnormal placental insertion, n (%)	2 (3)	3 (4)	0.8
Oxytocin for labour induction, n (%)	9 (12)	12 (17)	0.88
Mean labour duration, hours (± SD)	6 (3)	6 (3)	0.82
Epidural analgesia, n (%)	59 (82)	61 (84)	0.45
Instrumental delivery, n (%)	7 (9)	10 (14)	0.85
Oxytocin at delivery, n (%)	30 (42)	31 (42)	0.89
Mean newborn weight, g (± SD)	3,475 (610)	3,489 (526)	0.89
Mean minutes between delivery and inclusion (± SD)	56 (49)	44 (41)	0.39
Atony-related PPH, n (%)	54 (75)	50 (69)	0.41

^aSD, standard deviation; PPH, postpartum haemorrhage; TA, tranexamic acid. α risk: $P < 0.05$ using χ^2 test or the Fisher's exact test for categorical variables. Student's *t*-test was used in cases of normal distribution; otherwise, the Mann-Whitney *U* test was used for numerical variables.

or FFP) for massive haemorrhage in accordance with practice guidelines and study design ($P = 0.001$).

Overall, PPH stopped after administration of uterotonic drugs and PRBC support and without any appropriate haemostatic drug (other than TA in the TA group) in 57 women (79%) in the control group and in 67 women (93%) in the TA group ($P = 0.016$).

The only severe adverse manifestations were deep vein thrombosis at the site of the venous catheter, which occurred in two patients in the TA group and in one in the control group ($P = 0.375$) (Table 4). Urea, creatinemia, and diuresis at T4 did not differ between the two groups. Mild transient adverse manifestations (nausea, vomiting, dizziness and phosphenes) occurred more often in the TA group ($n = 18$) than in the control group ($n = 4$) ($P = 0.03$) (Table 4). No seizures and no maternal deaths occurred in either group.

Discussion

This study demonstrates for the first time that TA administered to women with overt PPH decreases blood

loss, bleeding duration and maternal morbidity with only minor, transient side effects. In addition, TA-treated women received fewer additional procoagulant treatments, such as FFP, platelets and fibrinogen.

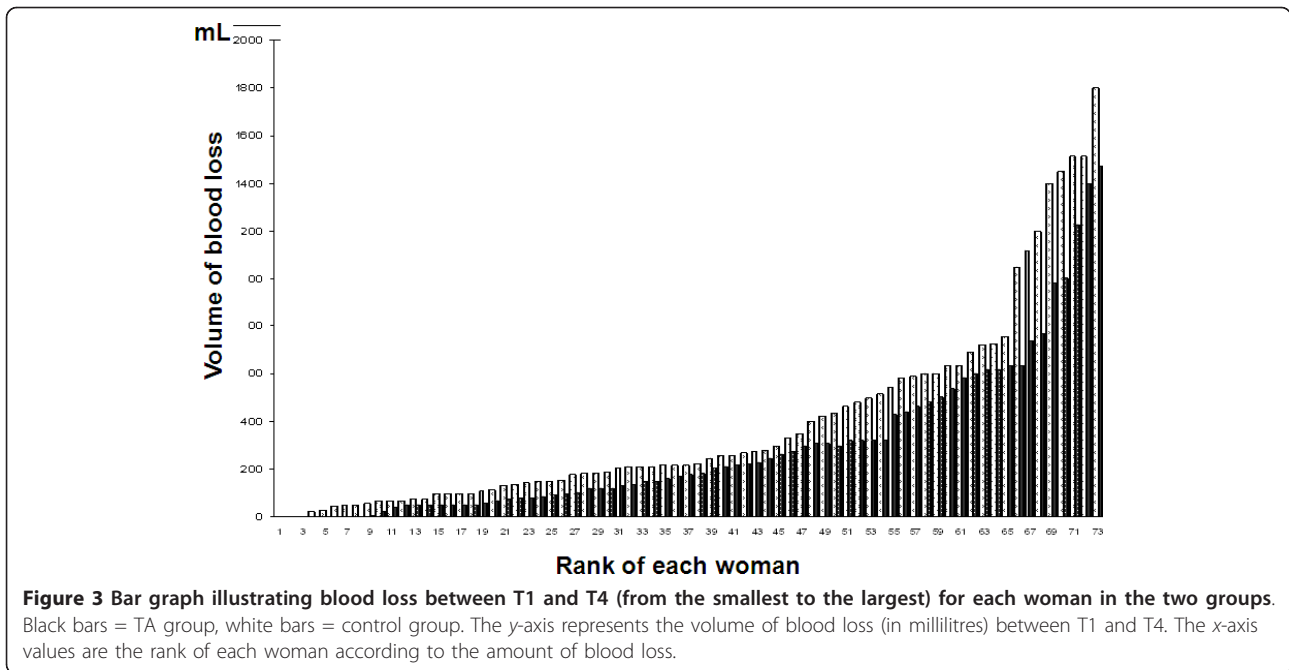
PPH definition and blood loss measurement

PPH is usually defined as blood loss >500 mL after vaginal haemorrhage [13,15], but it was defined as ≥ 400 mL blood loss in the studies by Gay *et al.* [12] and Yang *et al.* [14]. In the present study, we chose to include women who had blood loss >800 mL to select women with a high risk of severe PPH, thereby strengthening our results. Another important strength of this study is the careful and homogeneous measurement of blood loss in each participant using specially designed under-buttocks drapes with a graduated collection pouch that accurately evaluates small volumes. This measurement was completed by weighing the pouch and compresses. We also established a definition of bleeding flow to align the criteria for obstetric and intensive care decisions at each step of the procedure.

Table 2 PPH management^a

Group	TA	Control	P value
Number of patients	72	72	
Mean crystalloid loading at T3, mL (± SD)	934 (575)	949 (712)	0.54
Mean colloid loading at T3, mL (± SD)	611 (500)	736 (459)	0.13
Mean total loading volume, mL, (± SD)	1,547 (722)	1,672 (787)	0.36
Prostaglandins for PPH, n (%)	36 (48)	34 (43)	0.74
Postpartum thromboprophylaxis, n (%)	16 (22)	14 (20)	0.8

^aPPH, postpartum haemorrhage; TA, tranexamic acid; T3, 2 hours after inclusion. α risk: $P < 0.05$ using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Student's *t*-test was used in cases of normal distribution, and otherwise the Mann-Whitney *U* test was used for numerical variables.



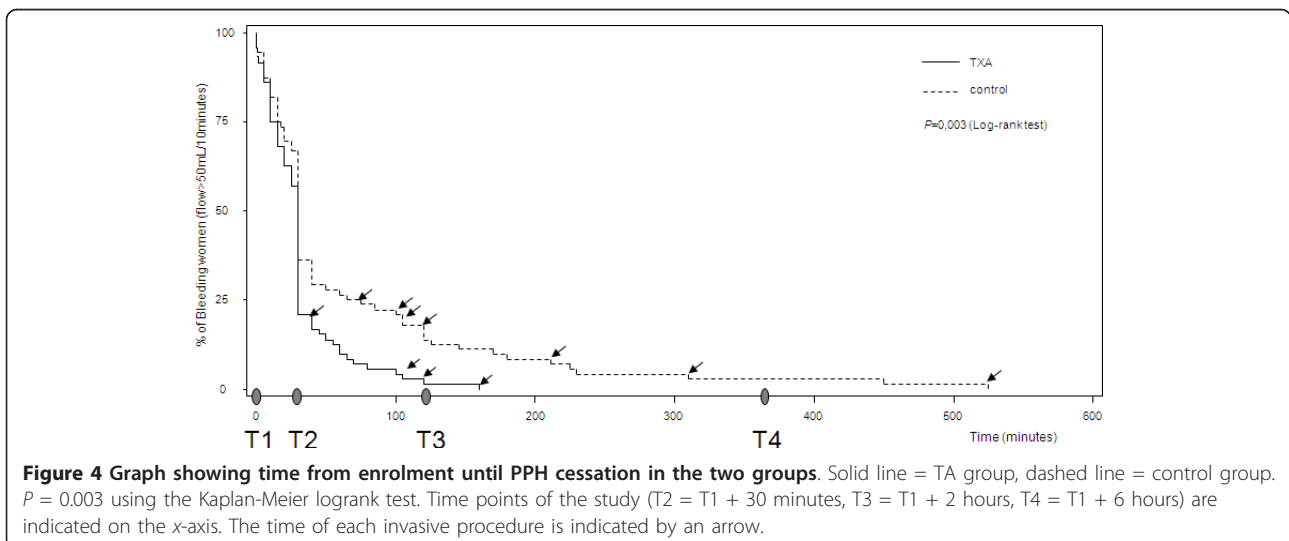
Choice of the antifibrinolytic agent and doses

TA was chosen because it has been demonstrated to be a potent antifibrinolytic agent in elective surgical patients and because it is the most often used antifibrinolytic agent worldwide. TA has the additional advantage of being inexpensive and easy to stock and handle [10]. It remains the only antifibrinolytic agent available in France at present.

Given the lack of previous studies on PPH, we chose a fixed-dose regimen, which, given the weight of the participants, was, on average, a 60 mg/kg loading dose followed by a 16 mg/kg/hour infusion.

The high dose of 4 g + 6 g (60 mg/kg as a loading dose followed by a 16 mg/kg/hour infusion) TA was chosen in our study as the best clinically effective dose used to reduce haemorrhage in high-risk cardiac surgery patients [17,18,20,21]. At the beginning of the study, these were the only data available on active doses in reducing haemorrhage. This high dose has been used successfully since 2004 in high-risk cardiac surgery [21].

The purpose of this study was to investigate the potential for reducing bleeding by administering TA in women with active PPH. The studied population was selected on the basis of active haemorrhage of more than 800 mL



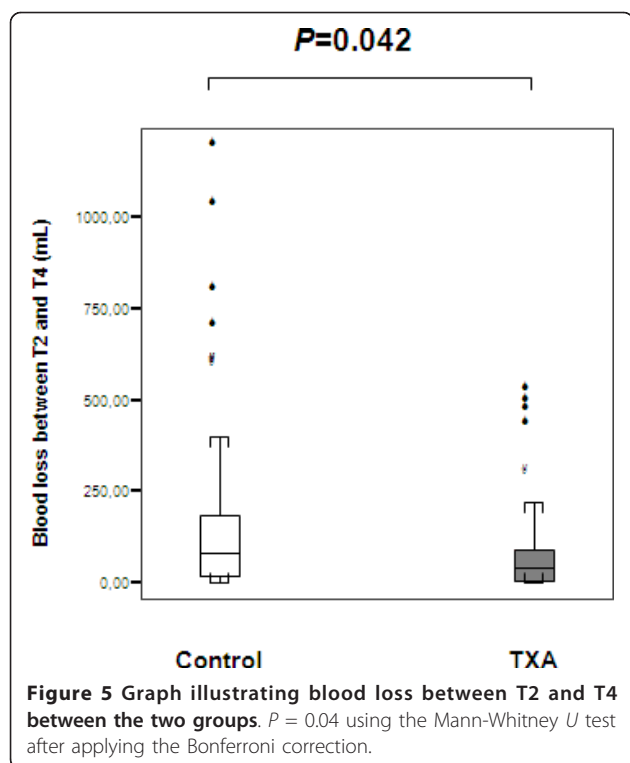


Table 3 Assessment of PPH-related outcome^a (Continued)

Arterial embolisation, <i>n</i> (%)			
ITT	5 (6.8)	5.1 (6.1)	1
Per protocol	4 (6.0)	5 (7.0)	0.73
Surgical arterial ligation or hysterectomy, <i>n</i> (%)			
ITT	0	2 (2.7)	0.24
Per protocol	0	2 (3.0)	0.5
Late postpartum curettage (after day 7), <i>n</i> (%)			
ITT	1 (1.3)	2 (2.7)	1
Per protocol	1 (1.4)	2 (2.8)	1
Any vasopressor, <i>n</i> (%)			
ITT	4 (5.2)	4 (5.4)	1
Per protocol	3 (4.2)	4 (5.5)	1
Intensive care unit stay, <i>n</i> (%)			
ITT	3 (3.9)	5 (6.7)	1
Per protocol	3 (4.2)	5 (7.0)	1
Mild dyspnea, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	1 (1.3)	1
Per protocol	0 (0)	1 (1.4)	1
Multiple organ failure, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	0 (0)	-
Per protocol	0 (0)	0 (0)	-

^aPPH, postpartum haemorrhage; TA, tranexamic acid; ITT, intention to treat; PRBC, packed red blood cell. α risk: $P < 0.05$ using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Student's t -test was used in cases of normal distribution, and otherwise the Mann-Whitney U test was used for numerical variables.

Table 3 Assessment of PPH-related outcome^a

Group	TA	Control	<i>P</i> value
Number of patients			
ITT	77	74	
Per protocol	72	72	
Evolution to severe PPH, <i>n</i> (%)			
ITT	27 (35)	37 (50)	0.07
Per protocol	23 (32)	36 (50)	0.028
Persistent bleeding at T2, <i>n</i> (%)			
ITT	28 (36)	40 (54)	0.03
Per protocol	26 (36)	38 (53)	0.044
Haemoglobin drop >4 g/dL, <i>n</i> (%)			
ITT	19 (25)	32 (43)	0.02
Per protocol	15 (21)	34 (47)	< 0.001
PRBC transfusion before T4, <i>n</i> (%)			
ITT	10 (13)	13 (18)	0.17
Per protocol	7 (10)	12 (17)	0.65
PRBC units administered before T4, <i>n</i>			
ITT	32	62	0.26
Per protocol	18	38	0.4
PRBC transfusion total through day 42, <i>n</i> (%)			
ITT	13 (17)	20 (27)	0.33
Per protocol	9 (13)	20 (28)	0.16
PRBC units administered total through day 42, <i>n</i>			
ITT	28	62	< 0.001
Per protocol	24	62	< 0.001

when its clinical course might be life-threatening. The unusual 800-mL threshold for the definition of PPH, rather than 500 mL, was selected for active PPH. This selection of patients required a specific procedure for measurement and verification of blood loss at each time point.

Since then, the BART study in 2008 [22] and the CRASH-2 study in 2010 [11] have used lower doses of TA (30 mg/kg + 16 mg/kg/hour and 1 g + 1 g, respectively). In the BART study, patients were selected for their potential for high blood loss estimated on the basis of their risk of requiring surgery. In the CRASH-2 study, the patients were selected as patients "experiencing or considered to be at risk of significant haemorrhage" [11]. These studies' lower doses were designed to limit bleeding in a large and less selective population than that in our study.

Clinical relevance of the results

The observed reduction in blood loss, although significant, was modest in terms of median values. Nonetheless, the time course of blood loss clearly suggests that TA prevented the onset of severe or intractable bleeding in some women. This suggestion was confirmed by the observation that the number of severe PPH cases was

Table 4 Side effects of treatment^a

Group	TA	Control	P value
Number of patients			
ITT	77	74	
Per protocol	72	72	
Severe side effects			
Deep vein thrombosis, <i>n</i> (%)			
ITT	2 (3)	1 (1)	0.4
Per protocol	2 (3)	1 (1)	0.37
Renal failure, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	0 (0)	-
Per protocol	0 (0)	0 (0)	-
Mean T4 urea, g/L (± SD)			
ITT	0.17 (0.06)	0.2 (0.1)	0.9
Per protocol	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.9
Mean T4 creatininemia, mg/L (± SD)			
ITT	6.3 (1.8)	6.4 (1.7)	0.79
Per protocol	5.4 (2.8)	6.0 (2.3)	0.7
Mean T4 diuresis, mL (± SD)			
ITT	1,058 (1,010)	882 (480)	0.25
Per protocol	1,044 (933)	862 (575)	0.23
Seizures, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	0 (0)	-
Per protocol	0 (0)	0 (0)	-
Maternal death, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	0 (0)	-
Per protocol	0 (0)	0 (0)	-
Nonsevere side effects			
Nausea/vomiting, <i>n</i> (%)			
ITT	12 (15)	1 (2)	0.002
Per protocol	11 (15)	1 (2)	0.002
Phosphenes, <i>n</i> (%)			
ITT	9 (12)	2 (3)	0.02
Per protocol	8 (11)	2 (3)	0.02
Dizziness, <i>n</i> (%)			
ITT	4 (5)	3 (4)	0.28
Per protocol	4 (6)	3 (4)	0.28
Total nonsevere adverse effects, <i>n</i> (%)			
ITT	18 (23)	4 (6)	0.03
Per protocol	17 (24)	4 (6)	0.03

^aTA, tranexamic acid; ITT, intention to treat. α risk: $P < 0.05$ using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Student's *t*-test was used in cases of normal distribution, and otherwise the Mann-Whitney *U* test was used for numerical variables.

lower in the TA group than in the control group. The decrease in haemoglobin concentration and the need for blood transfusions were also reduced in the TA group. Finally, PPH stopped without administration of haemostatic drugs or invasive procedures in 93% of TA-treated women, but in only 80% of women in the control group. Therefore, we conclude that the mild effect of TA on median blood loss is clinically relevant and that TA may

have prevented the need for procoagulant drugs or invasive procedures in up to 13% of women. An additional consequence of the decrease in maternal morbidity associated with TA is the potential to spare medical costs.

Side effects

As in previous studies [10,11,22,23], no alteration of renal function was observed. Although this study was not powered to address safety issues, the only side effects we recorded were gastrointestinal and neurological manifestations as previously described [24,25], which were mild and reversible but were more frequent in the TA group than in the control group. We observed two cases of thrombosis in the TA group and one in the control group after complicated delivery and after TA treatment; however, the design of the study did not allow for a definite conclusion on the risk of thrombosis related to TA in this setting. That the high-dose regimen is responsible for the increased rate of side effects in the TA group remains possible.

Potential limitations

First, the major weakness of this randomised, controlled study is its open-label, unblinded character. Therefore, the results are at risk of bias. This design was chosen to limit the budget, which was supported only by academic funding, and because of the restricted number of paramedics and medical teams available for PPH management, especially during on-call periods. However, centralized randomisation and strict data concealment were followed. Moreover, the anaesthesiologist performed randomisation and also immediately administered (or not) the treatment. Although the study was not blinded, obstetricians and midwives were not aware of the treatment group, so the rest of the management, blood loss measurement and transfusion algorithm were conducted regardless of the group allocation. Finally, statistical analyses were performed on an ITT basis.

A second limitation is that the design of this study was not powered to show decreases in maternal death or number of invasive procedures, which are the ultimate goals of maternity treatment. Nevertheless, we observed a trend toward a decrease in the rate of PPH embolisation and surgical procedures. From this perspective, the study produced encouraging data that support the need for further work, such as the recently launched WOMAN trial [26], to assess the most important issues related to the reduction of maternal mortality.

Third, the TA-related risk of thrombosis evaluation could not be evaluated in this study, as deep vein thrombosis was only diagnosed clinically and confirmed by Doppler ultrasound. Twenty-two of the patients in each group were treated with thromboprophylaxis, as recommended for the PPH inflammatory syndrome. The

power of the study does not allow for a definite conclusion regarding the risk of thrombosis related to TA in this setting.

Fourth, our study was performed in tertiary care and secondary care women's hospitals in a high-income country, which allowed for optimal obstetrical management. Whether these results can be reproduced in a suboptimal environment remains to be demonstrated. This factor is important to consider, since TA has the clear advantage of being an inexpensive, stable, off-the-shelf, easy-to-use drug, even in low-income countries.

Conclusions

This study is the first to demonstrate that TA can reduce blood loss and maternal morbidity in ongoing PPH. Adverse effects were only mild and transient, even at the relatively high doses used, but the study was not powered to address safety issues. These encouraging data strongly support the need for a large, international, double-blind study to investigate the potential of TA to reduce maternal morbidity worldwide.

Key messages

- We conducted a randomised, controlled study of 144 patients with the purpose of appreciating the effect of a high dose of intravenous tranexamic acid on strictly measured PPH volume.
- This study was conducted in eight French obstetrics units in accordance with French PPH treatment guidelines and was funded and monitored by public health academic support.
- We observed a significant reduction of blood loss, evolution to severe PPH, haemoglobin drop >4 g/dL, and a reduced number of PRBCs transfused before day 42.
- This study represents the first demonstration that antifibrinolytic treatment can decrease blood loss and maternal morbidity in women with PPH, which is a leading cause of maternal death.
- This study supports the need for a large international study to investigate the potential of TA, a simple and inexpensive treatment, to reduce maternal morbidity worldwide.

Abbreviations

CRASH: Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage; CNIL: Commission Informatique et Liberté; FFP: fresh frozen plasma; ITT: intention to treat; PRBCs: packed red blood cells; PPH: postpartum haemorrhage; TA: tranexamic acid.

Acknowledgements

This study was funded and monitored by the French Ministry of Health in the "Programme Hospitalier de Recherche Clinique": 2004 no. 1915. We thank all the EXADELI study group investigators: Dr. N. Hérou-Provost, Pole d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille, F-59037, France. Mme Michèle Cuisse, Mme Christine Remy-Nobecourt, Pole

d'obstétrique, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille, F-59037, France. Dr. Antoine Tournays, Dr. Bénédicte Wibaut, Pole d'hématologie-transfusion, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille, F-59037, France. Dr. Isabelle Renault, Mme Simone Thevenet, Pole d'obstétrique, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux civils de Lyon, 93 grande rue de la Croix-Rousse, Lyon, F-69004, France. Dr. Gisele Debize, Pole d'hématologie-transfusion, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux civils de Lyon, 93 grande rue de la Croix-Rousse, Lyon, F-69004, France. Mme Marie-Pierre Couetoux, Service d'obstétrique, CHU Louis Mourier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 178 rue des Renouillers, Colombes, F-92701, France. Pr. Dominique De Prost, Dr. Edith Peynaud, Service d'hématologie-transfusion, CHU Louis Mourier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 178 rue des Renouillers, Colombes, F-92701, France. Mme Odile Legrand, Service d'obstétrique, Maternité Monaco, rue Desandrouins, centre hospitalier, Valenciennes, F-59300, France. Pr. Patrick Duthilleul, Dr. Annabelle Dupont, Service d'hématologie-transfusion, Maternité Monaco, rue Desandrouins, centre hospitalier, Valenciennes, F-59300, France. Dr. G. Watrisse, Service d'Anesthésie-Réanimation, Maternité Paul Gellée, 91 avenue Julien Lagache, centre hospitalier, Roubaix, F-59100, France. Mme Frédérique Dereux, Service d'obstétrique, Maternité Paul Gellée, 91 avenue Julien Lagache, centre hospitalier, Roubaix, F-59100, France. Dr. Christine Guevaert, Service d'hématologie transfusion, Maternité Paul Gellée, 91 avenue Julien Lagache, centre hospitalier, Roubaix, F-59100, France. Pr. Jamil Hamza, Dr. Marc Biard, Pole d'anesthésie-réanimation, Hôpital St. Vincent de Paul, AP-HP, Paris F-75000, France. Dr. Pierre Raynal, Mme Gisèle Domblides, Pole d'obstétrique, Hôpital St. Vincent de Paul, AP-HP, Paris F-75000, France. Dr. Michaela Fontenay-Roubay, Pole d'hématologie-transfusion, Hôpital St. Vincent de Paul, AP-HP, Paris F-75000, France. Dr. Eric Lopard, Pole d'anesthésie-réanimation, Hôpital Notre Dame de Bonsecours, Paris F-75000, France. Dr. Sauvanet, Mme Martine Joute, Pole d'obstétrique, Hôpital Notre Dame de Bonsecours, Paris F-75000, France. Dr. Martine Fevrier, Pole hématologie transfusion, Hôpital Notre Dame de Bonsecours, Paris F-75000, France. Dr. Roland Desprats, Pole anesthésie-réanimation, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse F-31000, France. Pr. Jean-Michel Reme, Mme Claude Assemat, Mme Françoise Manelphe, Pole d'obstétrique, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse F-31000, France. Pr. Pierre Sié. Pole d'hématologie transfusion, Hôpital paule de Viguier, Toulouse F-31000, France. We thank all the midwives, obstetricians and anaesthetists whose time and care made the completion of this study possible.

Author details

¹Pole d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France. ²Pole d'Hématologie Transfusion, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France. ³EA2693, Université Lille Nord de France, 1 place de Verdun, Lille F-59045, France. ⁴Pole de Santé Publique, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France. ⁵EA2694, Université Lille Nord de France, 1 place de Verdun, Lille F-59045, France. ⁶Pole d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux civils de Lyon, 93 grande rue de la Croix-Rousse, Lyon F-69000, France. ⁷Pole d'obstétrique, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux civils de Lyon, 93 grande rue de la Croix-Rousse, Lyon F-69004, France. ⁸Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Louis Mourier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 178 rue des Renouillers, Colombes F-92701, France. ⁹Université Paris 7 - Diderot, 5 rue Thomas Mann, Paris F-75013, France. ¹⁰Service d'obstétrique, CHU Louis Mourier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 178 rue des Renouillers, Colombes F-92701, France. ¹¹Service d'Anesthésie-Réanimation, Maternité Monaco, rue Desandrouins, centre hospitalier, Valenciennes F-59300, France. ¹²Service d'Anesthésie-Réanimation, Maternité Paul Gellée, 91 avenue Julien Lagache, centre hospitalier, Roubaix F-59100, France. ¹³Pole d'Obstétrique, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France. ¹⁴EA2689, Université Lille Nord de France, 1 place de Verdun, Lille F-59045, France. ¹⁵Pole recherche, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille F-59037, France.

Authors' contributions

ASDB contributed to the study's conception and design, as well as to acquisition of data, data management, analysis and interpretation of data, and drafting and revising the final manuscript submitted for publication. BJ and AD contributed to the study's conception and design as well as to acquisition of data, data management, analysis and interpretation of data, and drafting and revising the manuscript. FB, CH, HKM, LM, NT, SF, FLG and SDM contributed to the study's conception and design, the acquisition of data, and drafting and revising the manuscript. BV contributed to drafting

and revising the manuscript. The EXADELI study group contributed to participant enrolment and acquisition of data. SS contributed to the study's conception and design, the analysis and interpretation of data, and drafting and revising the final version of the manuscript submitted for publication.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 11 November 2010 Revised: 19 January 2011

Accepted: 15 April 2011 Published: 15 April 2011

References

1. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C: **Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study.** *BMJ* 2001, **322**:1089-1094.
2. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R, Murray CJ: **Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5.** *Lancet* 2010, **375**:1609-1623.
3. Dupont C, Touzet S, Colin C, Deneux-Tharaux C, Rabilloud M, Clement JJ, Lansac J, Colle MH, Rudigoz RC, Groupe PITHAGORE 6: **Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France.** *Int J Obstet Anesth* 2009, **18**:320-327.
4. Lewis G, (Ed): **The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Childhood Safer: 2003-2005.** London: CEMACH; 2007 [<http://www.cemach.org.uk/getattachment/26dae364-1fc9-4a29-a6cb-afb3f251f8f7/Saving-Mothers%E2%80%99-Lives-2003-2005-%28Full-report%29.aspx>].
5. Mercier FJ, Van de Velde M: **Major obstetric hemorrhage.** *Anesthesiol Clin* 2008, **26**:53-66.
6. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization: **WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta.** Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data NLM classification: WQ 330.
7. Pfanner G, Kilgert K: **[Haemorrhagic complications in obstetrics] [in German].** *Hämostaseologie* 2006, **26**(3 Suppl 1):S56-S63.
8. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, PPH Study Group: **The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage.** *J Thromb Haemost* 2007, **5**:266-273.
9. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC, Shander A, Cooper D, Paidas MJ, Kessler CM, Holcomb JB, Lawson JH, Hemostasis Summit Participants: **Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis.** *Anesth Analg* 2010, **110**:354-364.
10. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D: **Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007, **4**:CD001886.
11. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera H, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S: **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.
12. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K: **Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarean section: a multicenter, randomized trial.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, **112**:154-157.
13. Gohel M, Patel P, Ashoo G, Desai P: **Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: a randomized case controlled prospective study.** *J Obstet Gynecol India* 2007, **57**:227-230.
14. Yang H, Zheng S, Shi C: **[Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial] [in Chinese].** *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001, **36**:590-592.
15. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H: **Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review.** *BMC Pregnancy Childbirth* 2009, **9**:29.
16. Levy G, Goffinet F, Carbonne B, Courtois F, Dosquet P, Laissy JP, Mercier F, Revel C, Tessier V, Teurnier F: **Recommandations pour la pratique Clinique Hémorragies du post-partum immediate.** *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004, **33** Suppl:8.
17. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, Carroll JA, Weisel RD, Glynn MF: **Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and ε-aminocaproic acid.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993, **7**:431-435.
18. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, Glynn MF: **Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blind, randomized clinical trial.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, **110**:835-842.
19. Conover WJ, Iman RL: **Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics.** *Am Stat* 1981, **35**:124-133.
20. Novikova N, Hofmeyr GJ: **Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010, **7**:CD007872.
21. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, Glynn MF, Teasdale SJ, Cheng DC: **The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C).** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998, **12**:642-646.
22. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM: **A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery.** *Transfusion* 2006, **46**:327-338.
23. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussièeres JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R, BART Investigators: **A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery.** *N Engl J Med* 2008, **358**:2319-2331.
24. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W: **Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials.** *Thromb Res* 2009, **123**:687-696.
25. Aronson JK: **Tranexamic acid.** *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions.* 15 edition. New York: Elsevier; 2006, 3476-3479.
26. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts I: **The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial.** *Trials* 2010, **11**:40.

doi:10.1186/cc10143

Cite this article as: Ducloy-Bouthors *et al.*: High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical Care* 2011 **15**:R117.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



OBSTETRICS

Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial

A. S. Ducloy-Bouthors¹, A. Duhamel^{2,3}, E. Kipnis¹, A. Tournoys^{4,5}, A. Prado-Dupont^{5,6}, A. Elkalioubie⁵, E. Jeanpierre^{4,5}, G. Debize⁷, E. Peynaud-Debayle⁸, D. DeProst^{8,9}, C. Huissoud¹⁰, A. Rauch^{4,5} and S. Susen^{4,5,*}

¹Pole d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lille, France, ²Pole de Santé Publique, CHU Lille, Lille, France, ³EA2694, Université of Lille Nord de France, France, ⁴Hématologie Transfusion, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHU Lille, France, ⁵Inserm U1011, Laboratoire de Recherche J&K, Institut Pasteur de Lille, Faculté de Médecine – Pôle recherche, University of Lille Nord de France, EGID, Lille, France, ⁶Pole d'hématologie, Maternité Monaco, Centre hospitalier, Valenciennes, France, ⁷Pole d'hématologie, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux civils Lyon, Lyon, France, ⁸APHP, Hôpital Louis Mourier, Service d'Hématologie Biologique, F-92701 Colombes, France, ⁹University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France, and ¹⁰Pole d'obstétrique, Hôpital de la Croix Rousse, Hôpitaux Civils Lyon, Lyon, France

*Corresponding author. E-mail: sophie.susen@inserm.fr

Abstract

Background: Beneficial effects of tranexamic acid (TA) have been established in surgery and trauma. In ongoing postpartum haemorrhage (PPH), a moderate reduction of blood loss was observed in a previously published randomized controlled trial. Analysis of haemostasis parameters obtained from samples collected as part of this study are presented.

Methods: Women with PPH >800 ml after vaginal delivery were assigned to receive either TA (4 g over 1 h, then 1 g per h over six h) (TA) or not (H). A non-haemorrhagic group (NH), <800 ml blood loss, was included as postpartum reference. At four time-points (enrolment, +30 min, +2 h, +6 h), haemostasis was assessed. Haemostasis assays were performed blinded to group allocation. Data were expressed as median [interquartiles] and compared with non-parametric tests.

Results: In H compared with NH group, D-dimers increase (3730 ng ml⁻¹ [2468–8493] vs 2649 [2667–4375]; P=0.0001) and fibrinogen and factor II decrease were observed at enrolment and became maximal 2 h later. When comparing TA to H patients, the increase in Plasmin-Antiplasmin-complexes at +30 min (486 ng ml⁻¹ [340–1116] vs 674 [548–1640]; P=0.03) and D-dimers at +2 h (3888 ng ml⁻¹ [2688–6172] vs 7495 [4400–15772]; P=0.0001) was blunted. TA had no effect on fibrinogen decrease.

Conclusions: This study provides biological evidence of an early increase in D-dimers and plasmin-antiplasmin complexes associated with active post-partum haemorrhage and its attenuation by the early use of a clinically effective high dose of TA, opening the perspective of dose ranging studies to determinate the optimal dose and timing in this setting.

Clinical trial registration: ISRCTN09968140.

Key words: fibrinogen; fibrinolysis; postpartum haemorrhage; tranexamic acid

Accepted: January 21, 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the British Journal of Anaesthesia. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Editor's key points

- These results provide evidence that postpartum haemorrhage onset is associated with an early hyperfibrinolysis.
- It also provides evidence that an early and high dose of tranexamic acid inhibited this early fibrinolytic activity.

Post-partum haemorrhage (PPH) remains the leading cause of maternal mortality and morbidity worldwide.¹ While most deaths occur in low-resource countries, the incidence of PPH is increasing in developed countries.² Among early markers of severity predicting the poor outcome of PPH, is the existence of coagulopathy, and notably, low fibrinogen concentrations.³

Tranexamic acid (TA) is a synthetic lysine analog that competitively binds to the lysine binding sites of plasmin(ogen). TA reduces blood loss and transfusion requirements in major surgery and decreases mortality in trauma patients.^{4,5} The prophylactic use of TA in elective Caesarean section reduces operative blood loss.^{6–10} In ongoing postpartum haemorrhage (PPH) after vaginal delivery, TA significantly reduced blood loss, duration of bleeding and transfusion requirements in a randomized controlled trial.¹¹ In this original study reporting 144 women with 72 in each group, blood loss up to six h later was lower in the TA group (median, 173 ml; first to third quartiles, 59–377) than in controls (221 ml; first to third quartiles 105–564) ($P=0.041$). Bleeding duration was shorter ($P=0.03$); there were less severe PPH ($P=0.028$) and less RBC transfusions ($P<0.001$) in TA than in controls. PPH ceased after only uterotonics in 93% of women in the TA group vs 79% of controls ($P=0.016$).¹¹

While in trauma patients and patients undergoing hepatic and cardiac surgery, the pharmacological effect of TA has been assessed by a decrease in D-dimers, a breakdown product of cross-linked fibrin, no such study has ever been performed in PPH.¹² Furthermore, the recent pregnancy disseminated intravascular coagulation (DIC) score adapted from the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) DIC-score, does not integrate the fibrinolytic dimension of PPH-related coagulopathy because of the lack of contributive data.¹³

Therefore, our aim was to describe the detailed haemostasis parameters blindly generated from the analysis of samples obtained as part of a randomized-controlled trial of TA in ongoing PPH, after vaginal delivery.¹¹

Methods**Study design**

This study is a *post-hoc* sub-study of haemostasis parameters in blood samples from a multicentre randomized controlled trial of conducted between 2005 and 2008, in eight French obstetric centres.¹¹ The trial protocol was approved by the ethics committee of the Lille University Hospital in June 2005 (CP05-07, CAPP nord-ouest 4, France) for all study sites, in compliance with French law and research practice guidelines. Data concealment was validated by the French Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL-MRO1). A secondary amendment was submitted to and approved by both the Lille University Hospital ethics committee and French Ministry of Health research program directory committee, to allow the *post-hoc* assessment of haemostasis in study samples and reference samples from non-bleeding parturients.

All pregnant women were informed of the study during the mandatory preanaesthetic consultation at the third trimester

of pregnancy. Bleeding parturients received full information on the study and the blood sample collection at the first stage of PPH upon first-line uterotonic use. If bleeding stopped, the parturient was not included. If bleeding persisted, reaching 800 ml, and written consent on study participation and blood collection was provided, the parturient was enrolled and randomized. All included women provided informed written consent before entering the study in accordance with the Declaration of Helsinki.

The academic multi-centre, randomized, controlled, open-label trial, evaluated the efficacy of TA in women with ongoing PPH after vaginal delivery.¹¹ Patients with measured postpartum bleeding over 800 ml were included and managed according to French guidelines for uterotonic use, fluid loading and packed red blood cell transfusion and interventional procedures such as embolization, or arterial ligation.¹⁴ Immediately after enrolment, parturients were randomized to receive either TA (tranexamic acid group, 'TA') or no anti-fibrinolytic agent (haemorrhagic group, 'H'). In both groups, no other prohaemostatic treatments were allowed (frozen plasma, fibrinogen, factors concentrates, recombinant activated factor VII). In the TA group ($n=72$), 4 g of TA diluted in 50 ml of normal saline was administered intravenously over a one-h period. After this loading dose, a maintenance i.v. infusion of 1 g per h was administered for six h. This high dose of TA had been chosen as the best clinically effective dose from data in high-risk cardiac surgery patients because, at the beginning of the study, this was the only data available about active dose in ongoing massive bleeding.¹⁵ Minor side-effects (nausea and vomiting and visual disturbance) were associated with this high dose but no major side-effects such as seizures and acute kidney injury were noted.¹¹

An additional group of non-bleeding parturients (non-haemorrhagic group, 'NH') was investigated as a reference group to measure natural post-delivery haemostasis. Blood samples were collected 30–60 min after delivery and at two h after delivery ('enrolment' and 'enrolment+2 h' time-points). These non-haemorrhagic parturients were recruited during the same period as the patients included in the RCT. Their enrolment criteria were: normal vaginal delivery after a normal uneventful pregnancy, bleeding after delivery less than 800 ml.

Blood loss was assessed visually precisely in each patient. For every parturient in the trial centers, uterine blood loss after vaginal delivery was routinely strictly recorded. If bleeding exceeded 500 ml, the PPH management protocol was initiated including: immediate uterine removal of the placenta, administration of oxytocin, and placement of a second peripheral vein catheter. Protocol information was provided to the parturient. If bleeding continued and reached 800 ml, written consent was obtained, randomization was performed and the drug was administered to patients in the TA group, blinded to the obstetricians and midwives assessing the bleeding. Specific delivery bags were used and changed at each visit, allowing precise blood loss assessment at each time point. Delivery bags and surgical drapes were weighed upon successful control of bleeding to confirm assessment of total blood loss.

Blood sample collection and haemostasis assessment

In the trial design, timed blood samples were collected for each parturient at each visit and the results were recorded in the patient's hospital records. All haemostasis assays were performed blinded to group allocation. The haemostasis parameters assessment added in the first amendment to the protocol used these results. At the four time points (enrolment, enrolment+30 min [+30 min], enrolment+two h [+2 h] and enrolment+six h [+6 h]),

sampling was performed after peripheral forearm venous catheterization by a Vacutainer system (Vacutainer, Becton-Dickinson, Oakville, ON, Canada), into a 5 ml tube containing 0.5 ml sodium citrate. The first drawn tube was discarded. Fluids and drugs were administered on the other forearm peripheral venous catheter in order to avoid dilution.

Blood samples were centrifuged within 60 min of collection, and stored at -80°C until analysis. Haemostasis parameters: fibrinogen, factor II and factor V were assayed using an automated coagulometer Sysmex CA 7000 (Siemens, Marburg, Germany). D-dimers (ng ml^{-1} , Stago) and fibrin monomers ($\mu\text{g litre}^{-1}$, Stago) were performed on STAR automated coagulation analyser (Diagnostica Stago, Asnières, France), according to standard procedures; thrombin-antithrombin complexes (TAT, $\mu\text{g litre}^{-1}$, Siemens) and plasmin-antiplasmin complexes (PAP, ng ml^{-1} , Technoclone, Vienna, Austria) concentrations were measured by ELISA. The general population reference values of these haemostasis laboratory parameters are as follows: fibrinogen ($2\text{--}4 \text{ g litre}^{-1}$), factor II ($60\text{--}120 \text{ IU ml}^{-1}$) factor V ($60\text{--}120 \text{ IU ml}^{-1}$), D-dimers ($<500 \text{ ng ml}^{-1}$) and fibrin monomers ($<6 \mu\text{g ml}^{-1}$), thrombin-antithrombin complexes (TAT, $<4 \mu\text{g litre}^{-1}$) and plasmin-antiplasmin complexes (PAP, $0\text{--}514 \text{ ng ml}^{-1}$). All persons performing biological tests were blinded to group allocation and outcome.

Sample size calculation

Sample size of the clinical trial had been calculated on the primary outcome of blood loss reduction. To demonstrate a decrease of 20% in the volume of PPH in the TA group, the number of patients required was 144 for a type I error of 5% and a power of 90%.¹¹ The post-hoc study of haemostasis parameters presented here was performed on samples from these 144 parturients. The sample size of the non-haemorrhagic (NH) reference group was calculated by taking into account the Hayashi and colleagues¹⁶ variations and SD of the haemostasis parameters involved in PPH.

Statistical analysis

Anonymous data were managed by an independent operator (Altizem, Nanterre, France). For continuous variables, the normality of distributions was tested using the Shapiro-Wilk test. As the distribution of numerous variables was not normal, all continuous variables were expressed as median and [interquartiles]. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Sequential comparisons were performed between H and NH groups, then between H and TA groups (a) to provide a reference for values of D-dimers in non-haemorrhagic parturients and (b) to avoid the bias of interpreting significant results in favour of TA group because of the addition of a NH group. The comparisons of patient characteristics and biological parameters between the TA and H groups were performed using the Mann-Whitney *U*-test. The intra-group evolution of haemostasis parameters was analysed by using an ANOVA for repeated measures after rank transformation as recommended by Conover.¹⁷ Mixed-model COANOVA was adjusted on centers and baseline blood loss. When the analysis was performed on a single group, post hoc analyses concerning the time effect was performed using a paired Wilcoxon test and a Bonferroni correction. When the evolution was compared between two groups, post hoc analyses concerning the group effect was performed using the Mann-Whitney *U*-test and a Bonferroni correction. All statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute,

Cary, NC, USA). A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The trial was conducted between 2005 and 2008 in eight French obstetric centres, included, after informed consent, 144 women in the haemorrhagic groups (72 in the H group and 72 in the TA group), and demonstrated a significant reduction of blood loss volume and duration and transfusion requirements as previously described.¹¹ Twenty three additional parturients consented to participate in the haemostasis study in the non-haemorrhagic (NH) group.

Anthropomorphic, obstetric and anaesthetic characteristics were not significantly different between TA and H groups, and PPH management for uterotonic drug, transfusion therapy or vascular loading and interventional procedures, with no site-specific differences between the centres regarding clinical outcome, fibrinogen ($P=0.65$) or haemoglobin concentrations ($P=0.66$) at PPH onset.¹¹

Active PPH was associated with an early increase of D-dimers

In the untreated haemorrhagic group (H) compared with non haemorrhagic group (NH),

- (i) D-dimers were significantly increased at enrolment (3730 ng ml^{-1} [2468–8493] vs 1586 ng ml^{-1} [2267–4375] respectively; $P=0.0001$) (Fig. 1A) and at +2 h (7495 ng ml^{-1} [4400–15772] vs 2649 ng ml^{-1} [2267–4375]; respectively; $P=0.001$) (Table 1);
- (ii) Fibrinogen and factor II concentrations were significantly decreased at enrolment ($P=0.0001$ and $P=0.0001$ respectively) (Fig. 1B and c respectively).

Comparing +2 h to enrolment values in the haemorrhagic group (H), D-dimers increased ($P=0.0001$) and became maximal at +2 h ($P=0.0001$), simultaneously to PAP complex increase (Table 2) whereas fibrinogen and factor II decreased ($P=0.0001$ and $P=0.0001$ respectively) to the lowest values at +2 h (Table 2).

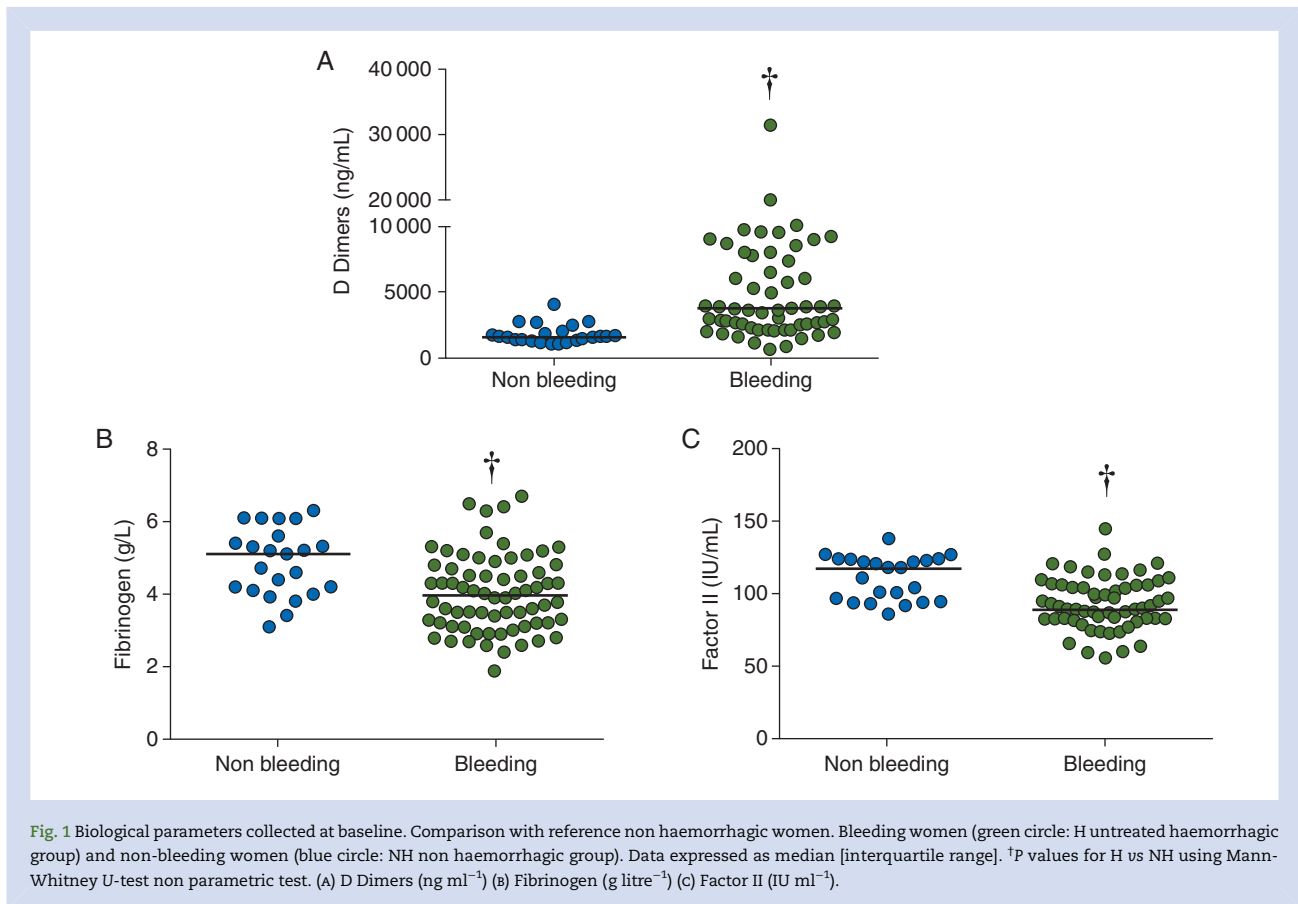
TA reduces PPH-induced increase of D-dimers

In the treated haemorrhagic group (TA) group compared with the untreated haemorrhagic group (H),

- (i) increase of D-dimers was significantly inhibited at +2 h (3888 ng ml^{-1} [2688–6172] vs 7495 ng ml^{-1} [4400–15772] ($P=0.0009$)) (Fig 2A) and D-dimers remained as low as at the enrolment level (3888 ng ml^{-1} [2688–6172] and 3645 ng ml^{-1} [2222–6223]; $P=0.717$).
- (ii) PAP complexes were significantly reduced at +30 min ($486 \mu\text{g ml}^{-1}$ [340–1116] vs $674 \mu\text{g ml}^{-1}$ [548–1640]; $P=0.03$) (Fig. 2B);
- (iii) Fibrinogen (Fig. 2c), Factor II (Fig. 2D), Factor V decrease and TAT and fibrin monomers increase were not modified by TA treatment ($P=1$; $P=0.1$; $P=0.145$; $P=1$; $P=0.99$ at +2 h respectively) (Table 2).

Discussion

These results provide biological evidence that D-dimers and plasmin-antiplasmin complexes increase from active postpartum haemorrhage onset when compared with non haemorrhagic postpartum. It also provides evidence that an early 4 g dose of tranexamic acid, inhibits these early D-dimers and PAP complexes increases.



The data concerning the specific changes in haemostasis parameters occurring immediately after childbirth are rare. Pregnancy-induced changes in haemostasis and fibrinolysis are marked by an increase in coagulation factors and a parallel decrease in fibrinolytic potential as a result of endothelial secretion of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and placental secretion of plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2).^{18–21} Reference values of D-dimers identified a progressive increase during normal pregnancy, discriminating pregnant from non-pregnant stage.²² In this longitudinal study, the reference median values observed at day two after delivery were decreased compared with third trimester. However the dispersion of the postpartum values seems significantly larger than during pregnancy.²² Thirty min after delivery and spontaneous placental removal, a sudden decrease in PAI-2 and a large increase in plasminogen activators are observed, leading to natural adapted moderate fibrinolysis.¹⁸ This can be observed in our study, in the non haemorrhagic reference group. Of interest is the gap between our haemorrhagic and non-haemorrhagic groups' D-dimers concentrations at the onset of PPH and 2 h later (Table 1). There is a cut-off between higher quartile in NH group and lower quartile in H group at +2 h. Although direct comparison is not easy because of the difference in biological measurement methods, Karlsson and colleagues²³ observed a significant D-dimers increase by 100% in the 55 parturients with massive obstetric haemorrhage group, compared with 49 control non-haemorrhagic parturients with no difference between severe and non-severe haemorrhage. Wang and colleagues²¹ observed a similar increase in fibrin-fibrinogen degradation products and D-dimers compared with reference

literature values, in a large comparative series of 1343 healthy pregnant women and 1042 uncomplicated postpartum women.

In order to explore the activation of fibrinolysis and explain, at least in part, the increase of the D-dimers in the haemorrhagic group, plasmin-antiplasmin complexes were used. Reference values for plasmin-antiplasmin concentration after non-haemorrhagic delivery can be extrapolated from Hayashi and colleagues¹⁶ dosages in 21 normal pregnant women before and after Caesarean section compared with 20 normal healthy cycling women. The PAP concentrations observed in our series after haemorrhagic untreated vaginal delivery were increased and reached the postoperative values described by Hayashi and colleagues¹⁶

Coagulopathy has been identified and explored as a marker of severity and tissue injury in massive haemorrhage as a result of trauma.^{24–31} D-dimers have been used as a marker of fibrinolytic activity in trauma coagulopathy and in cardiac surgery.^{12–25} A fibrinolytic profile established by a lower fibrinogen, and higher D-dimers and fibrin/fibrinogen degradation products, at the early stage of trauma, has been described as an independent predictor of death.^{25–27} Moreover, in this setting, occult or overt hyperfibrinolysis has been demonstrated as an additional important contributor to the coagulopathic process.^{25–27} Hyperfibrinolysis in trauma becomes predominant when shock and tissular lesion are present.^{28–31}

In postpartum severe haemorrhage, the major component of induced coagulopathy yet described is hypofibrinogenemia.^{3–32–34} Despite the growing importance of a better analysis of the fibrinolytic phenotype in massive bleeding induced DIC,

Table 1 Comparison of haemostasis parameters between haemorrhagic control group H compared with non haemorrhagic NH group at baseline and +2 h. Biological parameters collected at baseline and 2 h later. Comparison with reference non haemorrhagic women. *P values for repeated measures at PPH onset and 2 h later. †P values for haemorrhagic vs non haemorrhagic group

	Non-haemorrhagic group (n=23)			Untreated haemorrhagic group (n=72)		
	Enrolment	+2 h	P*	Enrolment	+2 h	P*
D-dimers (ng ml ⁻¹)	1586 [1300–2006]	2649 [2267–4375]	0.0001	3730 [†] [2468–8493]	7495 [†] [4400–15772]	0.0001
Fibrinogen (g litre ⁻¹)	5.1 [4.1–5.6]	4.65 [4–5.2]	0.024	3.95 [†] [3.2–4.75]	3.34 [†] [2.6–4]	0.0001
Factor II (U dl ⁻¹)	118 [95–124]	104 [92–112]	0.0001	90 [†] [83–106]	78 [†] [68–88]	0.0001
Factor V (U dl ⁻¹)	113 [89–124]	102 [84–109]	0.002	97 [78–116]	77 [†] [66–90]	0.0001
Platelet (10 ⁹ litre ⁻¹)	221 [166–290]	201 [160–275]	0.0001	180 [†] [156–228]	172 [†] [043–198]	0.0001

Table 2 Serial haemostasis parameters. TA treated with control group comparison. Serial biological parameters. Comparison TA treated group with untreated haemorrhagic women. *P values for repeated time measures in each group (wilcoxon non parametric test). ††P values for TA treated vs untreated haemorrhagic patients (Mann-Whitney U-test non parametric test); T2 comparison: PAP P=0.03; T3 comparison: D Dimers P=0.0009; T4 comparison: D Dimers P=0.0001

Group	Control untreated Haemorrhagic n=72					TA treated Haemorrhagic n=72				
	Enrolment	+30 min	+2 h	+6 h	*P value	Enrolment	+30 min	+2 h	+6 h	*P value
D-dimers (ng ml ⁻¹)	3730 [2468–8493]	6158 [3600–10000]	7495 [4400–15772]	4936 [2905–8278]	0.0001	3645 [2222–6223]	5556 [3087–7598]	3888 [2751–6123] ^{††}	2687 [1768–4502] ^{††}	0.004
PAP (ng ml ⁻¹)	571 [376–1461]	674 [548–1640]	983 [546–1787]	555 [424–1800]	0.84	579 [398–1015]	486 [340–1116] ^{††}	599 [347–1354]	964 [513–1542]	0.82
Fibrinogen (g litre ⁻¹)	3.95 [3.2–4.75]	3.25 [2.8–4.2]	3.1 [2.6–4]	3.4 [3–4.15]	0.0001	4.1 [3.4–4.8]	3.2 [2.8–4.1]	3.1 [2.8–3.8]	3.4 [3–4]	0.0001
Factor II (U dl ⁻¹)	90 [83–106]	82 [69–95]	78 [68–88]	81 [73–88]	0.0001	97 [86–106]	80 [72–91]	78 [67–89]	80 [69–92]	0.0001
Factor V (U dl ⁻¹)	96 [78–116]	79 [64–99]	77 [66–90]	82 [66–91]	0.0001	100 [86–124]	84 [71–106]	82 [66–100]	85 [74–98]	0.0001
Platelet count (10 ⁹ litre ⁻¹)	180 [156–228]	176 [147–205]	172 [143–198]	174 [144–201]	0.0001	183 [151–233]	176 [147–205]	161 [130–221]	168 [133–216]	0.0005
TAT (µg litre ⁻¹)	20 [13–33]	25 [18–58]	17 [12–51]	8 [5–15]	0.001	25 [14–35]	26 [12–96]	25 [12–52]	9 [7–18]	0.002
Fibrin monomers (µg ml ⁻¹)	50 [24–102]	79 [31–133]	79 [35–149]	58 [22–92]	0.52	56 [23–141]	94 [38–126]	78 [38–156]	59 [12–95]	0.91

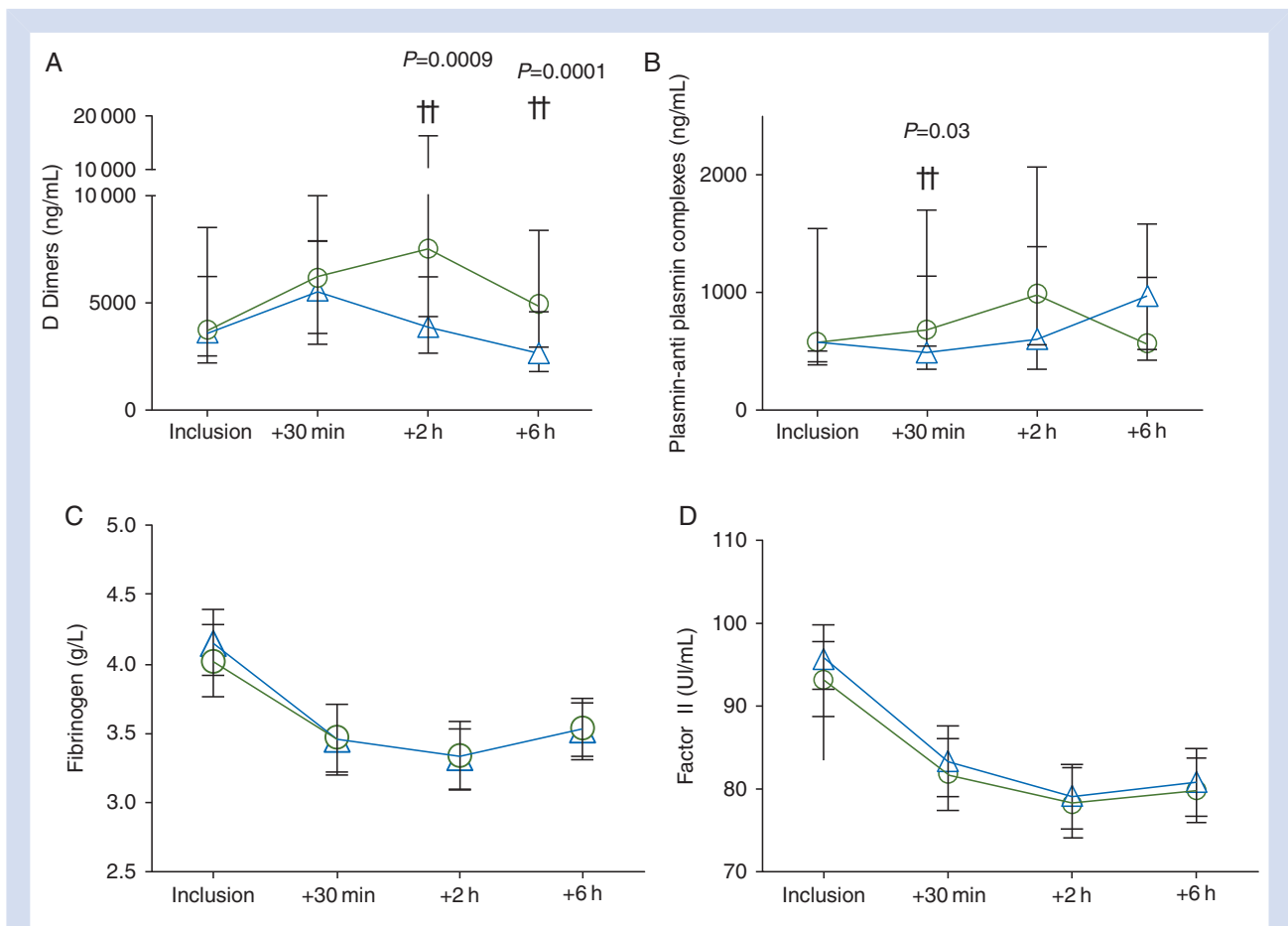


Fig. 2 Haemostasis parameters in treated TA vs untreated haemorrhagic H groups. Haemostasis parameters collected at onset of PPH, 30 min, 2 and 6 h in treated tranexamic haemorrhagic group (open triangle Δ) compared with untreated H haemorrhagic group (open circle \circ): Data expressed as median [interquartile range]. $^{\dagger\dagger}P$ values for non-haemorrhagic group vs untreated haemorrhagic group by using Mann-Whitney U -test non parametric test. (A) D Dimers (ng mL^{-1}) (B): Plasmin antiplasmin PAP complexes (ng mL^{-1}) (C): Fibrinogen (g litre^{-1}) (D): Factor II (IU mL^{-1}).

postpartum-adapted DIC scores do not take into account fibrinolysis.¹³

The clinical efficacy of a high dose of 4 g TA given intravenously over one h followed by a 6 g infusion over 6 h has been demonstrated by the improvement of clinical outcomes, such as progression to severe PPH ($P=0.028$) and RBC transfusion ($P<0.001$).¹¹ PPH stopped after only uterotonics in 93% of women in the TA group vs 79% of controls ($P=0.016$).¹¹ In our biological sub study analysing the haemostasis parameters obtained from samples collected as part of the clinical study, the biological inhibition of D-dimers and plasmin-antiplasmin increase was observed in parallel to clinical efficacy.

High doses of TA ($50\text{--}100\text{ mg kg}^{-1}$) have been shown to provide higher peak plasma concentrations than low doses (10 mg kg^{-1}) and maintain the concentration above a presumed therapeutic concentration, resulting in a longer therapeutic effect in the setting of cardiopulmonary bypass surgery.³⁵ This evidence was considered important in our situations of ongoing active and major bleeding.^{4,15} This evidence was also the only data available concerning doses effective in reducing ongoing major bleeding when our study was designed and approved. Since then the CRASH-2 trial and the ongoing WOMAN trial studied a lower dose of 1 g+1 g of tranexamic acid in patients experiencing or at risk of significant haemorrhage.^{5,36} In the CRASH-2 trial, a large

international randomized trial in more than 20 000 trauma patients, this lower dose of TA reduced global mortality and mortality as a result of haemorrhage, but not transfusion rates.⁵

Levy commented on the CRASH-2 results and underlined this gap between a significant reduction of mortality and the absence of blood product sparing.³⁷ Furthermore, the mechanisms of TA-related effects were not biologically documented as in many older studies.³⁷ Because a low dose of 2 g over eight h was not sufficient to inhibit plasminogen activation, Levy suggested plasmin inhibition within the clot, fibrinogenolysis, platelet activation and inhibition of proinflammatory pathways, to be the major mechanisms of TA beneficial effects.³⁷ Our haemostasis data demonstrating an inhibition of D-dimers increase after 2 g of TA over 30 min are in line with these suggestions. Moreover obstetrical catastrophic emergencies, such as placental abruption or amniotic fluid embolism, had been previously treated with higher or repeated doses of TA, regarding the major activation of coagulation and fibrinolysis.^{38–40} On the other part, high doses of TA demonstrated a risk of seizures in cardiovascular surgery and was associated with a higher frequency of nausea and vomiting and visual disturbance in our series.^{11,15} Recently, pharmacokinetic studies have been developed in parallel with clinical assessment of the effects of TA in the setting of paediatric cardiopulmonary bypass and surgery.⁴¹

Enrolment was performed shortly after PPH onset, allowing early and serial analyses of PPH biological data. The haemorrhagic group (H) was untreated: no prohaemostatic treatments were allowed (no plasma, nor fibrinogen concentrate, nor tranexamic acid, nor platelets, nor recombinant factor VIIa), allowing the study to provide the first data on the natural course of ongoing PPH induced coagulopathy. Similarly, the treated haemorrhage (TA) group did not receive any haemostatic treatment other than TA (no fresh frozen Plasma, nor fibrinogen concentrates, nor recombinant factor VIIa) allowing the study to provide data on the effects of TA alone.

The major weakness of the previously published randomized, controlled study is its open-label, unblinded design. However, the trial was partially blinded for obstetricians. Haematologists were not aware of the treatment group. Biological analysis was performed regardless of the group allocation. Therefore, the blinded biological results seem robust and validate the clinical effects demonstrated in the initial clinical study.

A second limitation is the limited number of patients in the non hemorrhagic reference group. However, the reference values in our series were comparable with the literature normal values.^{16 19}

Third, the limitation of the biological analysis to the routine haemostasis parameters limits the scope of determining the mechanisms involved in PPH induced coagulopathy. Although limited, these are the first sequential and timed data observed from the onset of PPH after vaginal delivery.

The present study provides the first demonstration that a rapid onset increase in D-dimers exists in PPH-related coagulopathy. These results also suggest that the favourable clinical impact of early TA administration was concomitant to an inhibition of this D-dimers increase.

Authors' contributions

Study design/planning: A.S.D-B., A.D., S.S.

Study conduct: A.S.D-B., A.D., A.T., A.P-D., E.J., G.D., E.P., the EXADELI study group

Data analysis: A.S.D-B., A.D., S.S.

Writing paper: A.S.D-B., A.D., A.T., A.P-D., E.J., G.D., E.P., A.E., D. De-P., C.H., A.R., S.S.

Revising paper: all authors

Acknowledgements

This study was funded and monitored by the French Ministry of Health in the 'Programme Hospitalier de Recherche Clinique': 2004 no. 1915. We thank all the investigators of the EXADELI study group: anaesthetists, obstetricians, midwives, haematologists¹¹ and Mrs Nobecourt and Mrs Santraine for their research program support.

Declaration of interest

None declared.

Funding

This study was funded by the French Ministry of Health National Clinical Research Programme 2004/1915. The public health funding was the sole funding attributed to the study.

References

- Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of

- progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010; **375**: 1609–23
- Knight M, Callaghan WM, Berg C, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 55: 1–10
- Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 1816–25
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **3**: CD001886
- Shakur H, Roberts I, Bautista R, 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. *Lancet* 2011; **376**: 23–32
- Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001; **36**: 590–2
- Gai M, Wu L, Su Q, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; **112**: 154–7
- Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; **115**: 224–6
- Sekhvat L, Tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 72–5
- Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **287**: 463–68
- Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; **15**: R117
- Kojima T, Gando S, Morimoto Y, et al. Systematic elucidation of effects of tranexamic acid on fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Res* 2001; **104**: 301–7
- Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, et al. DIC score in pregnant women—a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS ONE* 2014; **9**: e93240
- Levy G, Goffinet F, Carbone B, et al. Recommendations pour la pratique Clinique Hémorragies du post-partum immediate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; **33**: S8. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/postpartum_haemorrhage_guideline]
- Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110**: 835–42
- Hayashi M, Fukasawa I, Inaba N. Thrombin-antithrombin complex and alpha-plasmin inhibitor-plasmin complex levels in singleton and twin pregnancies. *Int J Clin Pract* 2006; **60**: 1244–9
- Conover WJ, Iman RL. Rank transformations as a bridge between parametric and non-parametric statistics. *The American Statistician* 1981; **35**: 124–33
- Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen EF. Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 1158–63

19. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; **73**: 31–6
20. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; **29**: 125–30
21. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta* 2013; **425**: 176–80
22. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015; **122**: 395–400
23. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth* 2014; **23**: 10–7
24. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 1919–25
25. Ives C, Inaba K, Branco BC, et al. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma. *J Am Coll Surg* 2012; **215**: 496–502
26. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; **64**: 1211–7
27. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* 2009; **124**: 608–13
28. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; **245**: 812–8
29. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hamostaseologie* 2012; **32**: 22–7
30. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjuryfibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; **77**: 811–7
31. Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 307–14
32. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 266–73
33. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 984–9
34. De Lloyd L, Bovington R, Kaye A, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**: 135–41
35. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; **97**: 390–9
36. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; **11**: 40
37. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 2010; **376**: 3–4
38. Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; **21**: 95–100
39. Svanberg L, Astedt B, Nilsson IM. Abruptio placentae—treatment with the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; **59**: 127–30
40. Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol* 1985; **28**: 15–23
41. Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2013; **118**: 853–62

Handling editor: M. M. R. F. Struys

STUDY PROTOCOL

Open Access



Therapeutic and pharmaco-biological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRAnexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Anne-Sophie Bouthors^{1,8*}, Benjamin Hennart², Emmanuelle Jeanpierre³, Anne-Sophie Baptiste¹, Imen Saidi³, Elodie Simon⁴, Damien Lannoy⁴, Alain Duhamel⁵, Delphine Allorge^{2,6} and Sophie Susen^{3,7}

Abstract

Background: Postpartum haemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal death worldwide. Tranexamic acid (TA), an antifibrinolytic drug, reduces bleeding and transfusion need in major surgery and trauma. In ongoing PPH following vaginal delivery, a high dose of TA decreases PPH volume and duration, as well as maternal morbidity, while early fibrinolysis is inhibited. In a large international trial, a TA single dose reduced mortality due to bleeding but not the hysterectomy rate. TA therapeutic dosages vary from 2.5 to 100 mg/kg and seizures, visual disturbances and nausea are observed with the highest dosages. TA efficiency and optimal dosage in haemorrhagic caesarean section (CS) has not been yet determined. We hypothesise large variations in fibrinolytic activity during haemorrhagic caesarean section needing targeted TA doses for clinical and biological efficacy.

Methods/design: The current study proposal is a blinded, randomised controlled trial with the primary objective of determining superiority of either 1 g of TXA or 0.5 g of TXA, in comparison to placebo, in terms of 30% blood-loss reduction at 6 h after non-emergency haemorrhagic caesarean delivery (active PPH > 800 mL) and to correlate this clinical effect in a pharmacokinetics model with fibrinolysis inhibition measured by an innovative direct plasmin measurement regarding plasmatic TA concentration.

A sample size of 342 subjects (114 per group) was calculated, based on the expected difference of 30% reduction of blood loss between the placebo group and the low-dose group, out of which 144 patients will be included blindly in the pharmaco-biological substudy. A non-haemorrhagic reference group will include 48 patients in order to give a reference for peak plasmin level.

(Continued on next page)

* Correspondence: anne-sophie.bouthors@chru-lille.fr

¹CHU Lille, Pole anesthésie réanimation, maternité Jeanne de Flandre, 59000 Lille, France

⁸Pole anesthésie-réanimation, maternité Jeanne de Flandre, academic hospital, Avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

Discussion: TRACES trial is expected to give the first pharmacokinetics data to determinate the optimal dose of tranexamic acid to reduce blood loss and inhibit fibrinolysis in hemorrhagic cesarean section.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, ID: NCT02797119. Registered on 13 June 2016.

Keywords: Postpartum haemorrhage, Caesarean section, Fibrinolysis, Tranexamic acid, Pharmacokinetics, Plasmin, D-dimers

Background and study rationale

This manuscript describes the background and design of the TRACES trial, with a special attention to the updated knowledge on PPH-related coagulopathy (Fig. 1).

The treatment of the postpartum haemorrhage-induced coagulopathy could contribute to the reduction of maternal morbidity

Postpartum haemorrhage (PPH) remains the leading cause of maternal mortality worldwide [1]. PPH mostly occurs during caesarean section (CS) due to atony and abnormal placental insertion. Haemorrhagic CS represents more than half of severe PPH. PPH-induced coagulopathy can be potentially major and contributes to the severity of PPH [2]. Coagulopathy has been observed as a major component of maternal morbidity after vaginal delivery due to uterine atony [3, 4], but also in patients experiencing intensive care admission after massive PPH [5, 6]. Early hyper-fibrinolysis can be observed at the onset of PPH and becomes maximal 2 h

after the beginning of bleeding when no prohaemostatic treatment has been given [7].

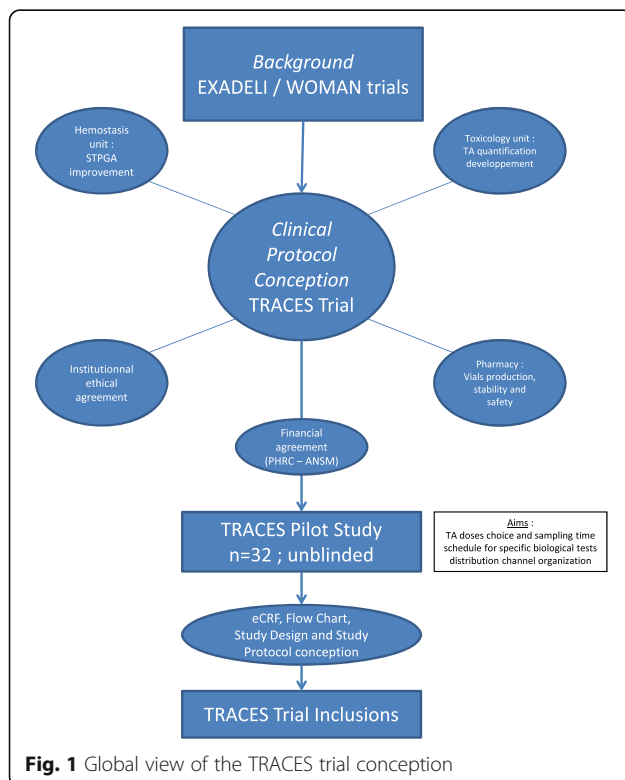
Fibrinogen decrease is a central component of PPH-induced coagulopathy concomitant to D-dimer increase and factor II decrease [3, 4, 7]. Active fibrinolysis remains a major component of amniotic fluid embolism, foetal death or abruptio placentae [8, 9]. Tranexamic acid (TA) (Exacyl® Sanofi, Paris, France) reduces D-dimers and the plasmin-antiplasmin (PAP) complex peak observed at PPH onset [7], as well as in abruptio placentae [10].

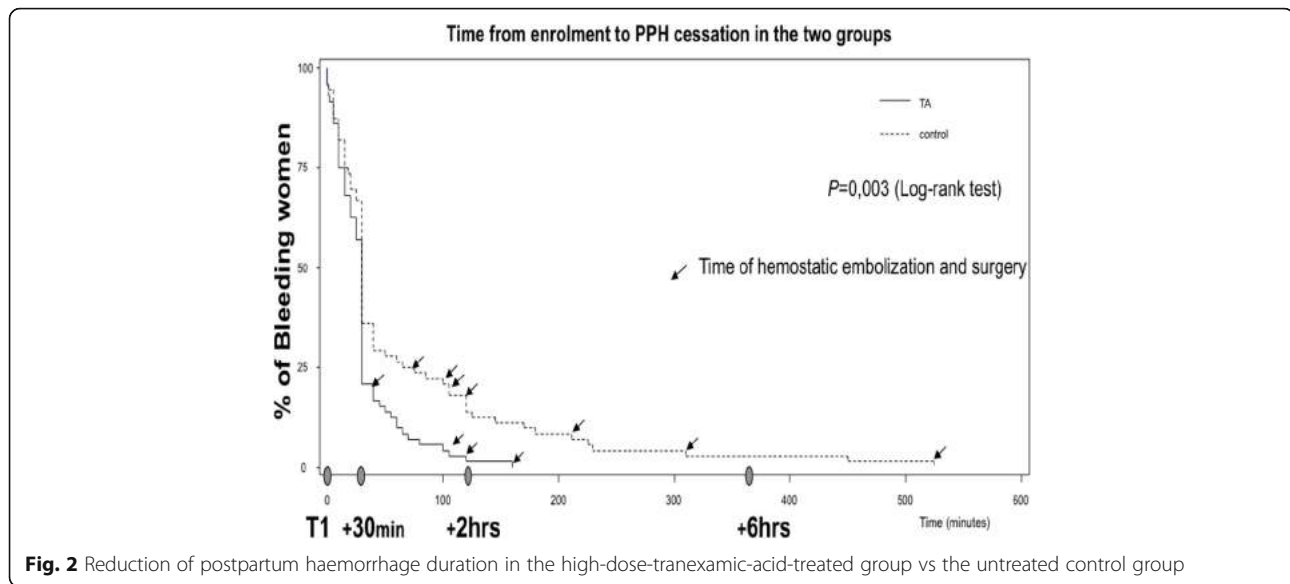
Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion need

TA reduces bleeding and transfusion need in medical and gynaecological haemorrhage, major surgery and trauma, without major side effects [11, 12].

In obstetric settings, available TA therapeutic efficiency and safety data are limited. Eight placebo-controlled, blinded, randomised trials demonstrated that the prophylactic use of TA reduced postoperative bleeding in elective non-haemorrhagic CS or after vaginal delivery [13–20]. In antepartum anaemic patients, this mild reduction was associated with a decrease in transfusion need [20].

Only one randomised controlled study (EXADELI trial) tested TA efficiency in active PPH following vaginal delivery [21]. A high dose of 4 g was administered, followed by a continuous infusion of 1 g/h. The EXADELI trial demonstrated a mild, but significant, reduction of the bleeding volume (173 mL vs 221 mL in the control group) and a significant reduction of the delay for PPH cessation measured as a blood flow of less than 50 mL per 10 min (Fig. 2) [21]. Although limited, the bleeding volume reduction was associated with a reduction of the percentage of patients developing severe morbidity, such as anaemia or haemorrhagic shock [21]. Mild side effects were observed, including nausea and visual disturbances, but no acute kidney injury nor seizure or thromboembolism were observed. Renal function was similar or even better in the TA group. Deep vein thrombosis complicated catheter insertion in two patients in the control group and three in the TA group [21]. The major point of the EXADELI trial was the strict measurement of PPH bleeding on special graduated bags and the strict respect to the French timed PPH management [22]. Concomitant administration of



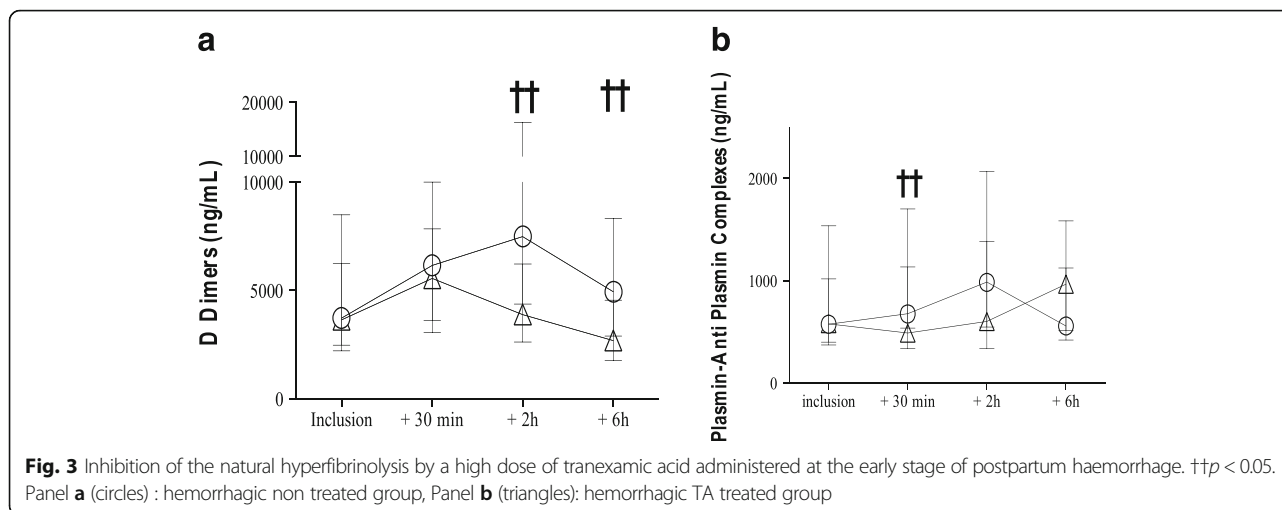


prohaemostatic treatments was avoided, except for untraceable PPH, enabling the observation of the natural course of PPH-induced coagulopathy. TA clinical efficiency to reduce bleeding in the haemorrhagic caesarean context has not been previously published. In the only (unpublished) Tunisian randomised, placebo-controlled trial in haemorrhagic CS, TA administration induced a reduction of blood loss and transfusion need ($p = 0.03$). Because the absence of academic literature on CS and the low level of evidence after vaginal delivery, current 2014 French guidelines for PPH management restricted the use of TA to late administration in massive haemorrhage: ‘Tranexamic acid may be of interest in PPH treatment, even if its clinical interest has not been demonstrated in an obstetrics setting. Every clinician is free to use TA. If used, the expert group suggests the administration of a 1-g dose only if PPH resists prostaglandins’ [22]. The WOMAN trial aimed to assess the impact of the early administration of TA on death and hysterectomy in women experiencing PPH [23, 24]. Between 2010 and 2016, 20,060 women with a clinical diagnosis of PPH in 21 low- and middle-income countries were included in this randomised, double-blind, placebo-controlled trial to intravenously receive either 1 g TA ($n = 10,051$) or placebo ($n = 10,009$) in addition to standard care. The WOMAN trial found that TA decreased death due to bleeding (155 (1.5%) vs 191 (1.9%), RR 0.81; 95% CI 0.65–1.00; $p = 0.045$), especially in women given treatment within 3 h of giving birth (89 (1.2%) vs 127 (1.7%), RR 0.69; 95% CI 0.52–0.91; $p = 0.008$). Laparotomy for bleeding was also reduced (82 (0.8%) vs 127 (1.3%), RR 0.64; 95% CI 0.49–0.85; $p = 0.002$) after CS and vaginal delivery. The original composite primary endpoint was not reduced (534 (5.3%) vs 546 (5.5%), RR

0.97; 95% CI 0.87–1.09; $p = 0.65$). Adverse events were not increased in the TA group vs placebo: thromboembolic events (30 (0.3%) vs 34 (0.3%)), seizures (33 (0.3%) vs 43 (0.4%)), and renal failure (129 (1.3%) vs 120 (1.2%)). One could suggest that the TA benefit on mortality may be higher in women with severe PPH, then aim to reserve TA for the more severe situations. However, the data showed that the delayed administration of TA was associated with potential harm. Thus TA, if used, should be given early and empirically as soon as a PPH is diagnosed, and before severe haemorrhage. As the study was based on robust clinical endpoints, neither blood loss estimation nor haemoglobin drop were available. There was no subgroup analysis of TA efficacy according to the volume of bleeding. Laboratory results were not included in the primary analysis but were assessed in a few centres as a part of a secondary analysis [25]. The biological effect of the high TA dose administered in the EXADELI trial was observed and compared to a non-treated haemorrhagic group and a non-haemorrhagic postpartum group. Significant excessive fibrinolysis was noted in the untreated haemorrhagic group vs the non-haemorrhagic group at PPH onset. This excessive fibrinolysis was inhibited in the TA-treated group 30 min and 2 h after TA administration, as demonstrated by the inhibition of the D-dimers and PAP increases (Fig. 3) [7].

Few other cases or case series have previously suggested the efficiency of TA to reduce maternal mortality and morbidity in placental abruption, third trimester placental bleeding or amniotic fluid embolism [10, 26].

The TRACES clinical and pharmacokinetics dose-ranging study objective will be a better understanding of the mechanisms of TA efficacy and the optimal selection of the TA dose.



A dose-ranging study is needed for TA optimal dose and therapeutic timing assessment

The minimal effective dose of TA is not known. In major cardiac surgery, the 4-g dose followed by a continuous infusion of 1 g/h is the known efficient therapeutic dosage. However, in trauma, as in major surgery, fibrinolysis is an expected part of coagulopathy. In PPH associated with CS, although fibrinolysis appears early and is constant, its intensity is variable and most of the PPH stops after the first step of management. We hypothesize that a 0.5-g dose is sufficient to inhibit the most common fibrinolytic activity in haemorrhagic CS, while some of the CS-associated fibrinolysis is so intense that neither 0.5 g nor 1 g will be enough to inhibit the coagulopathic process.

The choice of the different dose regimens relevant for study in the haemorrhagic caesarean section context

The higher dose of 4 g and continuous infusion was not selected because of the minor side effects observed in the EXADELI trial [21]. The TA 2-g dosage inhibited fibrinolysis after the 30th min in the treated patients in the EXADELI trial. The dose of 1 g or 10 mg/kg is commonly used prophylactically before CS, but has not yet been tested as a treatment in an actively bleeding haemorrhagic CS. Because of the lack of data on lower doses and TA pharmacokinetics, a low 0.5-g dose should also be tested.

Study aim and originality

The aim of the study is to determine, out of two doses (a standard and a low dose) compared to placebo, the optimal and minimal dose of an intravenously administered single bolus of TA to reduce blood loss when administered during haemorrhagic CS.

The originality of the trial can be described as follows: no previous study has been published evaluating the clinical impact of TA on blood loss and transfusion need reduction during haemorrhagic CS. The determination of the optimal dose to obtain this clinical impact is of interest for clinicians in the current obstetric practice. TA concentration and innovative direct plasmin peak assessment by a simultaneous generation thrombin plasmin assay (SGTPA) are expected to provide scientific and objective data to determine the optimal dose. The dose-ranging study with a low dose is expected to describe the minimal dose able to inhibit fibrinolysis and to contribute to bleeding reduction while minimising side effects. The first pharmaco-biological observational results allow the choice of this dose ranging. No previous study has tested the low dose in the obstetric literature in either trauma-induced massive haemorrhage or major surgery.

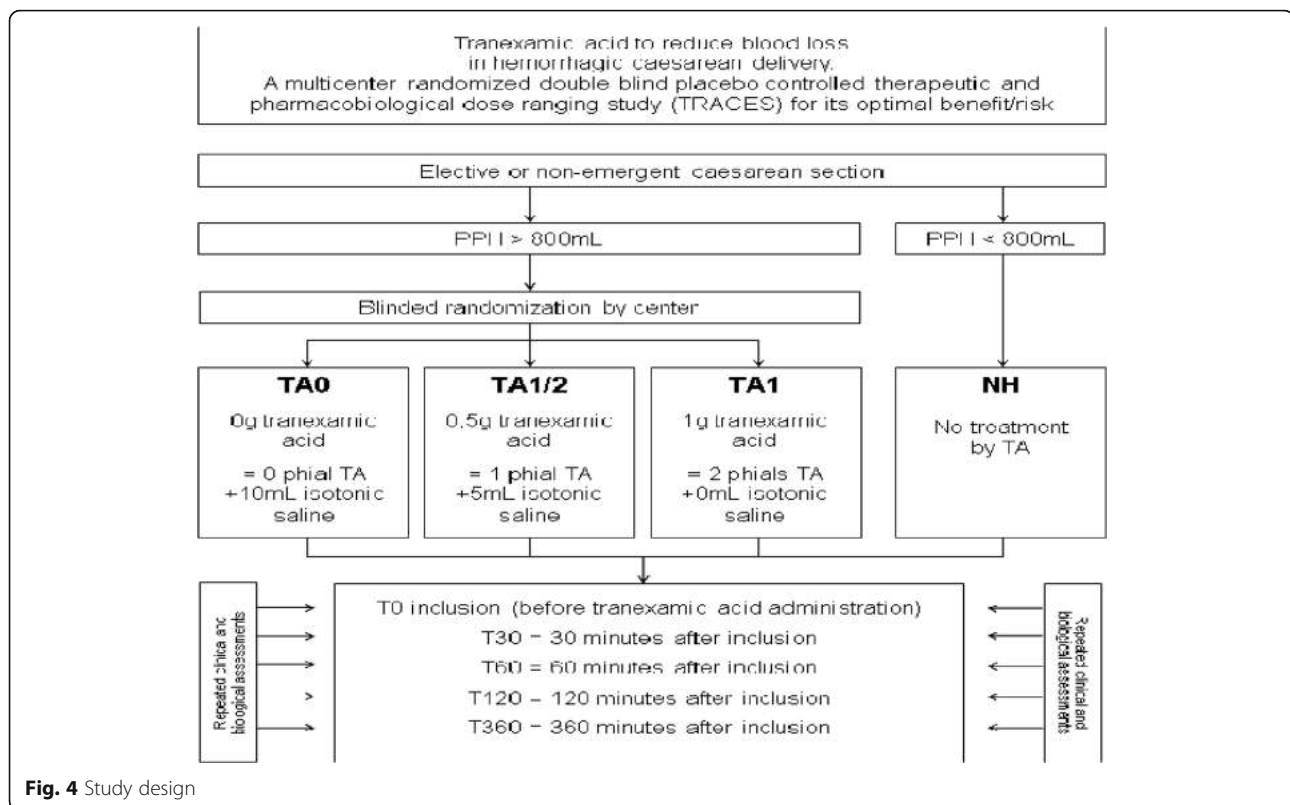
Methods/design

Experimental plan

The TRACES study is a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled therapeutic and pharmaco-biological dose-ranging study to evaluate the clinical efficiency of TA on blood-loss reduction in patients experiencing PPH during elective or non-emergency CS (Fig. 4).

Expert authorities and ethics committee approval

The TRACES trial obtained approval from the competent national authorities (ANSM 201500249926) and the Ethics Committee (CPP 15/50 020216) before beginning the study, in accordance with article L1121-4 of the Public Healthcare Code. This trial has been declared on the clinical trials registration under the number CT



02797119. Registration will be performed in accordance with decree dated 14 November 2006 about gathering data in the national register of individuals participating in biomedical research.

Participating centres involved in the research programme

The five medical centres are known for their strict multidisciplinary management of PPH, including systematic measurement of blood loss, and for their ability to perform research programmes, such as the EXADELI trial. Anaesthetic and obstetric staff of each centre agreed to their participation to this study and were involved in writing the French guidelines for PPH management [22]. The study will be sponsored by The University and Regional Hospital Centre of Lille, France.

Study population

The inclusion criteria for the experimental haemorrhagic group concern each patient experiencing a bleeding volume of more than or equal to 800 mL due to surgery or to uterine atony during an elective or non-emergency CS. This experimental group will receive a low dose or a standard dose of treatment (treatment groups) or placebo (control group). The non-haemorrhagic group, where patients experience a bleeding volume of less than 800 mL, is a reference group for biology and will be

sampled to obtain a reference profile for the direct plasmin generation test in CS. All patients receive complete information, give their written consent and are covered by social security.

Non-inclusion criteria are as follows: hypersensitivity to the product or its excipient, previous or ongoing arterial or venous thrombosis, disseminated intravascular coagulopathy, except disseminated intravascular coagulopathy (DIC) associated with a predominant fibrinolytic profile, renal failure, previous seizures, severe HELLP syndrome, emergency CS, administration of TA before inclusion, inherited haemorrhagic diseases and low-molecular-weight-heparin administration within 24 h before inclusion, previous inclusion in an interventional trial for 2 months, or patient being unable to consent.

Study protocol

Screening phase – information to subjects

During the routine third-trimester preanaesthetic assessment, every patient is informed about research programmes focussing on PPH and TA in haemorrhagic CS. During the preanaesthetic visit, inclusion and non-inclusion criteria are screened for; full detailed information will be given. Informed consent is signed before caesarean onset.

Randomisation, blinding and treatment administration – blind production of TA doses and their concentration and stability assessment

Description of the unit dose, packaging and labelling of the study drug The doses will be packaged blindly for the investigators by the pharmacy of the sponsor. Each package will be numbered following the randomisation table established by centre. The package will include 10-mL syringes or flacons of the studied product. The preparation of the product in each group will be TA1 (10 mL = 1 g TA + 0 mL saline), TA½ (5 mL = 0.5 g TA + 5 mL saline) or TA0 (0 mL = 0 g TA + 10 mL saline). The master randomisation list is furnished to the pharmacy production unit to identify the packages by identification numbers containing information on the centre, on the haemorrhagic or non-haemorrhagic groups, and the inclusion number of the patient. Numbers appears clearly on packages and labels for researchers and laboratory. Unblinding envelopes are available in cases of emergency.

Compliance with the drug administration will be checked during the follow-up visits. All participants will be instructed to return any unused drugs to the investigator on the last follow-up visit after treatment

Methods of storing the investigational drug The preparation of 10-mL study syringes will be achieved by the pharmacy of the sponsor in numbered boxes depending of the randomisation by centre. Every syringe and kit will be labelled according to the current regulation. The boxes are allocated to the centres via their pharmacy research unit and four boxes will be available on the labour ward in order to respond to elective or emergency inclusion processes. The product is allocated to the patient following an increasing number system. Boxes are returned to the centre pharmacy for tracing.

Stability study and description of the study drug production To maintain the blind during the TRACES trial, pharmacists will be solicited to prepare ready-for-use vials containing TA (Exacyl® 0.5 g/5 mL, Sanofi-Aventis, Paris, France) at 1 g/10 mL or 0.5 g/10 mL or placebo. As the stability of TA in vials at these concentrations has not been previously studied, to our

knowledge, a stability study will be performed by the toxicology laboratory of the Lille centre.

The preparation consists of adding an equal volume of 0.9% sodium chloride and TA, when diluted at 0.5 g/10 mL, and aseptically filling type I glass vials after a sterilising filtration (0.2-µm cellulose acetate filtre; Minisart®, Sartorius, France). The vials are then closed with a chlorobutyle septum.

For the stability study, 28 vials of placebo, 52 vials of TA at 0.5 g/10 mL and 52 of TA at 1 g/10 mL are prepared. Vials are stored at room temperature (below 25 °C). TA concentrations are determined using a UPLC-MS/MS method developed by the toxicology laboratory. The times of analysis are day 0, day 15, day 30, day 60, day 90, 6 months, 9 months and 1 year. For each analysis, quantification of TA is performed on three vials.

Results of the stability study are presented in Table 1.

Moreover, the presence of potential impurities, those specified in the monograph of TA in the *European Pharmacopoeia*, was checked using gas chromatography and liquid chromatography-based methods. No impurities were found in vials up to 1 year.

During the same time, a microbiological stability test was conducted by directly seeding in a culture medium according to the *European Pharmacopoeia*. Times of seeding are day 0, day 90, 6 months and 1 year. Four tubes containing a brain-heart infusion medium with a coloured indicator will be inoculated for each concentration. Half of the media are incubated at 22 °C and the remaining at 37 °C. After being incubated for 14 days, no contamination was found.

In total, the stability of TA in glass vials for up to 1 year was demonstrated.

Blind randomised treatment administration

The preparation of the two dose regimens and the placebo is planned for each centre by the promoter to certify the double-blind character of the trial. The products will be prepared as ready to use

The treatment is presented in a blinded 10-mL syringe containing 0, 0.5 g or 1 g TA, respectively, for each TA0 (placebo), TA½ and TA1 group. The single-dose injection will be independent of patient weight in order to allow a pharmacokinetic analysis of the weight influence. Treatment administration is performed after birth.

Table 1 TA concentration in vials over time

Concentration of TA (mg/mL)	Day 0	Day 15	Day 30	Day 60	Day 90	6 months	9 months	1 year
Vials with TA 0.5 g/10 mL	46 [45–47]	45.67 [44–49]	50.33 [49–52]	51 [50–52]	47.33 [46–50]	57.33 [54–61]	54.66 [53–56]	51 [50–52]
Vials with TA 1 g/10 mL	96 [93–101]	103.67 [102–109]	106 [102–112]	102.33 [102–103]	97 [96–98]	109.75 [106–114]	101.33 [101–102]	99.33 [99–100]

TA tranexamic acid

The time of injection onset is noted as T0. Intravenous injection will be performed with a strict control of 1-min duration and the end of injection defines T1 = T0 + 1 min, the time of the plasma peak of TA.

Rescue administration of a second dose of 1 g TA is allowed only if haemorrhage becomes severe (more than 1500 mL). If this condition cannot be respected, the patient will be excluded a posteriori. The inclusion number will be kept for the patient presenting with this deviation and the follow-up and visits will continued and analysed in the intention-to-treat analysis.

The investigator can use, at any moment and in any situation that seems necessary, the unblinding procedure by opening the envelopes attached to the treatment.

Assessments

Assessments are described in Figs. 5 and 6 describing, respectively, the study protocol and the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) flow chart and assessments at each repeated exploration time Additional file 1.

Primary endpoint: blood loss measurement method, timing and precision. The primary endpoint is the additional blood loss after injection measured at 6-h follow-up (T360) Blood loss volume (mL) is measured in the surgical or cell-saver aspiration bag, in the delivery bag collecting vaginal blood flow during CS and by weighing drapes and pads (conversion factor for blood density = 1.06). Antiseptic and amniotic fluids must be strictly separated, counted and subtracted.

Precise blood-loss volume measurement using the physical method is guaranteed as follows: collection of

the blood in a surgical or cell-saver aspiration bag is the method of measurement used in major surgery and is more precise during CS than in delivery bag collection after vaginal delivery. Drapes and pads are weighed at each observation time. Amniotic fluid, washing solutions and antiseptics are subtracted or collected in a separate aspiration bag. The investigation centres have been selected regarding their routine practice in surgical blood measurement during CS. Blood-loss calculation can be biased by the haemodilution/haemoconcentration process and by haemolysis. However, in order to obtain a double assessment of the primary criterion, the haemoglobin-(Hb)-drop-based blood loss calculation will be performed using haemoglobin drop (last Hb measurement available before delivery as reference to day-2 final Hb) corrected by the transfused haemoglobin amount (red blood cell (RBC) concentration of 54 g/100 mL).

Secondary endpoints aim to produce scientific data for dose-ranging reduction of maternal morbidity: total blood loss, postpartum anaemia, postpartum organ failure, late postpartum side effects and death.

The pharmaco-biological substudy aims to provide data and the TA dose-ranging effect on plasmin generation and thrombin generation with regard to TA plasmatic and uterine concentration. Secondary endpoints will be measured before inclusion (T0) and at T30, T60, T120 and T360, respectively 30, 60, 120 and 360 min after inclusion and at day 2 (±12 h)

Safety assessments Side effects will be recorded at each study time (Fig. 6).

High doses of TA have been implicated in the development of seizures and visual disturbances in the context

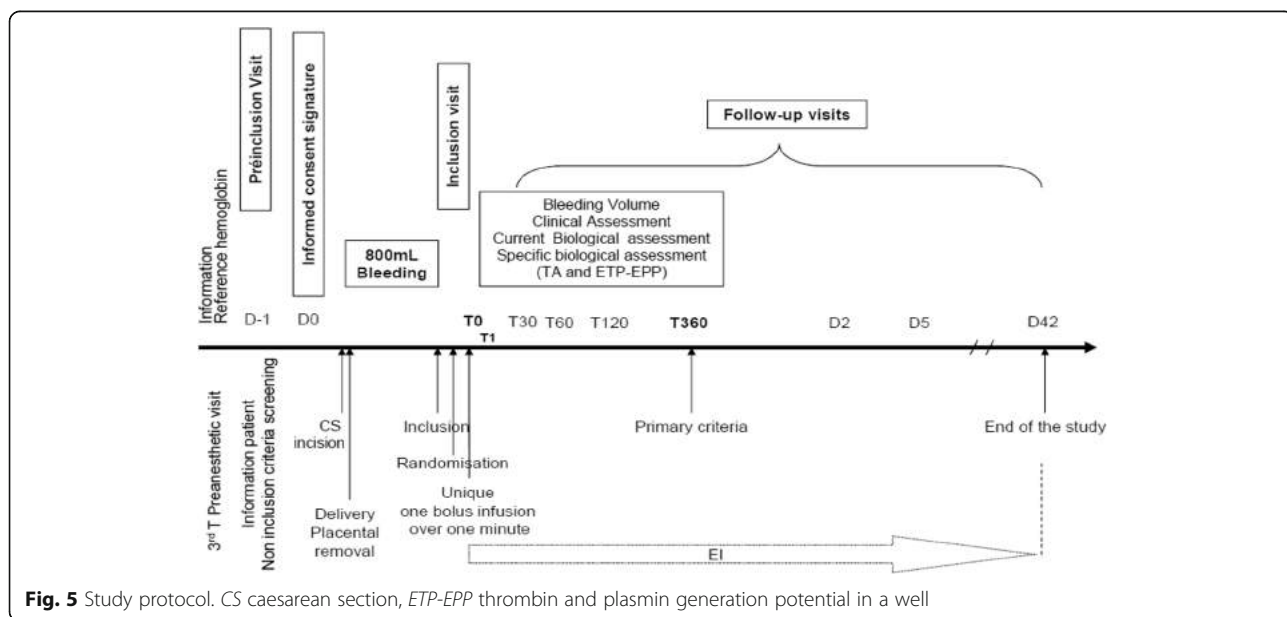


Fig. 5 Study protocol. CS caesarean section, ETP-EPP thrombin and plasmin generation potential in a well

	Screening visit	Inclusion Visit	Visit T0/T1	Visit T30	Visit T60	Visit T120	Visit T360	Visit D2	Visit D5	Visit D42
Inclusion criteria / Exclusion criteria	x									
Consent		x								
Clinical examination	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Randomization	x									
TA single IV bolus Treatment			x							
Blood loss measurement			x	x		x	x		x	
Biological sample			x	x		x	x			
Specific TA and plasmin venous and uterine samples			x	x	x					
Compliance assessment			x	x		x	x	x	x	x
Safety assessment			x	x	x	x	x	x	x	x
Treatment traceability							x			

Fig. 6 Schedule of enrolment, interventions, and assessments adapted from the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) Figure

of cardiac surgery. In the trauma context [27], as well as in the EXADELI trial [21], no excessive rates of complication (myocardial ischaemia, stroke, deep vein thrombosis, or renal failure) had been identified in the treated group compared to placebo. However, arterial or venous thrombotic risks must be monitored considering the prohaemostatic characteristics of the drug. Nausea and vomiting have been previously reported with TA [21].

Data collection Inclusions are performed 24 h per day, 7 days a week. Each patient admitted for an elective or non-emergency CS during labour will be informed before the CS commences and a signed consent will be obtained. Patients will be included in the haemorrhagic group when haemorrhage exceeds 800 mL. Blind injection of the 10 mL-vial containing 0, 0.5 g or 1 g of TA will be performed over 1 min between T0 and T1 after injection. Transfusion, maternal haemodynamic, resuscitation measure, uterotonic and invasive procedure data and maternal morbidity parameters are recorded before inclusion (T0) and at T30, T60, T120 and T360, respectively 30, 60, 120 and 360 min after inclusion and at day 2 (± 12 h) and day 42 (± 14 days) postpartum. D42 data collection will be performed using telephone interview.

Various margins of time will be allowed for the timing of the data collection: T1 is the reference time and the time of the TA plasma concentration peak and no time margin will be allowed (sample exactly at the end of the TA injection). The time margins allowed for T30, T60, T120, T360 will be 5, 5, 10 and 60 min respectively. The margins allowed for day 2 will be 12 h and for day 42, 14 days. The real data collection time will be collected exactly anyway to allow the pharmacodynamic analysis.

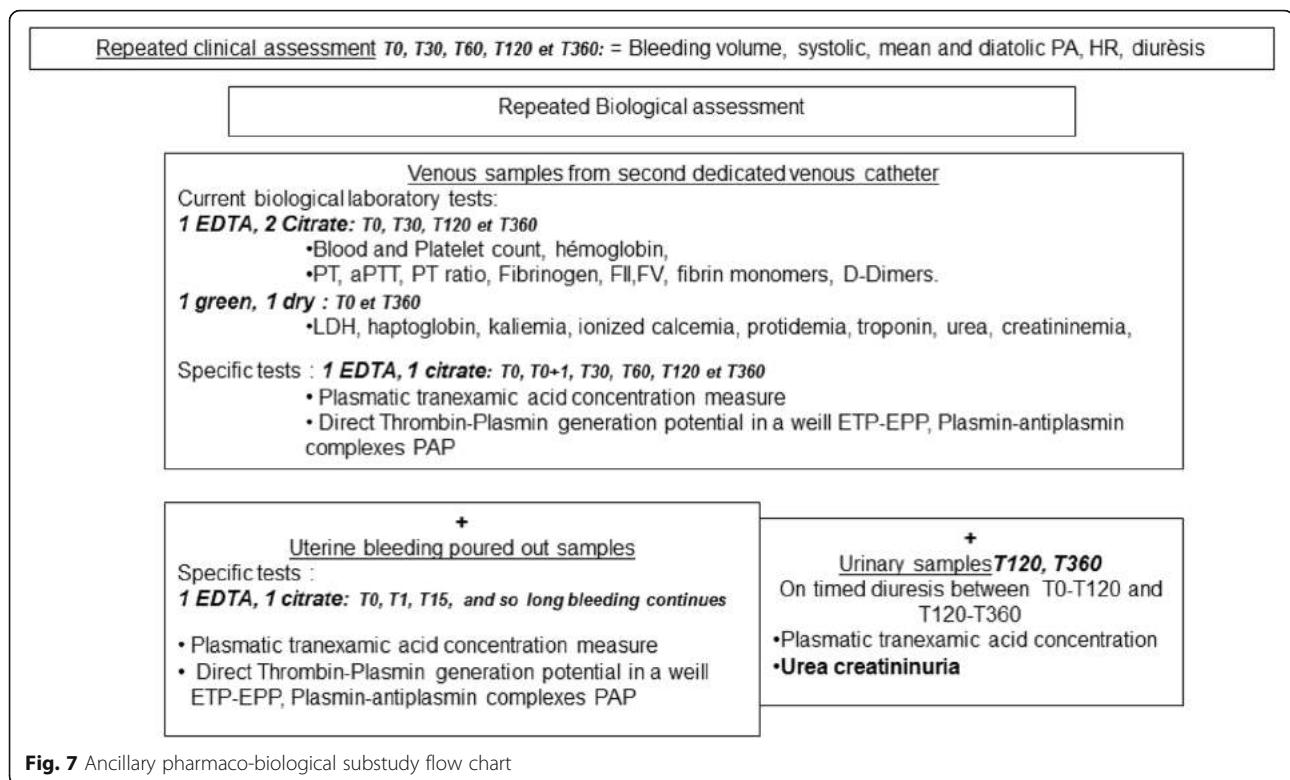
Biological assessment Preanalytical management

Tubes will be prepared in advance by the local investigator. Samples are identified by coloured codes. Samples are brought to the laboratory rapidly and current biological parameters of coagulation, blood count and renal function are performed on site and communicated directly to the clinician in charge of the patient. Concerning the TA concentration analyses and simultaneous thrombin-plasmin generation assay (STPGA), as well as any future contributive biological method to diagnose and treat fibrinolysis, plasma samples will be separated by centrifugation (2500 g \times 15 min at 20 °C), then collected and frozen to be kept at -70 °C in each centre in a box with the inclusion number and the time of sampling in order to identify the sample. At the end of the inclusions, all plasma samples will be transferred to the Biology and Pathology Centre of the Lille University Hospital in dry ice by an agreed carrier (authorised L1243-4 in the French Public Health Code).

Non-specific biological assessment

Blood for laboratory tests will be sampled using the second venous catheter currently placed as a safety procedure for CS surgery at T0 and day 2. Laboratory non-specific tests will be carried out in each centre as recommended in the French guidelines. The reference values will be collected. Laboratory non-specific tests may include complete blood count with platelet count, coagulation screening including aPTT, PT, fibrinogen, factors II and V, antithrombin, fibrin monomers and D-dimers, as well as renal function parameters. Complete blood count will be measured at the morning of day 2 after CS to obtain the comparison with the third trimester results.

Specific biological assessment



A pharmaco-biological substudy (Fig. 7) is supported by the French National Agency for Medicine and Health Products research programme and will be described in a parallel publication. Specific venous blood samples will be performed as part of the biological sampling before inclusion and at follow-up visits at T0, T30, T60, T120 and T360. Two specific tests are planned: a STPGA in a well [28], and the determination of TA concentration [29]. Both of these innovative tests will be performed on venous blood and uterine bleeding samples in order to plot a pharmacokinetic distribution of the product and its effect on fibrinolysis. The TA concentration analysis will be performed only in the haemorrhagic-patient group. A specific sample of uterine bleeding occurring intraoperatively will be performed at T0/T1 and T15 and as long as the uterine bleeding continues. A T0–T120- and T120–T360-timed urinary sample is collected in a graduated urinary bag to measure the TA urinary cumulative excretion.

PPH management and care standardisation

The uterotonic treatment, vascular loading and transfusion follow the French PPH guidelines, as described in the following paragraph. Uterotonic treatment respects strictly the guidelines for the prevention of PPH: systematic prophylactic infusion of oxytocin by electric syringe (10 IU in 10 min, then 10 IU over 60 min, then 10 IU over 5 h). A 5-IU intravenous bolus and a 20-IU/20-min

infusion are administered in cases of uterine atony. Sulprostone or prostaglandin treatment: 500 µg in 1 h, then 500 µg over 6 h is initiated in cases of oxytocin inefficiency.

Vascular loading uses gelatin or crystalloids to compensate for exact blood loss volume exceeding 800 mL. The criteria for colloid adjustment and haemodynamic assessment are the reduction of tachycardia to less than 100 bpm, the stability of a diuresis volume at more than 40 mL/h and a systolic blood pressure over 80 mmHg. The non-invasive haemodynamic device NEXFIN® (Edwards, Philadelphia, PA, USA) should be used for this assessment. Red blood cell transfusion is strictly conducted regarding guidelines in order to maintain the haemoglobin level at more than 8 g/dL. The follow-up of the haemoglobin level use delocalised devices as repeated HemoCue® or continuous haemoglobin monitoring (Massimo®, Meaux, France). Cell salvage is used following the international guidelines. Fibrinogen concentrates can be used in association with TA when Clauss plasma fibrinogen is less than 2 g/dL and A5 FIB-TEM less than 8 mm or MCF FIBTEM less than 20 mm. Prothrombinic complex concentrates, factor XIII or recombinant factor VIIa can be discussed in cases of hysterectomy. Obstetric rescue invasive procedures follow the French guidelines for PPH management in cases of persistent massive haemorrhage: intrauterine compression balloon, embolisation or surgical arterial

ligatures and surgical compression techniques. Hysterectomy is considered for maternal rescue.

Trial conduct and data monitoring

Study duration

Enrolment period: 2016–2018

For a given subject: 42-day participation after randomisation

Duration of research: 44 months

End of the research term following participation of the last enrolled person: 1 year

Data collection and management

Data will be anonymised in accordance with the law dated 6 January 1978. Data will be collected electronically. Data will be analysed in accordance with the methodology described in MR 06001 form of the French Data Protection Authority by Prof. Alain Duhamel's epidemiology and public health biostatistics platform Lille University Hospital Lille. Access to data will be restricted to individuals who are directly involved in the study. Data may be modified by any physician participating in the study or a fellow working with a physician participating in the study. Trial data will be archived for at least 15 years after the trial has ended.

Study outcomes

Primary endpoint

The primary endpoint is the additional blood loss volume measured between inclusion (T0) and 6 h after inclusion (T360).

Secondary clinical endpoints

The secondary endpoints will measure the impact of the study product and dose on total blood loss, intensity and rate of postoperative anaemia (decrease of haemoglobin preoperative to day 2, nadir of haemoglobin, number of patients with haemoglobin under 8 g/dL or a 4-point decrease at any time), immediate and late red blood cell transfusion and usage of prohaemostatic products, rate of surgical interventional procedures, such as arterial ligature, or surgical compression of the uterine wall or internal compression balloon, CS duration and general anaesthesia frequency, rate of postoperative organ failure, rate and duration of intensive care hospitalisation, breast-feeding duration, death, and the safety of the dose-ranging use of TA in haemorrhagic CS, and side effects related to the product.

Secondary biological endpoints

The secondary biological endpoints measure the impact of the study product and dose on D-dimers level and haemostasis parameters, specifically focussed on the

diagnosis and evolution of fibrinolysis, plasmin generation and plasma and uterine TA concentrations.

Statistical method

Sample size calculation

The sample size computation is based on the expected difference between the placebo group and the low-dose group and available data on the TA use in active PPH.

Ducloy et al. recruited patients who experienced moderate PPH after a vaginal delivery. The treatment was a TA uniform high dose: 4 g over 1 h, then 1 g/h over 6 h. T0–T360 blood loss after inclusion was estimated at 133 ± 252 mL (mean \pm standard deviation) in the placebo group and at 58 ± 96 mL in the treated arm. Kolsi et al. recruited patients who experienced moderate PPH during CS and tested a uniform TA dose of 10 mg/kg. The TA group received 10 mg/kg of TA as an induction dose within 12 min after second-line uterotonic drug onset and 1 mg/kg/h as maintenance within the two following hours. The placebo group received the same volumes of normal saline. The average of total bleeding was 1313 ± 1432 mL in the TA group vs 2089 ± 1556 mL in the placebo group ($p = 0.03$). The WOMAN trial recruited patients who experienced bleeding after vaginal delivery or CS [24]. The design of the WOMAN trial used a 1-g single TA dose. There was no volume measurement request in the study design. The recruitment concerns mostly low-resource countries and the criterion was hysterectomy and/or mortality rate. The first results led to more than 4% and 2%, respectively, of the primary criterion, 10 times higher than European morbidity rates that cannot be extrapolated.

Given that there is no available data on the impact of low TA dosage on blood-loss reduction after inclusion, and considering a maximal 50% reduction as previously observed after higher dose administration, the required number of subjects is 103 by group for a type I error of 5% and 80% power. Considering a maximum of 10% of dropouts or missing data, we will recruit 114 haemorrhagic patients by group for a total of 342 patients.

In order to compare the specific fibrinolysis inhibition parameters with the recent thrombin-plasmin potential generation in a well, a subgroup of patients will be sampled for these specific biological tests and a complementary group of non-treated, non-haemorrhagic CS patients will be included in an observational sequence of clinical and biological assessments. The number needed to observe these pharmaco-biological secondary objectives has been calculated regarding the inhibition of fibrinolysis as diagnosed by the number of patients for whom the D-dimer-level increase between 30 and 120 min was negative or null (EXADELI trial [21]). The number necessary to treat for this substudy is 48 patients in each of the three haemorrhagic groups and 48

patients in the reference non-haemorrhagic group, in total 192 patients. These substudy patients will be selected out of the 342 patients of the experimental groups and recruited during the daytime when sampling, collection and freezing are available.

Statistical analysis

Statistical analyses will be independently performed by the Biostatistics Department of University of Lille under the responsibility of Prof. Alain Duhamel. Data will be analysed using SAS software (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) and all statistical tests will be performed with a two-tailed alpha risk of 0.05. A detailed statistical analysis plan will be written and finalised prior to the database lock. Baseline characteristics will be described for each group. The quantitative variables will be expressed as mean and standard deviation in cases of normal distribution and median and interquartile if not. The normality of distributions will be checked graphically and using the Shapiro-Wilk test. Qualitative variables will be expressed as frequencies and percentages.

For the main objective, the blood loss measured in each experimental group (low-dose and high-dose) will be compared to that of the placebo group by using an analysis of covariance adjusted for baseline blood loss volume and centre effect. In cases of non-normal distribution (except if a log-transformation could be applied to normalise the data), relative blood loss volume will be calculated and compared using a Mann-Whitney *U* test.

Analyses will be done on an intention-to-treat basis especially concerning the patients receiving a rescue dose of TA in cases of severe (>1500 mL) haemorrhage. An exploratory analysis will be performed on all the measures of the primary endpoint (T0, T30, T60, T120 and T360). We will use the linear mixed model in order to compare the evolution of the primary endpoint according to each experimental group and the placebo group. This model allows the performing of an analysis of variance (ANOVA) test for repeated measures taking into account the correlation between the repeated measures. The choice of the covariance model will be based on the AIC criteria. Post hoc analysis at each time of measure will be performed using a Bonferroni correction.

For the secondary objectives, secondary endpoints will be compared between each experimental group and the placebo group by using the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative parameters, and using Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for quantitative parameters. For the quantitative parameters measured at each time, we will employ the linear mixed model, as previously described for the main objective. The incidence of adverse events will be analysed in a descriptive way.

Study organisation

The coordinating team includes the coordinator, the promotor and the major investigators of each of the centres. A call conference will be organised every 2 months between the coordinator and the centres, supported by a newsletter reporting inclusion rates and protocol information. Data and consent collection will be monitored by the promotor. An independent safety monitoring committee is recruited to observe blinding safety issues and allow trial continuation. Data management and statistical analysis will be done by an independent unit. Plans are written in advance for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (e.g. via publication, reporting in results databases, or other data-sharing arrangements).

Trial status

TRACES inclusions have already begun. In the first opened centre (promoter centre), 64 patients have been included (57 haemorrhagic and seven non-haemorrhagic). The four other centres are opened and included 13 patients. Three Safety and Monitoring Committee meetings monitored these first data and allowed the continuation of the trial.

Additional file

Additional file 1: Trial publication spirit check list. (DOC 130 kb)

Abbreviations

TA: Tranexamic acid; PPH: Postpartum haemorrhage; CS: Caesarean section; aPTT: PT, Activated partial prothrombin time, prothrombin time; STPGA: Simultaneous Thrombin-Plasmin Generation Assay; DIC: Disseminated intravascular coagulopathy; RBC: Red blood cells; Hb: Haemoglobin; CPP: Ethics Committee; e-CRF: Electronic Case Report Form; PHRC-N: National Health Clinical Research Programme; ANSM: French National Agency for Medicine and Health Products

Acknowledgements

Special acknowledgement should be given to Mrs Christine Nobecourt, the TRACES research midwife who contributed to the study conception, elaboration of the samples' distribution channels and elaboration of the electronic Case Report Form (e-CRF), to Mrs Florence Duflo, who elaborated the e-CRF and to Mrs Sambou and Mrs Blain, who contribute to the quality control of the protocol.

Funding

The TRACES clinical and biological trial is funded by 2014 exclusively public grants: one part pending Ministry of Health: PHRC N°14-0032 and the other part aiming at pharmaco-biological analysis and model by national agency for drugs security: ANSM AAP-003.

Availability of data and materials

Supporting data are available

Authors' contributions

ASDB contributed to the study conception and design, preliminary studies for production, and specific biological tests, the data management concept as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted

for publication. BH contributed to the study conception and design, elaborated the biological measurement method for tranexamic acid concentration, performed the pharmaceutical validation of the study drug production and performed the preliminary studies for dose-ranging variations analysis as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. EJ contributed to the study conception and design, preliminary studies for the simultaneous thrombin-plasmin generation assay as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. ASB and IS contributed to the preliminary studies for SGTPA-specific biological tests, as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. ES and DL performed the pharmaceutical validation of the study drug production. DA contributed to the conception and design elaborated the biological measurement method for tranexamic acid concentration, performed the pharmaceutical validation of the study drug production and performed the preliminary studies for dose-ranging variation analysis. AD contributed to the study conception and design as well as to data management, analysis and interpretation, and drafting and revising the manuscript. SS elaborated and contributed to, the study conception and design, preliminary studies for the simultaneous thrombin-plasmin generation assay as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The TRACES trial obtained approval from the competent national authorities (ANSM 201500249926) and the Ethics Committee (CPP 15/50 020216) before beginning the study, in accordance with article L1121-4 of the Public Healthcare Code. This trial has been declared on the clinical trials registration on 13 June 2016 under the number CT 02797119. Registration will be performed in accordance with decree dated 14 November 2006 about gathering data in the national register of individuals participating in biomedical research.

Consent for publication

Authors and sponsors have given their consent and defined the publication rules.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹CHU Lille, Pole anesthésie réanimation, maternité Jeanne de Flandre, 59000 Lille, France. ²CHU Lille, Unité fonctionnelle de toxicologie, 59000 Lille, France. ³CHU Lille, Unité fonctionnelle d'hémostase-hémobiologie, centre biologie pathologie, 59000 Lille, France. ⁴CHU Lille, Pharmacie centrale, 59000 Lille, France. ⁵Université Lille EA 2604 Unité de biostatistiques, 59000 Lille, France. ⁶Université Lille, EA 4483 – IMPECS – IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, 59000 Lille, France. ⁷Université Lille EA2693, 59000 Lille, France. ⁸Pole anesthésie-réanimation, maternité Jeanne de Flandre, academic hospital, Avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France.

Received: 14 April 2017 Accepted: 12 December 2017

Published online: 01 March 2018

References

- Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards millennium development goal 5. *Lancet*. 2010;375:1609–23.
- Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:161–7.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5:266–73.
- Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum hemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012; 108:984–9.
- Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1816–25.
- de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:135–41.
- Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournois A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116:641–8.
- Biron-Andréani C, Morau E, Schved J-F, Hédon B, Dechaud H. Amniotic fluid embolism with haemostasis complications: primary fibrinogenolysis or disseminated intravascular coagulation? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:170–1.
- Anneke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2010;21:95–100.
- Svanberg L, Astedt B, Nilsson IM. Abruption placentae—treatment with the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1980;59:127–30.
- Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative metanalysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
- McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012;72:585–617.
- Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36:590–2.
- Gai M, Wu L, Su Q, Tatumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:154–7.
- Sekhavat L, Tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009;22:72–5.
- Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2011;115:224–6.
- Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Ark C, Tekirdağ A, Besimoglu B. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? a randomized controlled study. *Am J Perinatol*. 2013;30:407–13.
- Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:641–5.
- Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:463–8.
- Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: a double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth*. 2013;7:427–31.
- Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huisoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15:R117.
- Aya AG, Ducloy-Bouthors A-S, Rugeri L, Gris J-C. Anesthetic management of severe or worsening postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43:1030–62.
- Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:29.
- Trial Collaborators WOMAN. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105–16.
- Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol Suppl Arch Toxikol Suppl*. 1982;5:214–20.
- Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;97:390–9.

27. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, 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. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:23–32.
28. van Geffen M, Loof A, Lap P, Boezeman J, Laros-van Gorkom BAP, Brons P, et al. A novel hemostasis assay for the simultaneous measurement of coagulation and fibrinolysis. *Hematol Amst Neth*. 2011;16:327–36.
29. Delavenne X, Montbel A, Hodin S, Zufferey P, Basset T. Quantification of total and unbound tranexamic acid in human plasma by ultrafiltration liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;91:32–6.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



STUDY PROTOCOL

Open Access



TRAnexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors^{1*}, Emmanuelle Jeanpierre², Imen Saidi², Anne-Sophie Baptiste¹, Elodie Simon³, Damien Lannoy³, Alain Duhamel⁴, Delphine Allorge⁵, Sophie Susen² and Benjamin Hennart⁵

Abstract

Background: Evidence increases that a high or a standard dose of tranexamic acid (TA) reduces postpartum bleeding. The TRACES pharmacobiological substudy aims to establish a therapeutic strategy in hemorrhagic (H) Cesarean section (CS) with respect to the intensity of fibrinolysis by using innovative assays.

Method/Design: The TRACES trial is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, TA dose-ranging study that measures simultaneously plasmatic and uterine and urine TA concentrations and the plasmin peak inhibition tested by a simultaneous thrombin plasmin generation assay described by Van Geffen (novel hemostasis assay [NHA]). Patients undergoing H CS (>800 mL) will receive blindly TA 0.5 g or 1 g or placebo. A non-hemorrhagic (NH) group will be recruited to establish plasmin generation profile. Venous blood will be sampled before, at the end, and then at 30, 60, 120, and 360 min after injection. Uterine bleeding will be sampled after injection. Urine will be sampled 2 h and 6 h after injection. The number of patients entered into the study will be 114 H + 48 NH out of the 390 patients of the TRACES clinical trial.

Discussion: To explore the two innovative assays, a preliminary pilot study was conducted. Blood samples were performed repeatedly in patients undergoing either a H (>800 mL) or NH (<800 mL) CS and in non-pregnant women (NP). H patients received TA (0–2 g). Dose-dependent TA plasmatic concentrations were determined by LC-MS/MS quantification. Plasmin generation and its inhibition were tested *in vitro* and *in vivo* using the simultaneous thrombin–plasmin generation assay (STPGA). The pilot study included 15 patients in the H group, ten patients in the NH group, and seven patients in the NP group. TA plasmatic concentration showed a dose-dependent variation. STPGA inter-assay variation coefficients were < 20% for all plasmin parameters. Inter-individual dispersion of plasmin generation capacity was higher in H and NH groups than in NP group. Profile evolution over time was different between groups. This preliminary technical validation study allows TRACES pharmacobiological trial to be conducted.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT02797119. Registered on 13 June 2016.

Keywords: Postpartum hemorrhage, Cesarean section, Fibrinolysis, Tranexamic acid, Pharmacokinetics, Plasmin, D-dimers

* Correspondence: anne-sophie.bouthors@chru-lille.fr

¹Pole anesthésie réanimation, maternité Jeanne de Flandre, centre hospitalier régional et universitaire, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France
Full list of author information is available at the end of the article

Background

Postpartum hemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal death. Tranexamic acid (TA) (Exacyl®, Sanofi, France), an antifibrinolytic drug, reduces bleeding and transfusion need in major surgery and trauma [1, 2]. In ongoing PPH following vaginal delivery, a high dose of TA decreased PPH volume and duration and maternal morbidity, while early fibrinolysis was inhibited [3, 4]. In a large international, placebo-controlled, randomized controlled trial (RCT) using a uniform unique 1-g dose, TA reduced maternal mortality due to bleeding but did not succeed in reducing the hysterectomy rate or the global rate of mortality [5]. Despite the high mortality due to recruitment in low resources countries, TA avoided 150 deaths out of the 10,051 treated patients compared to the 10,009 placebo patients. This beneficial impact occurred when TA was administered 1–3 h after PPH onset [5]. TA efficiency and optimal dose in hemorrhagic (H) CS has to be determined. A dose-ranging study is needed to assess the optimal TA dose to be administered. Pharmacokinetics studies conducted in the 1980s identified TA (p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid [AMCHA]) in its trans-form (AMCA) as 6–10 times more potent than its precursor epsilon aminocaproic acid (EACA) [6–12]. In healthy non-hemorrhagic (NH) volunteers, doses of 2.5–100 mg/kg were tested intravenously and orally [7–11]. More recently, well conducted pharmacokinetics studies have been performed after TA administration in adult [13, 14] and pediatric [15–18] cardiac surgery. Studies used a single bolus in the range of 10–100 mg/kg. Others used repeated boluses or a continuous infusion during and/or after cardiopulmonary bypass. A minimal concentration able to prevent in vitro-induced fibrinolysis has been evaluated and seems lower in neonates than in adults [19]. Several factors may explain the high degree of heterogeneity observed among these studies [14–18]. These first results using concomitant clinical and pharmacological effects evaluation suggest that the higher doses used in cardiac surgery, and considered as efficient, could be

reduced [17]. This is of interest regarding the side effects (seizures and visual disturbances) that seem more frequent in higher doses series [13, 20–23]. On the contrary, the Crash2 study in trauma using a unique dose of 1 g demonstrated the absence of excessive thrombotic or renal failure in the TA-treated group [21]. In active PPH, nausea and visual disturbances were also noted after the higher dose of 4 g then 1 g per hour over 6 h. No excessive risk of renal failure and deep vein thrombosis were observed [24].

PPH-induced coagulopathy and TA-related fibrinolysis inhibition in obstetrics setting

Fibrinolysis inhibition has been observed biologically while comparing TA treated haemorrhagic group to non treated haemorrhagic group or non haemorrhagic postpartum [4]. Significantly excessive fibrinolysis was noted in the untreated H group vs the NH group since the PPH onset. This excessive fibrinolysis was inhibited in the TA treated group 30 min and 2 h after TA administration, as demonstrated by the inhibition of the D-dimers and plasmin antiplasmin (PAP) complex increases (Fig. 1) [4].

Fibrinogen decrease is a central component of PPH-induced coagulopathy [4, 25, 26]. Fibrinogenolysis is induced by two potential enzymes: thrombin and plasmin. Thrombin divides fibrinogen to fibrin monomers, which are then stabilized to fibrin clot by activated factor XIII. Fibrin formation is the final step of plasmatic coagulation. Plasminogen links to native fibrin in a tertiary complex tPA-fibrin-activated plasminogen (i.e. plasmin). Plasmin divides stabilized fibrin to D-dimers and plasmin in excess divides fibrinogen and factor V directly.

In PPH due to uterine atony after vaginal delivery, fibrinogen decrease is an active coagulopathic process as the amplitude of the decrease is greater than the one expected after dilution or H loss [26]. Active fibrinogenolysis remains a major component in amniotic fluid embolism, fetal death, or placenta abruptio [27–29]. Concomitant D-dimers increase and factor II decrease are active and early

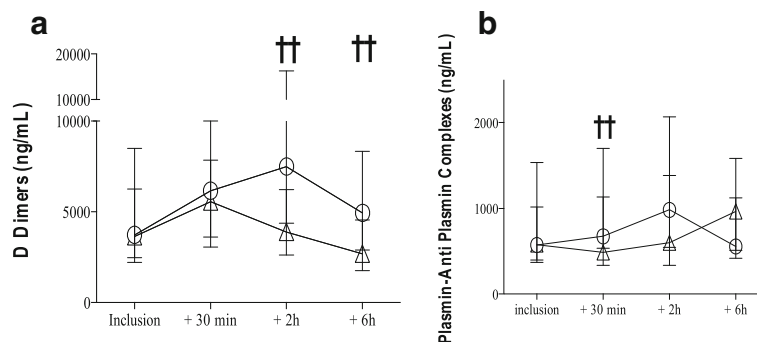


Fig. 1 Inhibition of the natural hyperfibrinolysis by a high dose of TA administered at the early stage of PPH. D-Dimers and PAP complex evolution at the onset of PPH and 30, 120, and 360 min later in the untreated H group compared to the TA-treated group

phenomena. TA was efficient in reducing D-dimers and PAP complexes peak [4] as well as in placenta abruptio, but had no influence on fibrinogen decrease [24, 29].

TRACES study is an opportunity to describe the pharmacobiological profile of two doses of TA in hemorrhagic Cesarean section

A multicenter randomized double-blind placebo-controlled dose-ranging study, TRACES, is ongoing to demonstrate the relative efficacy and safety of a low or standard dose of TA compared to placebo (article princeps). The objective of this therapeutic study is to measure the effect on blood loss reduction of a single intravenous infusion of two TA doses regimens administered at the onset of an active PPH (>800 mL) during non-emergent Cesarean section (CS).

As a substudy of the TRACES trial, a pharmacobiological profile will be performed to correlate the clinical effect with the biological fibrinolysis inhibition and establish a pharmacokinetics model regarding the TA plasma and uterine bleeding concentration. To prepare the pharmacobiological part of TRACES study, a TRACES pilot study was conducted to evaluate the feasibility, accuracy, and variation coefficient of both the drug concentration measurement techniques and the simultaneous thrombin and plasmin generation assay (STPGA).

The present article describes the method and preliminary results of the TRACES pharmacobiological substudy and its preliminary pilot study for technical validation of the biological methods.

TRACES pharmacobiological substudy

Method and design

Experimental plan and ethics authorization

The TRACES trial is a multicenter double blind randomized trial approved by the north and west of France ethics committee (15/50_020216). The TRACES pharmacobiological substudy is an ancillary study of the TRACES trial (Additional files 1 and 2).

Experimental plan

TRACES study is a multicenter, randomized, double blinded, placebo controlled therapeutic and pharmacobiological dose ranging study to evaluate the clinical efficiency of TA on blood loss reduction in patients experiencing PPH during elective or non-emergent CS (Fig. 4).

Participating centers involved in the research program

The five French academic medical centers (Lille, Valenciennes, Lyon Croix Rousse, Paris Louis Mourier, Paris Trousseau) are known for their strict multidisciplinary management of PPH, including systematic measurement of blood loss, and for their ability to perform research programs. Anesthetic and obstetric staff at each center agreed to participate in this study and were

involved in writing the French guidelines for PPH management [22]. The study will be sponsored by The University and Regional Hospital Centre of Lille, France.

Study population

The inclusion criteria for the experimental group concern each patient experiencing a bleeding volume of ≥ 800 mL due to surgery or to uterine atony during an elective or non-emergent CS. The NH group, where patients experience a bleeding volume < 800 mL, will be sampled to obtain a reference profile for the direct plasmin generation test in CS. All patients receive complete information, give their written consent and benefit from national social security.

Non-inclusion criteria are as follows: hypersensitivity to the product or its excipients; previous or ongoing arterial or venous thrombosis; disseminated intravascular coagulopathy, except disseminated intravascular coagulopathy (DIC) associated with a predominant fibrinolytic profile; renal failure; previous seizures; severe HELLP syndrome; emergent CS; administration of TA before inclusion; inherited H diseases and low molecular weight heparin (LMWH) within 24 h before inclusion; previous inclusion in an interventional trial for two months; or patient unable to give consent.

Study protocol

Screening phase: information to participants

During the routine third trimester pre-anesthetic assessment, every patient is informed about research programs focusing on PPH and TA in H CS. During the pre-anesthetic visit, inclusion and non-inclusion criteria are screened; fully detailed information including information on pharmacobiological substudy is given. Informed consent is signed before Cesarean onset.

Randomization, study drug production, and blinding and TA stability assessment

Description of the unit dose, packaging, and labeling of the study drug

The doses are packaged by the pharmacy of the sponsor in a blind way for every investigator. Each package is numbered following the randomization table established by center. The package includes syringes or flacons of 10 mL of the studied product. The preparation of the product in each group is TA1 (10 mL = 1 g TA + 0 mL saline), TA $\frac{1}{2}$ (5 mL = 0.5 g TA + 5 mL saline) or TA0 (0 mL = 0 g TA + 10 mL saline).

Compliance to the drug administration is checked during the follow-up visits

Methods of storing the investigational drug The preparation of 10 mL study-syringes is achieved by the pharmacy of the sponsor in numbered boxes depending of

the randomization by center. Every syringe and kit are labelled according to the current regulation. The boxes are allocated to the centers via their pharmacy research unit and five boxes are available in the labor ward in order to answer to elective or emergent inclusion processes. The product is allocated to the patient following an increasing number. Boxes are returned to the center pharmacy to be traced.

Stability study and description of the study drug production To maintain the blindness during the TRACES trial, pharmacists are solicited to prepare ready-for-use vials containing TA (Exacyl® 0.5 g/5 mL, Sanofi-Aventis, France) at 1 g/10 mL or 0.5 g/10 mL or placebo. As the stability of TA in vials at these concentrations has, to our knowledge, not been previously studied, a preliminary study was performed by the toxicology laboratory of the Lille center and confirmed the stability of TA in glass vials up to one year.

Blind randomized treatment administration

The preparation of the two dose-regimens and the placebo is planned for each center by the promoter to certify the double-blind character of the trial. The products are prepared as ready to use.

The treatment is presented in a blinded 10-mL syringe containing 0, 0.5, or 1 g TA, respectively, for each TA0 (placebo), TA½, and TA1 group. The single-dose injection is independent from patient weight in order to allow a pharmacokinetic analysis of the weight influence. Treatment administration is performed after birth.

The time of injection onset is noted as T0. Intravenous injection is performed with a strict control of 1-min duration and the end of injection defines T1, which corresponds to the plasmatic concentration peak of TA.

Rescue administration of a second dose of 1 g TA is allowed only if hemorrhage becomes severe (>1500 mL). If this condition cannot be respected, the patient is excluded a posteriori. The inclusion number is kept for the patient presenting this deviation to the protocol; the follow-up and visits are continued and analyzed in the intention-to-treat (ITT) analysis.

The investigator can use, at any moment and in any situation that seems necessary, the unblinding procedure in using envelopes attached to the treatment.

PPH management and care standardization

The uterotonic treatment, vascular loading, and transfusion follow the French PPH guidelines, as described in the following paragraph. Uterotonic treatment strictly respects the guidelines for PPH prevention: systematic prophylactic infusion of oxytocin by electric syringe (10 UI in 10 min, then 10 UI over 60 min, then 10 UI over 5 h). A 5 UI intravenous bolus and a 20 UI/20-min

infusion are administered in cases of atony. Sulprostone or prostaglandin treatment: 500 µg in 1 h, then 500 µg over 6 h, is initiated in cases of oxytocin inefficiency.

Vascular loading use gelatin or crystalloids compensates exact blood loss volume > 800 mL. The criteria for colloid adjustment and hemodynamic assessment are the reduction of tachycardia to < 100 bpm, the stability of diuresis volume at > 40 mL per hour, and a systolic blood pressure > 80 mmHg. The non-invasive hemodynamic device NEXFIN® (Edwards, Philadelphia, PA, USA) should be used for this assessment. Red blood cell transfusion is strictly conducted regarding guidelines to maintain the hemoglobin level at > 8 g/dL. The follow-up of the hemoglobin level use delocalized devices such as repeated hemocue® or continuous hemoglobin monitoring Massimo® France. Cell salvage is used following the international guidelines. Fibrinogen concentrates can be used in association with TA when Clauss-plasma fibrinogen is < 2 g/dL and A5 FIBTEM < 8 mm or MCF FIBTEM < 20 mm. Prothrombin complex concentrates, factor XIII or recombinant factor VIIa can be discussed in cases of hysterectomy. Obstetrical rescue invasive procedures follow the French guidelines for PPH management in cases of persistent massive hemorrhage: intrauterine compression balloon; embolization or surgical arterial ligatures; and surgical compression techniques. Hysterectomy is considered for maternal rescue.

Assessments

Efficacy assessment: blood loss measurement

Blood loss volume (mL) is measured in the surgical or cell saver aspiration bag, in the delivery bag collecting vaginal blood flow during CS, and by weighing drapes and pads. Antiseptic and amniotic fluids must be strictly separated, counted, and subtracted.

A double assessment of the primary criterion using hemoglobin (Hb) drop-based blood loss calculation is performed. Our secondary criterion aims to promote scientific data for potential dose reduction and the potential of reduced maternal morbidity.

Safety assessments

Side effects are recorded at each study time. Side effects assessment consists of seizures and visual disturbances, renal failure, and nausea and vomiting. Thromboembolism and any organ failure are recorded.

Data collection

Inclusions are performed 24 h per day, seven days a week. Each patient admitted for an elective or non-emergent CS during labor is informed before the beginning of the CS and a signed consent is collected. Patients are included in the H group when hemorrhage > 800 mL. The blind injection of the 10-mL vial containing 0, 0.5, or 1 g of TA is

performed over 1 min between T0 and T1 after injection. Blood loss, transfusion, maternal hemodynamics, resuscitation measures, uterotonic and invasive procedure data, and maternal morbidity parameters are recorded before inclusion (T0) and at T30, T60, T120, T360 (30, 60, 120, and 360 min, respectively, after inclusion). A follow-up visit collecting total blood loss and maternal morbidity takes place at day 2 (± 12 h) and at day 42 (± 14 days) postpartum during a phone interview.

Various margins of time will be allowed for the timing of the data collection: T1 is the reference time and the time of the TA plasmatic concentration peak and no margin will be allowed (sample exactly at the end of the TA injection). The margins allowed for T30, T60, T120, and T360 are 5, 5, 10, and 60 min, respectively. The margins allowed for day 2 are 12 h and for day 42 14 days. Real-time data collection is carried out to show the pharmacodynamic analysis.

Biological assessment

Preanalytical management Tubes are prepared in advance by the local investigator. Samples are identified by colored codes. Samples are brought to the laboratory via a short circuit and current biological parameters of coagulation, blood count, and renal function are performed on site and communicated directly to the clinician in charge of the patient. Concerning the TA concentration analyses and STPGA, as well as any future contributive biological method to diagnose and treat fibrinolysis, plasmas will be separated by centrifugation ($2500\text{ g} \times 15\text{ min}$ at $20\text{ }^\circ\text{C}$), then collected and frozen to be kept at $-70\text{ }^\circ\text{C}$ in each center in a box with the inclusion number and the time of sampling to identify the sample. At the end of the inclusions, all plasmas will be transferred to the Biology and Pathology center of the Lille University Hospital in dry ice by an agreed carrier (authorized L1243-4 in French Public Health Code).

Non-specific biological assessment Blood for laboratory tests is sampled using the second venous catheter currently placed as a safety procedure for CS surgery at T0 and day 2. Laboratory non-specific tests are carried out in each center using guidelines usual rules and devices. The reference values are collected. Laboratory non-specific tests may include complete blood count with platelet count, coagulation screening including aPTT, PT, fibrinogen, factors II and V, antithrombin, fibrin monomers, and D-dimers, as well as renal function parameters. Complete blood count is measured on the morning at day 2 after CS to obtain the comparison with the third trimester results.

Specific biological assessment A pharmacobiological substudy (Fig. 7) is supported by the French National Agency for Medicine and Health Products research program. Specific venous blood samples are made as part of the biological sampling before inclusion and at follow-up visits at T0, T30, T60, T120, and T360. Two specific tests are planned: simultaneous thrombin–plasmin generation assay in a well (STPGA) [30] and determination of TA concentration [31]. Both of these innovative tests will be performed on a venous blood and a uterine bleeding sample in order to draw a pharmacokinetic distribution of the product and its effect on fibrinolysis. The TA concentration analysis will be performed only on patients in the H group. A specific sample of uterine bleeding poured out intraoperatively is performed at T0/T1 and T15 and as long as the uterine bleeding continues. A T0–T120 and T120–T360 timed urinary sample is collected in a graduated urinary bag to measure the TA urinary cumulative excretion.

Specific management of the ancillary pharmacobiological study

Inclusion criteria

Out of the 342 H patients included in the TRACES trial (CS with bleeding > 800 mL), a subgroup of 144 patients will be included in the substudy, for which specific (SGTPA and TA concentration) biological samples and analysis will be collected. The criteria for the inclusion in the substudy are organizational criteria: the sampling and the management of plasma aliquots need daytime conditions. Each patient included in the TRACES trial in these conditions may be included in the TRACES substudy.

The 48 NH group (CS with bleeding < 800 mL) inclusions are all expected to be included in the TRACES pharmacobiological substudy to obtain the reference data for the SGTPA.

Exclusion criteria

Patients not included in TRACES trial or for which the sampling is difficult (difficult venous access or severe sudden hypovolemia).

Individual and global risk-benefit of the substudy inclusion

There is no individual risk or benefit for the patient except the supplementary sampling of two tubes of 4 mL and one tube of 2 mL five times in the H group and two tubes of 4 mL in the NH group. As a benefit for the scientific knowledge, the TRACES substudy will furnish the first data on dose ranging pharmacokinetics of TA in H CS.

Trial conduct and data monitoring

Study duration

Enrolment period: 2016–2018.

For a given individual: 42-day participation after randomization.

Duration of research: 44 months.

End of the research term following participation of the last enrolled person: 1 year.

Data collection and management

Data are confidential, in accordance with the law dated 6 January 1978. Data are collected electronically. Data will be analyzed in accordance with methodology described in the MR 06001 form of the French data protection authority by Pr Alain Duhamel's epidemiology and public health biostatistics platform Lille University Hospital Lille. Access to data will be restricted to individuals who are directly involved in the study. Data may be modified by any physician participating in the study or a fellow working with a physician participating in the study. Trial data will be archived for at least 15 years after the trial has ended.

Study outcomes

Primary endpoint

The primary endpoint of the TRACES trial is the additional blood loss volume measured between inclusion (T0) and 6 h after inclusion (T360).

Endpoints of the substudy

The secondary biological endpoints measure the impact of the study product and dose on D-dimers level and hemostasis parameters, specifically focusing on the diagnosis and evolution of fibrinolysis, plasmin generation, and plasma and uterine TA concentrations in order to create a pharmacokinetic model of TA doses in H CS.

Trial conduct and data monitoring

Study duration

Enrolment period: 2016–2018.

For a given individual: 42-day participation after randomization.

Duration of research: 44 months.

End of the research term following participation of the last enrolled person: 1 year.

Data collection and management

Data will be anonymized in accordance with the law dated 6 January 1978. Data will be collected electronically. Data will be analyzed in accordance with the methodology described in the MR 06001 form of the French data protection authority by Pr Alain Duhamel's epidemiology and public health biostatistics platform Lille University Hospital Lille. Access to data will be restricted to individuals who are directly involved in the study. Data may be modified by any physician participating in the study or a fellow working with a physician participating in the study. Trial data will be archived for at least 15 years after the trial has ended.

Statistical method

Sample size calculation

The sample size computation is based on the expected difference between the placebo group and the low dose and available data on TA use in active PPH.

Given that there is no available data on low TA dosage impact on blood loss reduction after inclusion, and considering a 50% reduction as previously observed after a higher dose administration, the required number of participants is 103 per group for a type I error of 5% and a power of 80%. Considering a maximum of 10% of drop-outs or missing data, we will recruit 114 H patients per group for a total of 342 patients.

In order to compare the specific fibrinolysis inhibition parameters with the recent thrombin–plasmin potential generation in a well, a subgroup of patients are sampled for these specific biological tests and a complementary group of non-treated, NH CS patients will be included in an observational sequence of clinical and biological assessments. The number needed to observe these pharmacobiological secondary objectives has been calculated regarding the inhibition of fibrinolysis as diagnosed by the number of patients for whom D-dimer level increase between 30 and 120 min was negative or null (EXADELI trial [21]). The number necessary to treat for this substudy is 48 patients in each of the three H groups and 48 patients in the reference NH group, for a total of 192 patients. These substudy patients will be selected out of the 342 patients of the experimental groups and recruited at the time when sampling, collection, and freezing are available.

Statistical analysis

Statistical analyses will be independently performed by the Biostatistics Department of University of Lille under the responsibility of Pr. Alain Duhamel. Data will be analyzed using the SAS software (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) and all statistical tests will be performed with a two-tailed alpha risk of 0.05. A detailed statistical analysis plan will be written and finalized before the database lock. Baseline characteristics will be described for each group. The quantitative variables will be expressed as mean and standard deviation in cases of normal distribution and median and interquartile if not. The normality of distributions will be checked graphically using the Shapiro–Wilk test. Qualitative variables will be expressed as the frequencies and percentages.

For the main objective, the blood loss measured in each experimental group (low dose and high dose) will be compared to that of the placebo group by using an analysis of covariance adjusted for baseline blood loss volume and center-effect. In cases of non-normal distribution (except if a log-transformation could be applied to normalize the data), relative blood loss volume will be calculated and compared using a Mann–Whitney U test.

Analyses will be done on an ITT basis, especially concerning the patients receiving a rescue dose of TA in cases of severe (>1500 mL) hemorrhage. An exploratory analysis will be performed on all the measures of the primary endpoint (T0, T30, T60, T120, T360). We will use the linear mixed model to compare the evolution of the primary endpoint according to each experimental group and the placebo group. This model allows performing an ANOVA test for repeated measures taking into account the correlation between the repeated measures. The choice of the covariance model will be based on the AIC criteria. Post hoc analysis at each time of measure will be performed using a Bonferroni correction.

For the secondary objectives, secondary endpoints will be compared between each experimental group and the placebo group by using the Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative parameters and using Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test for quantitative parameters. For the quantitative parameters measured at each time point, we will employ the linear mixed model, as previously described for the main objective. The incidence of adverse events will be analyzed in a descriptive way.

Technical validation of the biological method for TA dosage and simultaneous generation thrombin plasmin assay (SGTPA)

Innovative simultaneous thrombin plasmin generation assay and the TA concentration measurement require a technical validation. That is why a monocentric descriptive pilot study has been performed and is described in the following chapter.

Pilot study design

Inclusion criteria

Patients undergoing CS, either NH (blood loss < 800 mL) or H (blood loss > 800 mL), receiving various doses of TA in the range of 0–2 g as recommended in the North of France perinatal net PPH management algorithm.

Exclusion criteria

Non-inclusion criteria are as follows: hypersensitivity to the product or its excipients; previous or ongoing arterial or venous thrombosis; disseminated intravascular coagulopathy, except disseminated intravascular coagulopathy (DIC) associated with a predominant fibrinolytic profile, renal failure; previous seizures; severe HELLP syndrome; emergent CS; administration of TA before inclusion; inherited H diseases and LMWH within 24 h before inclusion; previous inclusion in an interventional trial for two months; or patient unable to consent.

PPH management

PPH management was conducted following the French and North of France perinatal net guidelines especially

for the uterotonics administration, vascular loading, and transfusion.

Pilot study conduct

Patient screening

Each patient undergoing a non-emergent CS received the information and signed consent before the beginning of the CS. Anthropomorphic, anesthetic, and obstetrical data were collected.

Inclusion

Inclusion was performed 10 min after delivery in NH CS and at the time of 800 mL bleeding in H CS. TA current dose of 0, 0.5, 1, or 2 g were administered intravenously over 1 min following the guidelines. The specific venous blood samples were performed as a part of the current biological sampling on a dedicated venous catheter set up for the surgical procedure.

Timing of the biological samples

The timing of sampling was T0 (inclusion time when bleeding \geq 800 mL was diagnosed), T1 (at the end of injection), and T15, T30, T60, T120, T180, and T360 (defined as 15, 30, 60, 120, 180, and 360 min later, respectively). A timed urinary sample was collected in a graduated urinary bag between inclusion (T0) and T120 then T120 and T360, at the end of the observation period of 6 h to measure the cumulative dose of TA excreted in urine.

Various timing margins have been allowed for samples' collection: T1 is the reference time and the time of the TA plasmatic concentration peak and no margin will be allowed (sample exactly at the end of the TA injection). The margins allowed for T30, T60, T120, T360 were 5, 5, 10, and 60 min, respectively. The exact timing of the data collection was noted to show the pharmacodynamic analysis.

Usual non-specific laboratory tests were carried out using the usual rules and devices. Laboratory non-specific tests included complete blood count with platelet count, coagulation screening including aPTT, PT, fibrinogen, factors II and V, fibrin monomers and D-dimers, PAP complexes, and renal function.

Tubes used to collect blood samples were prepared ahead of time by the local investigator and identified by color codes. Samples were brought to the laboratory in a short circuit and routine biological parameters of coagulation, blood count, and renal function were performed on site and communicated directly to the clinician in charge of the patient. Regarding the innovative biological methodology for TA concentration and STPGA or any future contributive technic to diagnose and treat fibrinolysis, plasmas were separated by centrifugation (2500 g \times 15 min at 20 °C) then collected and frozen to

Table 1 Pilot study patients clinical and biological profile

	Group NH (n = 10)	Group H + TA (n = 15)	p
Elective CS (%)	100	60	
Delay incision - inclusion (min)	16 [3]	31 [16]	0.008
CS duration (min)	48 [10]	98 [45]	0.002
Maternal age (years)	30.8 [5, 5]	31.8 [4, 4]	0.62
Total number of gestations	2.8 [2, 7]	2.7 [1, 6]	0.92
Parity	2.6 [1, 2]	2.6 [1, 2]	0.95
Gestational age (SA)	37.5 [2, 7]	36.7 [3, 3]	0.52
Fetal weight (g)	3155 [1054]	2673 [966]	0.26
Bleeding volume (mL)	308 [138]	1501 [592]	<0.0001

be kept at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Centre of Biologie Pathologie CHRU de Lille.

Objectives

The primary objective was to measure the variation coefficient of SGTPA for each generation: thrombin and plasmin.

Secondary objectives were: to confirm the feasibility of the trial channels for sampling distribution, the reliability of TA concentration measurement method, and the feasibility of the SGTPA and TA concentrations relationship models.

Statistical method

Clinical and biological data were collected using Excel® (Microsoft). The number needed to study in this pilot study was estimated to ten patients in the H group and ten patients in the NH groups. Non-pregnant (NP) values were extracted out of a previous validation study.

Qualitative variables were analyzed regarding frequency and percent as quantitative variables were described by median and interquartile or mean and

standard deviation. Comparison used non-parametric tests (Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests) and Student’s t-test for NH and H mean values. Correlation was evaluated by Spearman coefficient. $P < 0.05$ was considered significant. Statistical analyses and graphs were performed using GraphPad Prism® (version 7).

TRACES pilot study: results

Population

The TRACES non-interventional pilot study was conducted in the North of France academic hospital center over eight months. Parallel data from a NP group of healthy women of childbearing age (n = 7) were available. Patients were recruited after informed consent and distributed in three groups defined as follows: patients experiencing a NH CS with a total bleeding $< 800\text{ mL}$ group NH (n = 10); untreated H patients experiencing a total bleeding $\geq 800\text{ mL}$ who did not receive any prohemostatic drugs group H (n = 4); and H patients experiencing a total bleeding of $\geq 800\text{ mL}$ receiving various doses of intravenous TA bolus since the onset of bleeding : group TA (n = 11). The patients’ characteristics are presented in Table 1. H patients were similar to NH except for CS duration and volume of bleeding as well as D-dimers and fibrinogen plasma level at T0.

TA concentration measurement method in venous and uterine blood and in urines

Technical performance and results An analytical protocol based on liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was developed, according to previously published methods [29], with slight modifications, to measure total TA concentration in EDTA plasma (venous and uterine blood) and in urine samples. Furthermore, a preliminary kinetic study

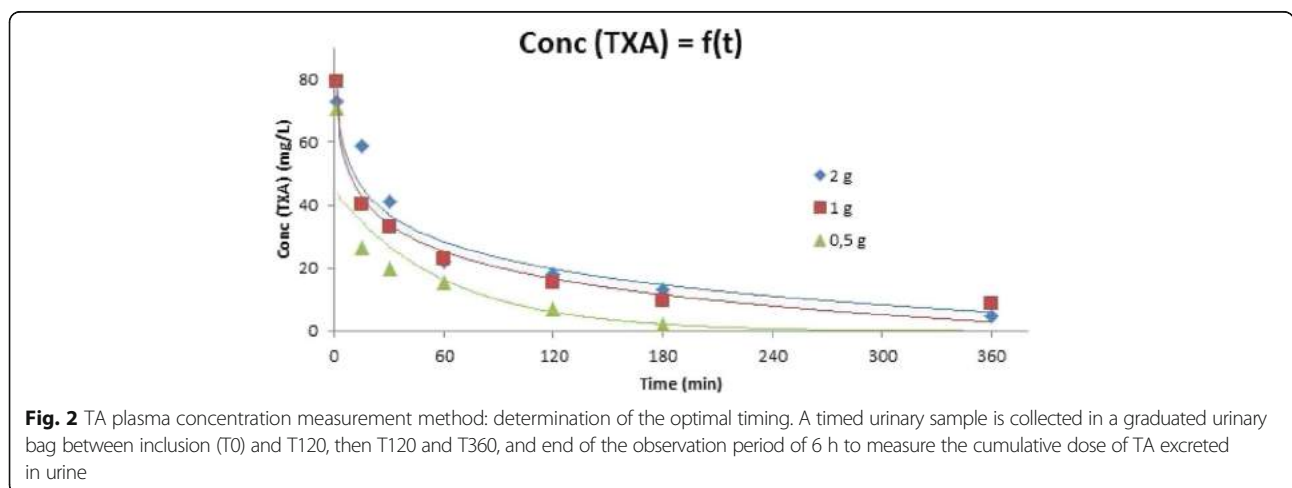
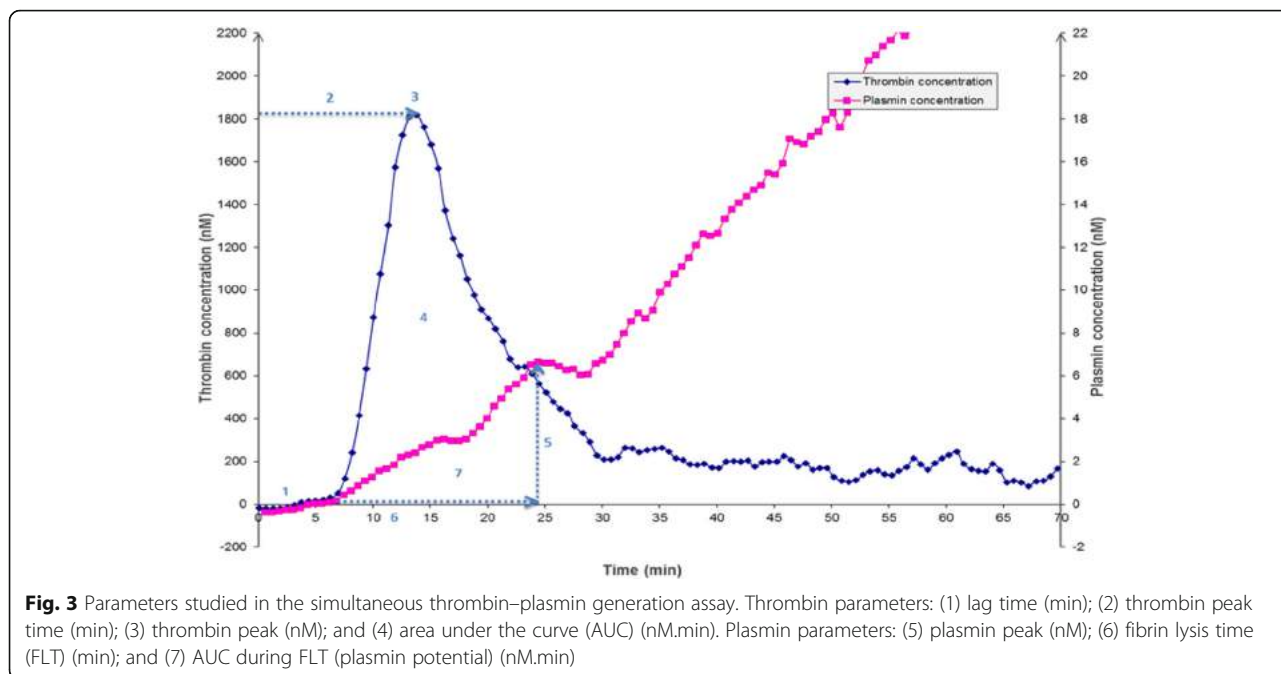


Fig. 2 TA plasma concentration measurement method: determination of the optimal timing. A timed urinary sample is collected in a graduated urinary bag between inclusion (T0) and T120, then T120 and T360, and end of the observation period of 6 h to measure the cumulative dose of TA excreted in urine



on 11 TA-treated patients was performed to determine the optimal times for blood and urine sampling.

Chemicals and reagents TA, 7β-hydroxyethyl-theophylline, methanol, and formic acid were purchased from Sigma Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France. Fifty microliters of plasma or pre-diluted (1/10th) urine were mixed and centrifuged (4500 g, 4 °C, 10 min) after addition of 400 μL of methanol (for protein precipitation) containing 7β-hydroxyethyl-theophylline (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) at 20 mg/L, as an internal standard. The supernatant (20 μL) was added to water/formic acid 0.1% (180 μL). Five microliters of this mixture was injected into an UPLC-MS/MS system (Acquity Xevo-TQ Detector, Waters, Milford, MA, USA) equipped with a HSS T3 column (1.8 μm × 2.1 × 50 mm). Compounds were separated using a mobile phase gradient. Assay temperature was set up at 50 °C. Ions of each analyzed compound were detected in a positive ion mode using multiple reaction monitoring. Data acquisition and quantification were performed using MassLynx 4.1 Software (Waters). Calibration standards were obtained by dilution of the TA stock solution (100 g/L) at 200, 100, 50, 25, and 5 mg/L in water or blank plasma.

Results Using TA-spiked plasmas, the limit of detection (LOD) and the lower limit of quantification (LLOQ) were determined at 1.2 mg/L and 2 mg/L, respectively. Linearity was tested up to 300 mg/L using the calibration range 5–200 mg/L ($r^2 = 0.995$). Intra-day and inter-day precisions were < 3.80% and 5.30%, respectively, for a 20-mg/L-spiked sample and < 2.90% and 4.15%, respectively, for a 150-mg/L-spiked sample, which indicates that our method is highly precise and reproducible. The analysis of ten TA-free plasma samples and ten TA-free urine samples did not reveal any interference in TA detection, which indicates that our method is selective and specific for TA quantification.

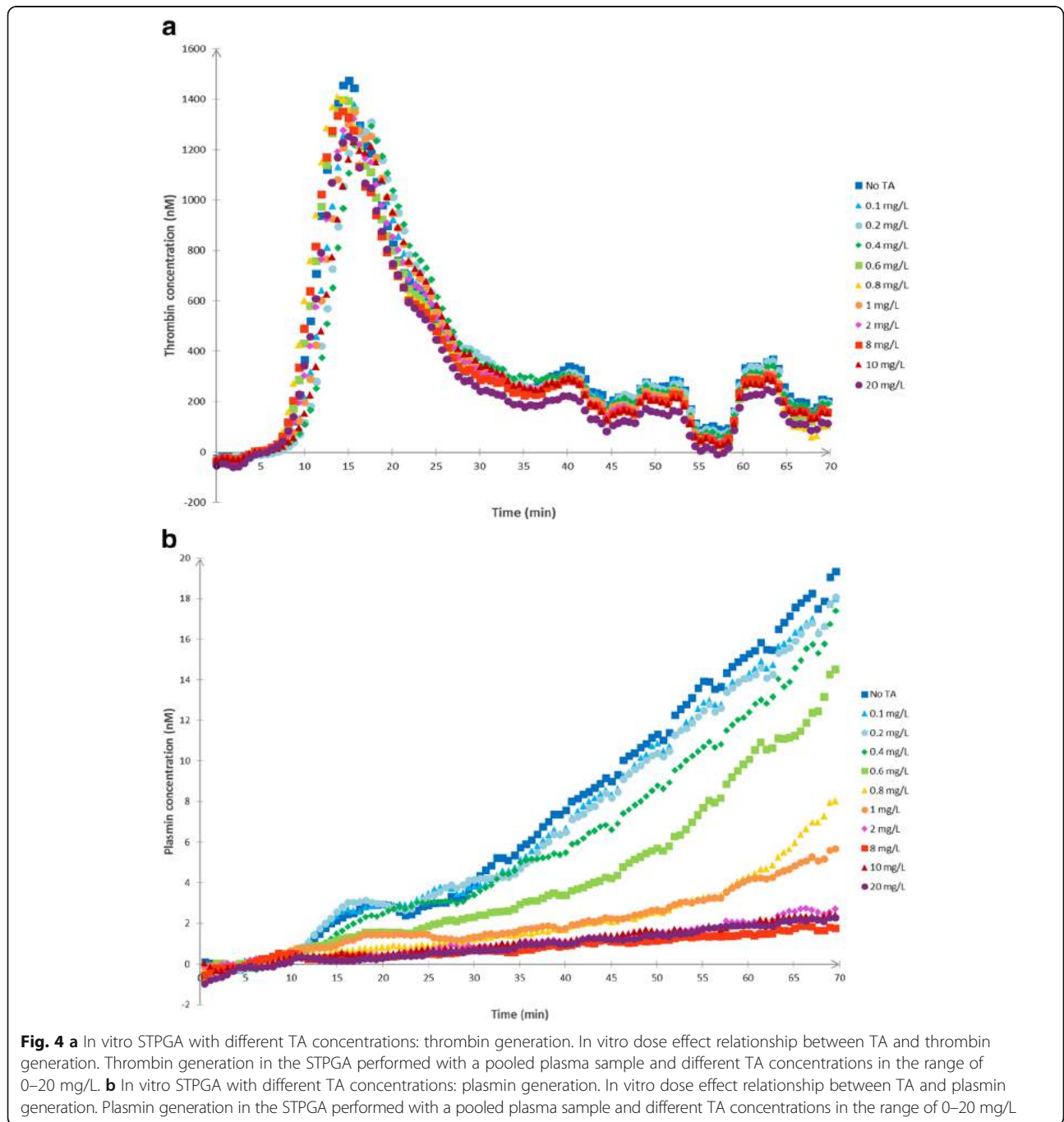
A preliminary kinetic study was performed on 11 H patients receiving a unique IV dosage of 0.5, 1, or 2 g of TA in order to determine an average time-dependent profile of plasmatic concentrations of TA. This preliminary study (Fig. 2) highlighted that T1 (min), T15, T30, T60, T120, and T360 were appropriate times for blood sampling, regardless of the dosage used, to establish the TA plasmatic concentration curve. Urine collection at T120 and T360 (min) are also necessary to determine the amount (in mg) of excreted TA.

Table 2 Intra-assay coefficient of variation (Variation coefficient (%)) for each parameter of the simultaneous thrombin–plasmin generation assay in a lab pool (n = 16)

Parameter studies	Thrombin				Plasmin		
	Lag time (min)	Peak time (min)	Peak (nM)	AUC (nM × min)	Peak (nM)	AUC (nM × min)	Lysis time (min)
Variation coefficient (%)	8.42	8.59	6.18	1.90	8.70	5.08	5.46

Table 3 Inter-assay coefficient of variation (Variation coefficient (%)) for each parameter of the simultaneous thrombin–plasmin generation assay in a lab pool ($n = 16$)

Parameter studies	Thrombin				Plasmin		
	Lag time (min)	Peak time (min)	Peak (nM)	AUC (nM × min)	Peak (nM)	AUC (nM × min)	Lysis time (min)
Variation coefficient (%)	13.69	10.91	9.35	8.56	20.90	14.35	19.39



Simultaneous thrombin–plasmin generation assay

In 2011, van Geffen et al. developed a novel hemostasis assay which measures thrombin and plasmin generation in a single well by a fluorimeter [30]. By measuring the two key enzymes involved in coagulation, this method is the first to assess both clot formation and fibrinolysis and their interactions. The technique was slightly modified and set up in the Centre de Biologie Pathologie CHRU de Lille.

Chemicals and reagents Thrombin and plasmin generation measurements were realized in a fluorimeter Fluoroskan Ascent® (Thermo-Labsystems, Helsinki, Finland). Black polystyrene 96 microtiter plates were purchased from Thermo-Labsystems as well. We used Tris Buffer Saline (TBS) 50 mM prepared with sodium chloride (Euromedex®), Trizma Base®, and Trizma hydrochloride® (Sigma), which was then filtered through a 0.8-

µm Millex filter; calcium chloride 200 mM (VWR Prolabo®), filtered as well; recombinant activated tissue factor (TF) Innovin® (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany); cephalin CK®-Prest® (Diagnostica Stago); tissue-type plasminogen activator (t-PA) Alteplase® (Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany); pure human thrombin and human plasmin (Enzyme Research Laboratories, distributed by Kordia, Leiden, the Netherlands) used as calibrators; thrombin specific substrate Bz-β-Ala-Gly-Arg-7-amino-4-methylcoumarin and plasmin specific substrate bis-(CBZ-L-phenylalanyl-L-arginine amide)-rhodamine produced by Chiralix (Nijmegen, the Netherlands).

Technical performance and results First, 80 µL of platelet-free plasma sample was added in every well. Then 110 µL cephalin was mixed with 110 µL TF (dilution 1:50).

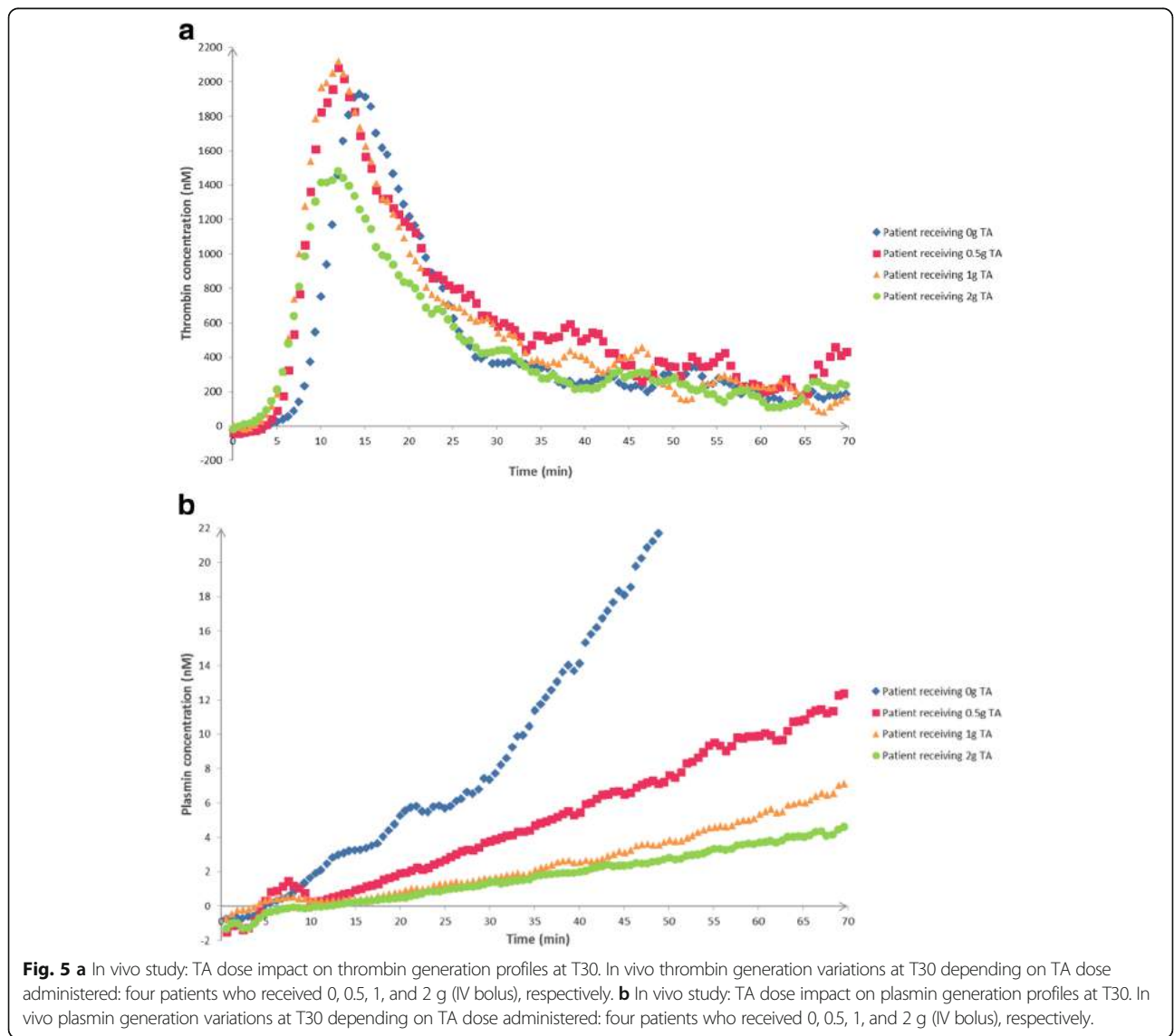


Fig. 5 a In vivo study: TA dose impact on thrombin generation profiles at T30. In vivo thrombin generation variations at T30 depending on TA dose administered: four patients who received 0, 0.5, 1, and 2 g (IV bolus), respectively. **b** In vivo study: TA dose impact on plasmin generation profiles at T30. In vivo plasmin generation variations at T30 depending on TA dose administered: four patients who received 0, 0.5, 1, and 2 g (IV bolus), respectively.

Then, 4 μL of this activator mixture was added in each well. The substrate mixture was prepared by mixing 205 μL thrombin substrate (final concentration 833 μM) with 102.5 μL plasmin substrate (final concentration 33 μM) and

6 μL of the substrate mixture was added in each well. A total of 10 μL TBS was added to a final volume of 100 μL . This mixture was narrowly mixed and preheated in the 37 ° C thermostated fluorometer. In the meantime, the starting

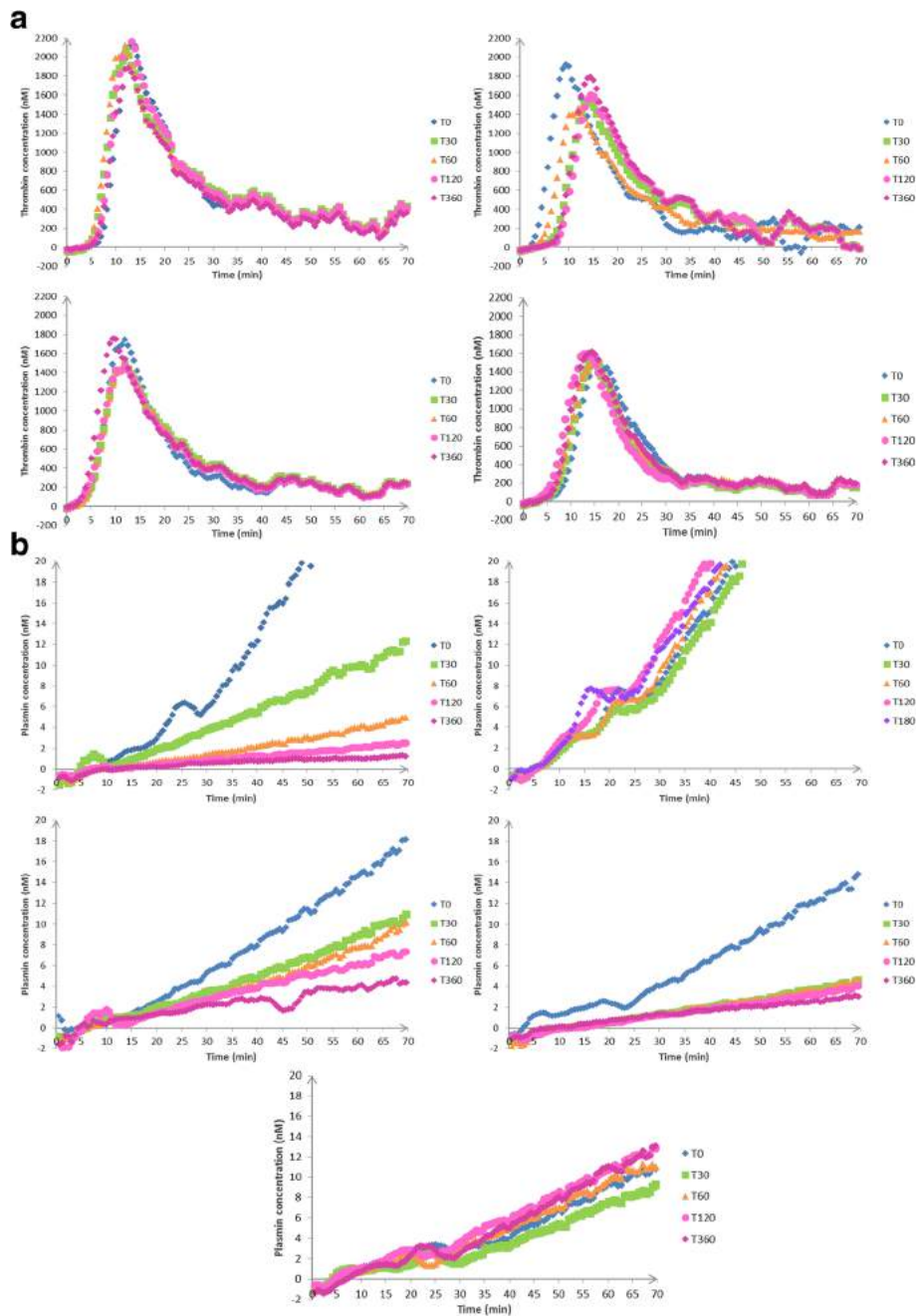


Fig. 6 Time repeated profiles: evolution of thrombin (a) and plasmin (b) profiles over time points: T0, T30, T60, T120, and T360, in patients in the NH group, the H group, and TA group with increasing doses of TA: TA1/2: 0.5 g, TA1: 1 g, and TA2: 2 g. A-NH evolution of thrombin generation profile over time for a NH patient, B-NH evolution of plasmin generation profile over time for a NH patient, A-0 evolution of thrombin generation profile over time for a H patient receiving 0 g TA, B-0 evolution of plasmin generation profile over time for a H patient receiving 0 g TA, A-TA1/2 evolution of thrombin generation profile over time for a H patient receiving 0.5 g TA, B-TA1/2 evolution of plasmin generation profile over time for a H patient receiving 0.5 g TA, A-1 evolution of thrombin generation profile over time for a H patient receiving 1 g TA, B-1 evolution of plasmin generation profile over time for a H patient receiving 1 g TA, A-2 evolution of thrombin generation profile over time for a H patient receiving 2 g TA, B-2 evolution of plasmin generation profile over time for a H patient receiving 2 g TA

reagent was prepared, containing 4 μL t-PA diluted in 996 μL TBS (final concentration of 193 IU/mL) and 1000 μL CaCl₂ (final concentration 16.7 mM).

After adding 20 μL of starting reagent and immediate shaking, the reaction began and fluorescence was measured every 30 s over 70 min. The thrombin- and plasmin-specific substrates had excitation wavelengths around 355 and 485 nm and the fluorescence emission was measured at 460 and 520 nm, respectively. The cumulative fluorescent signals were measured by Ascent Software and used to calculate in Microsoft Excel the first derivative of each value using this mathematical formula: $Y'i = (Yi + 1 - Yi-1)/(Xi + 1 - Xi-1)$ (Yi = the y-axis value, i.e. the fluorescence intensity for a point i ; Xi = the x-axis value, i.e. the time for the same point i). These first derivative curves represented the thrombin and plasmin generation rate curves. The first derivative values were then converted into thrombin and plasmin concentrations using a linear calibration curve. The two final curves represented the thrombin and plasmin generated concentration over time.

Parameters To describe the proteolytic activity of both thrombin and plasmin, a number of parameters were defined and automatically calculated on a Microsoft Excel® macro program. A normal pooled plasma sample was used to illustrate them (Fig. 3).

For thrombin, four parameters were determined (Fig. 3):

1. Lag time thrombin generation (min), i.e. the time between initiation reaction and start of thrombin generation;
2. Thrombin peak time (min), i.e. the time when thrombin generation reached its maximal velocity;
3. Thrombin peak (nM), corresponding to the maximal velocity of thrombin production;
4. Area under the curve (AUC) (nM·min), i.e. the total amount of generated thrombin.

Three parameters were defined to explore plasmin generation (Fig. 3):

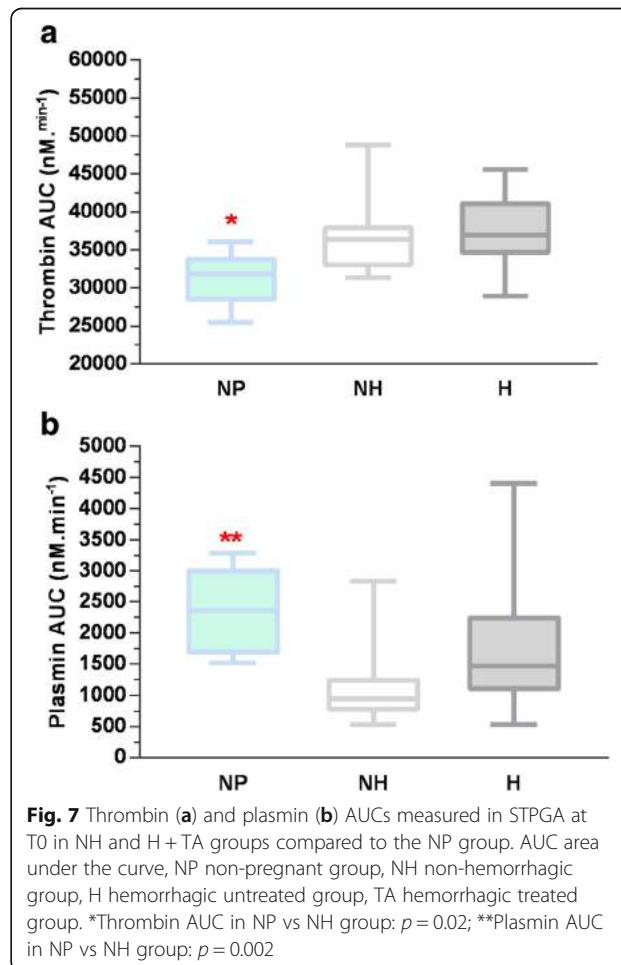
5. Plasmin peak (nM): the height of plasmin generation when the curve shifted from a convex to a linear shape and it represented the point of lysis of the clot by plasmin;
6. Fibrin lysis time (FLT) (min): the interval time between the plasmin peak time and the lag time;
7. Plasmin potential (nM·min), for the area under the curve during FLT, i.e. the amount of generated plasmin.

Results

In vitro test validation

A plasma pool from 100 patients with normal coagulation tests (i.e. PT > 80%, aPTT 30–35 s, and fibrinogen 2–4 g/L) was made and used in order to determine within run precision (intra-day) and intermediate precision (inter-day) for the simultaneous thrombin–plasmin generation assay (Tables 2 and 3). The intra-day coefficients of variation (CV %) presented in the tables above were < 10% for all thrombin and plasmin parameters and < 20% for inter-day assays.

The next step was to evaluate the effect of TA on the STPGA profiles both in vitro and in vivo. To evaluate the in vitro effect of TA on STPGA, spiking was realized in a normal pooled plasma to obtain a final TA plasmatic concentration in each well in the range of 0–20 mg/L. Whereas thrombin generation was unaffected (Fig. 4a), plasmin generation decreased with rising TA concentrations (Fig. 4b). In vitro, STPGA showed the dose effect relationship between TA and plasmin generation (Fig. 4b).



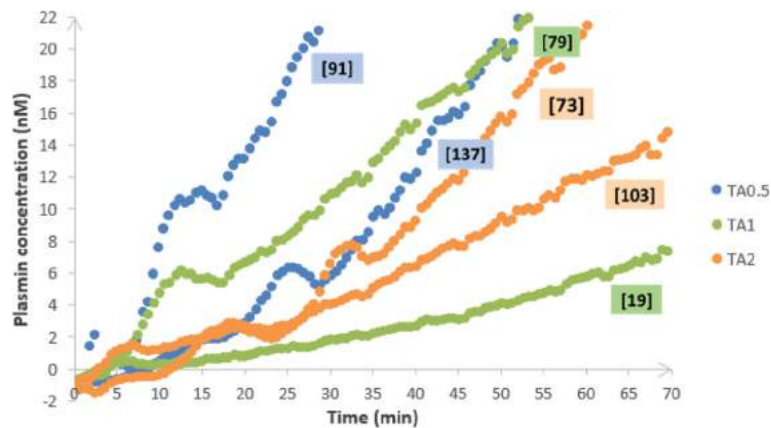


Fig. 8 Plasmin generation profile at T0 (baseline) and corresponding TA peak plasma concentration at T1 (following injection) in TA-treated patients. Plasmin generation profiles at T0 (baseline, before injection) and corresponding TA peak plasma concentrations at T1 (just after injection, values in mg/L bracketed in little sidebars) of six patients treated by TA: two patients by dose (0.5, 1, and 2 g)

In vivo application

STPGA test was sampled at the different observation times in 15 haemorrhagic patients treated or not by various doses of TA. STPGA was described at T30 for thrombin and plasmin regarding the increased doses of TA (Fig. 5a and b, respectively). Then STPGA evolution

over time curves were described in each group for thrombin (Fig. 6A-0, A-1/2, A-1, A-2, A-NH) and plasmin (Fig. 6B-0, B-1/2, B-1, B-2, B-NH).

In this pilot study, TA had no or very low influence on thrombin generation whereas plasmin generation seems dose-dependent.

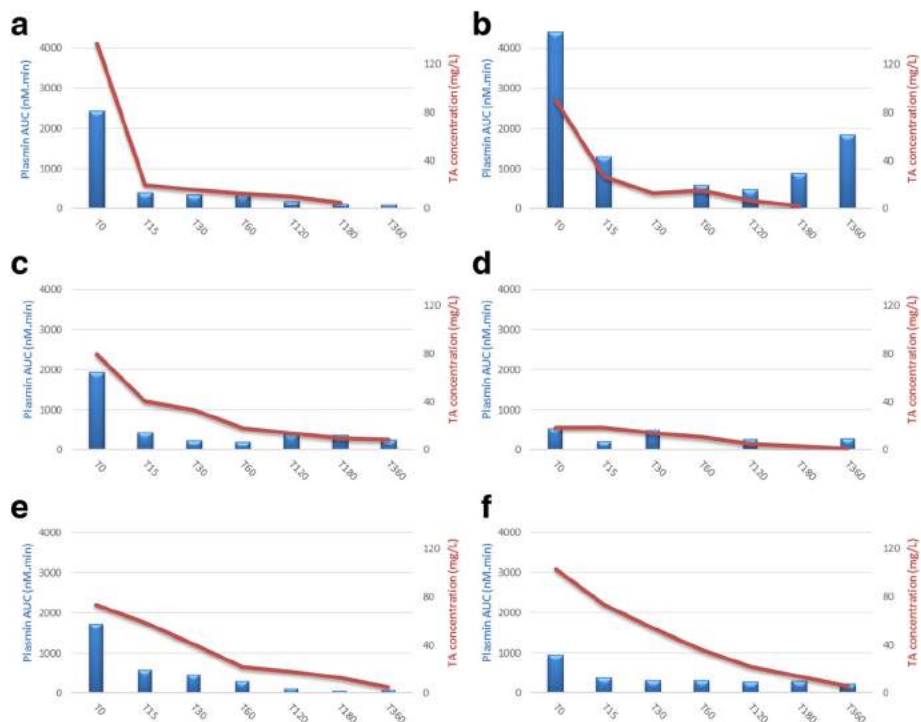


Fig. 9 Kinetics of both TA plasma concentration and plasmin AUC in TA-treated patients: evolution of TA plasma concentration and plasmin AUC over time points: T0, T15, T30, T60, T120, T180, and T360, in six patients treated by TA (0.5, 1, or 2 g). **a** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA0.5 - patient 20. **b** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA0.5 - patient 19. **c** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA1 - patient 24. **d** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA1 - patient 25. **e** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA2 - patient 12. **f** Kinetics of TA plasma concentration and plasmin AUC: group TA2 - patient 17

Thrombin and plasmin generation at T0 in the NH, H, and TA groups were compared to the NP group (Fig. 7a and b).

Inter-individual dispersion of plasmin AUC was higher in the NH and H + TA groups than in the NP group at T0. Regarding inter-assay variation coefficient of the STPGA (<20% for all parameters) and evolution of STPGA profiles over time, inter-individual dispersion was compatible with the STPGA use for TRACES trial.

Dose ranging simultaneous variations of plasmin AUC and TA concentration

The simultaneous variation of plasmin AUC and TA concentrations are presented in Figs. 8 and 9 in a patient receiving TA at the dose of 0.5 g (Fig. 9a and b), 1 g (Fig. 9c and g, d), or 2 g (Fig. 9e and f), respectively.

Plasmin AUC decreased in all cases 15 min after TA administration and its inhibition persisted, even though TA concentration decreased at a minimal level < 10 mg/L after 6 h (T360). However, plasmin increased again (or rose again) since T180 in one patient who had a large amount of plasmin generation at T0 (plasmin AUC > 4000 nM*min) and received 0.5 g of TA.

These observations concerning the possible variations of the expected effect of a single TA administration regarding the fibrinolytic intensity highlight the need of the TRACES study and its pharmacobiological ancillary substudy to determine the optimal dose, better timing, and the need for repeated doses or continuous infusion in H CS.

Study organization

The coordinating team includes the coordinator, the promotor, and the major investigators of each of the centers. A call conference will be organized every two months between the coordinator and the centers, supported by a newsletter reporting inclusion rates and protocol information. Data and consent collection will be monitored by the promotor. An independent safety monitoring committee is recruited to observe blinding safety issues and allow the trial continuation. Data management and statistics will be done by an independent unit. Plans are written in advance for investigators and the sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (e.g. via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements).

Trial status

TRACES inclusions have already begun. In the first opened center (promoter center), 79 patients have been included (59 H and 7 NH). The four other centers are opened and included 13 patients. The pharmacobiological substudy status is followed: complete TRACES-

specific sampling has been in 60 out of the 79 inclusions. Three monitoring committee meetings monitored these initial data and allowed the pursuit of the trial.

Additional files

Additional file 1: SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*. (DOC 131 kb)

Additional file 2: Schedule of enrolment, interventions and assessments. (DOC 44 kb)

Acknowledgements

Special acknowledgements should be provided to Mrs Christine Nobecourt, TRACES research midwife who contributed to the study conception, elaboration of the samples' distribution channels, and elaboration of the e-CRF; to Mrs Florence Dufлот, who elaborated the e-CRF; and to Mrs Sambou and Blain, who contributed to the quality control of the protocol.

Funding

The TRACES clinical and biological trial is funded by 2014 exclusively public grants: one part pending ministry of Health: PHRC no. 14-0032 and the other part aiming pharmacobiological analysis and model by national agency for drugs security: ANSM AAP-003.

Availability of data and materials

Supporting data are available.

Authors' contributions

ASDB contributed to the study conception and design, preliminary studies for production, and biological specific tests, data management concept as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. BH contributed to the study conception and design, elaborated the biological measurement method for TA concentration, performed the pharmaceutical validation of the study drug production, and performed the preliminary studies for dose ranging variations analysis as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. EJ contributed to the study conception and design, preliminary studies for simultaneous thrombin-plasmin generation assay as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. ES and DL performed the pharmaceutical validation of the study drug production. DA contributed to the conception and design elaborated the biological measurement method for TA concentration, performed the pharmaceutical validation of the study drug production, and performed the preliminary studies for dose ranging variations analysis. AD contributed to study conception and design as well as to data management, analysis and interpretation, and drafting and revising the manuscript. SS elaborated contributed to the study conception and design, preliminary studies for simultaneous thrombin plasmin generation assay as well as data acquisition, management, analysis and interpretation, and drafting and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The TRACES trial obtained approval from the competent national authorities (ANSM 201500249926) and the Ethics Committee (CPP 15/50 020216) before beginning the study, in accordance with article L1121-4 of the Public Healthcare Code. According to the ethical approval, informed consent to participate will be obtained from all participants in the study. Informed consent to participate to the pilot study has been obtained from all participants. This trial has been declared on the clinical trials registration on 13 June 2016 under the number CT 02797119. Registration will be performed in accordance with decree dated 14 November

2006 about gathering data in the national register of individuals participating in biomedical research.

Consent for publication

Authors and sponsors have given their consent and defined the publication rules.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Pole anesthésie réanimation, maternité Jeanne de Flandre, centre hospitalier régional et universitaire, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France.

²Laboratoire d'hémostase-hémobiologie, centre biologie pathologie, centre hospitalier régional et universitaire, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France. ³Pharmacie centrale, centre biologie pathologie, centre hospitalier régional et universitaire, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France. ⁴Unité de biostatistiques, Université Lille 2, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France. ⁵Laboratoire de toxicologie, centre biologie pathologie, centre hospitalier régional et universitaire, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille, France.

Received: 14 April 2017 Accepted: 15 December 2017

Published online: 01 March 2018

References

- Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
- McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012;72:585–617.
- Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15:R117.
- Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116:641–8.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105–16.
- Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol Suppl Arch Toxicol Suppl*. 1982;5:214–20.
- Fodstad H, Pilbrant A, Schannong M, Strömberg S. Determination of tranexamic acid (AMCA) and fibrin/fibrinogen degradation products in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1981;58:1–13.
- Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41–7.
- Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20:65–72.
- Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;137:22–5.
- Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*. 1995;82:383–92.
- Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;97:390–9.
- Koster A, Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:92–7.
- Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delye S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2014;120:590–600.
- Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, Soriano SG, Zurakowski D, Samant S, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniostomy surgery. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:267–76.
- Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2013;118:853–62.
- Faraoni D, Cacheux C, Van Aelbrouck C, Ickx BE, Barvais L, Levy JH. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:491–8.
- Couturier R, Rubatti M, Credico C, Louvain-Quintard V, Anerkian V, Doubine S, et al. Continuous or discontinuous tranexamic acid effectively inhibits fibrinolysis in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2014;25:259–65.
- Yee BE, Wissler RN, Zanghi CN, Feng C, Eaton MP. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. *Anesth Analg*. 2013;117:767–72.
- Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2012;59:6–13.
- Martin K, Knorr J, Breuer T, Gertler R, Macquill M, Lange R, et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:20–5.
- Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110:350–3.
- Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:138.
- CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, 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. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:23–32.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5:266–73.
- Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108:984–9.
- Biron-Andréani C, Morau E, Schved J-F, Hédon B, Dechaud H. Amniotic fluid embolism with haemostasis complications: primary fibrinogenolysis or disseminated intravascular coagulation? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:170–1.
- Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2010;21:95–100.
- Svanberg L, Astedt B, Nilsson IM. Abruptio placentae—treatment with the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1980;59:127–30.
- van Geffen M, Loof A, Lap P, Boezeman J, Laros-van Gorkom BAP, Brons P, et al. A novel hemostasis assay for the simultaneous measurement of coagulation and fibrinolysis. *Hematol Amst Neth*. 2011;16:327–36.
- Delavenne X, Montbel A, Hodin S, Zufferey P, Basset T. Quantification of total and unbound tranexamic acid in human plasma by ultrafiltration liquid chromatography/tandem mass spectrometry: Application to pharmacokinetic analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;91:32–6.



Hypothesis for a partially non urinary elimination of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section: Traces pilot pharmacokinetic study: Pharmacokinetics of tranexamic acid in obstetrics



S. Gilliot^{a,*}, A.S. Ducloy-Bouthors^{a,b}, B. Hennart^c, F. Loingeville^d, M. Jeanne^{a,e}, G. Lebuffe^{a,f}, P. Odou^a

^a Univ. Lille, EA 7365 – GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

^b CHU Lille, Pôle anesthésie-réanimation, maternité Jeanne de Flandre, F-59000 Lille, France

^c CHU Lille, Unité fonctionnelle de toxicologie, centre biologie pathologie, F-59000 Lille, France

^d Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

^e CHU Lille, Centre des Brûlés, F-59000 Lille, France

^f CHU Lille, Pôle anesthésie-réanimation, hôpital Huriez, F-59000, Lille, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Caesarean section
Intravenous
Pharmacokinetics
Postpartum haemorrhage
Tranexamic acid

ABSTRACT

Background: In previous studies, the choice of doses of tranexamic acid was empirically defined as no pharmacokinetic study had been conducted in haemorrhagic caesarean section.

Objective: The objective was to build a pharmacokinetic model in patients receiving a single 0.5, 1 or 2 g intravenous bolus.

Method: A preliminary monocentric open study was performed in the Lille centre. Blood samples and one urinary sample were collected in the 6 h following the injection. Nine patients were included. Tranexamic acid concentration was measured using liquid chromatography system coupled with tandem mass spectrometry. We used Monolix 2019R1 for population pharmacokinetic modelling. A structural model was constructed followed by the investigation of potential covariates.

Results: Data were best described with a two-compartment model with a double first-order elimination from the central compartment. The model was improved when the variable ideal weight per dose was affected as a covariate for the apparent volume of distribution. Assuming a dose of 1 g and a height of 160 cm, the pharmacokinetic parameters were estimated at 10.26 L.h⁻¹ for total clearance, 11.5 L for the volume of the central compartment, 15.8 L for the volume of the second compartment, a diffusional clearance of 30.36 L.h⁻¹, and a urinary excretion fraction of 25.8%.

Conclusions: The population pharmacokinetic model of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section was successfully established in our tiny sample of patients. The results of this preliminary TRACES pharmacokinetic study suggested that elimination of tranexamic acid is partially non urinary in contrast with healthy patients.

1. Introduction

Primary postpartum haemorrhage (PPH) refers to an estimated blood loss of more than 500 mL after vaginal birth or 1000 mL after caesarean section within 24 h of giving birth. In 2010, PPH was responsible for 27% of maternal death worldwide placing it at the head of the causes of maternal death (Say et al., 2014).

Tranexamic acid (TA) prevents bleeding by inhibiting the enzymatic breakdown of fibrin blood clots. This molecular analogue of lysine inhibits fibrinolysis by reducing the binding of plasminogen and t-PA to

fibrin.

Previous findings showed that TA improved prognosis through reduction of death due to bleeding in surgery, trauma and PPH with various uniform dose regimen. The CRASH-2 trial proposed a loading dose of 1 g over 10 min followed by an infusion of 1 g over 8 h in trauma adults (CRASH-2 trial collaborators, 2010). Then, the EXADELI trial suggested a loading dose 4 g over 1 hour, followed by an infusion of 1 g/hour over 6 h to evaluate the impact of TA on the blood loss volume and duration in women with PPH (Ducloy-Bouthors et al., 2011). Finally, the WOMAN Trial randomly recently assigned patients

* Corresponding author.

E-mail address: sixtine.gilliot.etu@univ-lille.fr (S. Gilliot).

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105486>

Received 2 December 2019; Received in revised form 19 July 2020; Accepted 20 July 2020

Available online 24 July 2020

0928-0987/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

to receive TA 1 g intravenously (followed by a second if bleeding continued after 30 min or restarted within 24 h) or matching placebo with successful results on the reduction of death due to bleeding in the treated group (Shakur et al., 2017). Based on those studies, WHO strongly recommends early use of intravenous tranexamic acid (within 3 h of birth) with an intravenous dose of 1 g over 10 min, followed by a second dose of 1 g if bleeding continues after 30 min or restarts within 24 h of completing the first dose (Vogel et al., 2018). The 1 g and 4 g dose regimen chosen in the EXADELI and WOMAN trials for the treatment of PPH relied on the results of studies conducted in patients with very different characteristics from parturient women. To investigate the best dose regimen and any need for dose adjustment in the treatment of PPH, pharmacokinetic (PK) studies are required. Until today, no PK studies for TA in the treatment of PPH have been held in literature. Contrary to common beliefs, TA have several mechanisms of action to be explored. In fact, plasmin-induced platelet activation and intrinsic generation of thrombin through activation of factor XII (Soslau et al., 1991; Stief, 2012, 2009) were proposed to explain its efficacy in acute haemorrhage. Parallel analysis of blood loss, TA concentration and fibrinolysis inhibition have never been performed in vivo in haemorrhagic caesarean section. Pharmacodynamic pharmacokinetic (PK-PD) study will be required. The first step will consist in the build of a PK model.

Our objective was to build a PK model in patients receiving a single 0.5, 1 or 2 g intravenous (i.v) bolus and to identify the factors most closely tied up to therapeutic variability between individuals through a PK study.

2. Methods

TRACES trial is a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study whose target will be to evaluate the dose-ranging efficiency of TA on blood loss reduction in patients experiencing PPH during elective or non-emergent caesarean section delivery (Bouthors et al., 2018). TRACES pilot is the preliminary PK study of TRACES trial.

2.1. Ethics approval

TRACES trial was approved by the competent national authorities (ANSM 201500249926) and the Ethics Committee (CPP 15/50 020,216) before beginning the study following article L1121-4 of the Public Healthcare Code. This trial has been declared on the clinical trials registration under the number CT 02797119 (Bouthors et al., 2018).

2.2. Patients and data collection

TRACES pilot was a monocentric open preliminary technical validation study performed over 2 months (Appendix A). Nine patients participated in the preliminary PK study (Fig. 1). Patients were included if they were undergoing haemorrhagic caesarean section (blood loss > 800 mL) and receiving a single i.v dose of TA (0.5, 1 or 2 g over 1 min). Non-inclusion criteria used were presented in the TRACES pilot study protocol (Bouthors et al., 2018).

2.3. Measurements and data handling

The blood TDM samples were obtained from our patients at T0 (inclusion time, when bleeding \geq 800 mL is diagnosed), T1 (at the end of injection), T15, T30, T60, T120, T180, and T360 (defined as 15, 30, 60, 120, 180 and 360 min after the injection). The urinary samples were collected within 6 h after treatment.

The characteristics collected for each patient were age, body weight (BW), height, dose, TA concentration at any time from the injection to T360, serum creatinine concentration, urea, volume of intravenous

fluids administered all along the study period, the loss of blood volume before inclusion (Vs1), and additional blood loss (Vs2). Urines were collected in a graduated urinary bag from the administration of TA to T360. Body surface area (BSA) (Dubois and Dubois, 1989), ideal weight (IW) (Robinson et al., 1983), body mass index (BMI) were calculated. Clearance of creatinine (Clcr) was calculated thanks to Cockcroft and Gault formula. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated with MDRD and CKD-EPI formulas. We also considered the instability of the Clcr in this particulate and acute situation using the Jelliffe and Jelliffe (1972) and Chiou and Hsu (1975) computation formulas.

2.4. Sample analysis

The sample analysis was described in the TRACES pilot study protocol (Bouthors et al., 2018). Blood and urinary samples were analysed by the toxicology laboratory of the Lille centre.

Fifty microliters of plasma or pre-diluted (1/10th) urine were mixed and centrifuged (4500 g, 4°C, 10 min) after addition of 400 μ L of methanol containing 7 β -hydroxyethyl-theophylline (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) at 20 mg.L⁻¹, as an internal standard. The supernatant (20 μ L) was added to water/formic acid 0.1% (180 μ L).

Measures were carried out on liquid chromatography system coupled with tandem mass spectrometry (Acquity Xevo-TQ Detector, Waters, Milford, MA, USA) following a fully validated method (Ducloy-Bouthors et al., 2018). The lower limit of quantification was 2 mg/L. Linearity was tested using the calibration range 5–200 mg/L ($r^2 = 0.995$). Intra-day and interday precisions were < 3.80% and 5.30%, respectively, for a 20-mg/L-spiked sample and < 2.90% and 4.15%, respectively, for a 150-mg/L-spiked sample. The system was equipped with an HSS T3 column (1.8 μ m \times 2.1 \times 50 mm) maintained at +50 °C. Compounds were separated using a mobile phase gradient consisting of methanol and formic acid. Ions of each analysed compound were detected in a positive ion mode using multiple reaction monitoring (MRM). An injection volume of 5 μ L was used for all the analyses. Data acquisition and quantification were performed using MassLynx 4.1 Software (Waters).

2.5. PK modelling

The PK parameters were estimated using the parametric NLMEM software program Monolix 2019R1 (Lixoft, Orsay, France) by applying the stochastic approximation expectation-maximization algorithm (SAEM) combined with a Markov Chain Monte Carlo procedure (Chan et al., 2011). This SAEM algorithm estimates for each patient the distribution of the fixed parameters. The fixed parameters were computed without any approximation of the model (no linearisation).

In this article, we considered NLMEMs for discrete data where the conditional probability for observation y_{ij} at sample $j = 1$ to n_i from patient i can be written as:

$$y_{ij} = f(t_{ij}, \psi_{i,j}) + g(t_{ij}, \psi_{i,j}) * \varepsilon_{i,j}, \varepsilon_{i,j} \sim N(0, 1)$$

where y represents the plasmatic or urinary concentration in TA estimated at t_j for a patient i , f represents the non-linear function of the model, $t_{i,j}$ represents the time of sampling, $\psi_{i,j}$ represents the set of PK parameters, g represents the residual error model and $\varepsilon_{i,j}$ represents the residual error.

The expression of the log of the population PK parameter for individual i is given by:

$\log(P_i) = \log(\theta_p) + \beta_1 * x_1 + \eta_i$, $\eta_i \sim N(0, \omega_p)$ where θ_p represents the fixed effect parameter in our population, β_1 represents the effect of covariate x_1 , η_i represents the between subject variability (BSV) term on parameter P for subject i , ω_p represents the variance of the interindividual error.

η_i is the realization of the random-variable η capturing the BSV. η is assumed normally distributed with variance ω_p^2 .

First, we built the base model for TA using the blood and the urinary concentrations. Secondly, we evaluated the potential influence of the

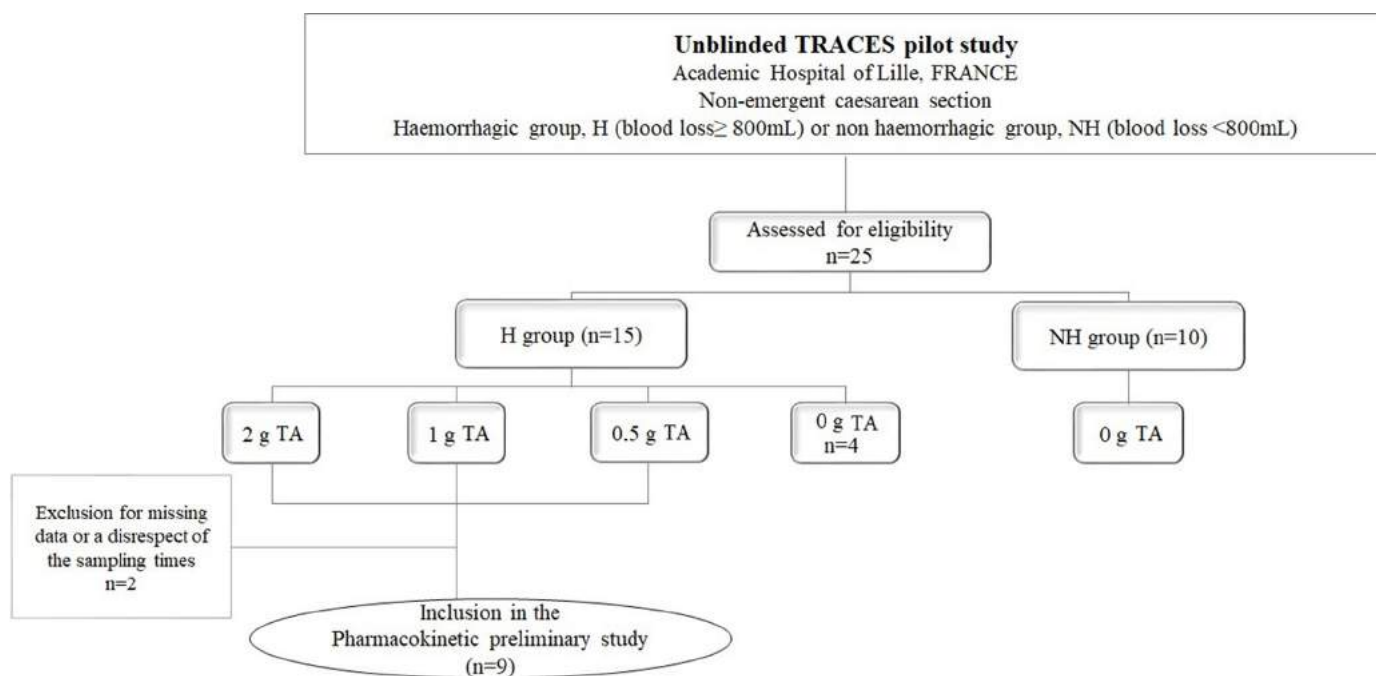


Fig. 1. Flow chart.

patients' characteristics on the TA kinetics.

Random effects of parameters were plotted against covariates to identify possible relationships between them. Covariate testing was assessed with a multiple sequential regression analysis. Only the covariates significantly correlated with at least one PK parameter with a risk of 5% were included in the final structural model for investigation. Parameters considered for covariate testing were the followings: dose, age, BW, IW, height, BMI, BSA, serum creatinine, urea, volume of intravenous fluids, Vs1, Clcr and GFR calculated using the different formulas described above. Concerning our choice of covariates, we considered anthropometric parameters, parameters measuring the renal function and coagulation parameters. In fact, many studies tested successfully anthropometric parameters as covariates of the volume of distribution of TA; renal parameters are well known to influence the elimination of drugs and were also integrated to our analysis; the Vs2 was not introduced as covariate for our model as we were looking for predictive parameters for the time course of TA concentration.

For base and covariate modelling, the PK parameters were assumed to follow a log-normal distribution. The constant, proportional, and combined error models were tested to assess the residual variability. The base and covariate models were selected according to the minimisation of the objective function value including the maximized log-likelihood ($-2LL$) and the corrected Bayesian information criterion (BICc) (Delattre et al., 2014; Schwarz, 1978), while ensuring that the condition index calculated from the Fisher Information Matrix is within the limits generally assumed (Gujarati, n.d.). We based our selection on the BICc which is penalized from the maximized log-likelihood by a term that depends on the number of fixed effect parameters and the sample size and which was adapted from the initial BIC for general mixed effects models. The model was accepted if the condition index was below 100. The validation of the models was assessed with (1) the precision of the parameter estimation expressed as the relative standard error (RSE, in%), the goodness of fit of each model according to diagnostic plots such as (2) the observed versus predicted concentration scatter plots, (3) the visual predictive check (VPC), and (4) the diagnostic plot for normalized prediction distribution error (NPDE) (Nguyen et al., 2017). The corrected VPC was used for this study as the doses were not the same for each patient (Bergstrand et al., 2011). The

validation of a non-linear mixed-effect model is under-pinned by the precision of the estimations obtained from the bootstrap mostly which must reach the required standards ($\leq 30\%$ for fixed effect parameters and $\leq 50\%$ for $\omega\theta$). As we worked on a parametric software, a Shapiro Wilk test ($\alpha = 5\%$) was computed to assess the normality of the η and $\epsilon_{i,j}$. The graphs were computed using Monolix 2019R1.

The RSE given by monolix are computed asymptotically from the inverse of the Fisher Information Matrix. However, only 9 subjects with 7 sampling times are considered in our study, which can lead to unprecised estimation of the uncertainty. In order to obtain a more accurate estimation of the uncertainty on the fixed effect parameters, a parametric bootstrap method was performed using R software (version 3.6.1) implemented with the Rsmlx package (version 2.0.2). A bootstrap consists in repeating random sampling with replacement of the original data to create a new data set of the same size as the original but with a different combination of subjects (and their data). This resampling was repeated 1000 times. For the interpretation of our data, we considered the relative standard error (%) of the fixed and random parameters obtained from the bootstrap rather than the ones estimated from the original dataset.

2.6. PK simulations

To characterize the influence of the dose-regimen and the chosen covariates on TA kinetics, we generated PK simulations on a fictive group of 1000 individuals parametrized with individual randomization using R software (version 3.6.1) implemented with the mlxR package (version 4.0).

2.7. Correlations

A spearman correlation test (R software) between the Vs2 and the predicted maximal concentration of TA (C_{max}), the area under the curve (AUC) from 0 to 360 min (measured using PKAnalix, version 2019R1), the TA dose received was tested.

3. Results

3.1. Patients and data collection

Nine patients were recruited in the PK preliminary study (Fig. 1). The patients' baseline and PPH characteristics are presented in Appendix B. The analysis included a total of 53 TA plasma concentration data.

3.2. Population PK

3.2.1. Base model

We tested seven two-compartment models and a single three-compartment model based on previous studies. In the two-compartment models, the first compartment represented the central compartment with an elimination called A and the second compartment represented the peripheral compartment with an elimination called B. The rationale to test a potential elimination from the second compartment comes from the possibility that it may represent the uterine haemorrhagic compartment. Thus, the elimination of TA in the haemorrhagic blood would be represented by an elimination from the second compartment. The tested models were distinguished by their A/B elimination couple (first order, non-linear, absent). The elimination A was assumed to be ever-present as TA concentrations were objective in the 6 h urine while there was no evidence that the elimination B of TA from the peripheral compartment existed. The results for the selection of the base model are summarized in Table 1.

The proportional error model was the most adequate for evaluating interpatient and residual variability. This model is written $y_1 = Cc + b_1 * Cc * \varepsilon$ with y_1 the predicted TA concentration in the blood, Cc the observed TA concentration in the blood and b_1 the fixed factor of the proportional residual error for the blood concentration. Observed data were best described with a two-compartment model with a double first-order elimination from the central compartment and no elimination from the second compartment (Fig. 2). The model n°7 is thus considered as the final base model in the remainder of this section.

This base model was parameterized using elimination clearance (Cl), the volume of central (V_1) and peripheral (V_2) compartments, diffusional clearance (Q), urinary excretion fraction (p_{urine}), according to the following equations:

$$\frac{dA_1}{dt} = -(k_{non\ urine} + k_{urine}) \times A_1 - k_{12} \times A_1 + k_{21} \times A_2$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12} \times A_1 - k_{21} \times A_2$$

$$\frac{dA_u}{dt} = k_{urine} \times A_1$$

Table 1

Selection criteria for the base model. Legend: BICc: corrected Bayesian Information Criterion, ND: undeterminable by the algorithm with 200 iterations.

Number of compartments	Elimination A	Elimination B	-2LL	BICc	Condition index
2	Non linear	.	515.04	554.92	12
2	Non linear	First-order	662.38	708.58	ND
2	Non linear	Non linear	626.31	685.15	ND
2	First-order	.	516.77	550.32	7.3
2	First-order	First-order	991.36	1031.24	ND
2	First-order	Non linear	678.86	725.06	ND
2	Double linear elimination	.	470.35	510.22	2.8
3	First-order	.	472.28	524.89	ND

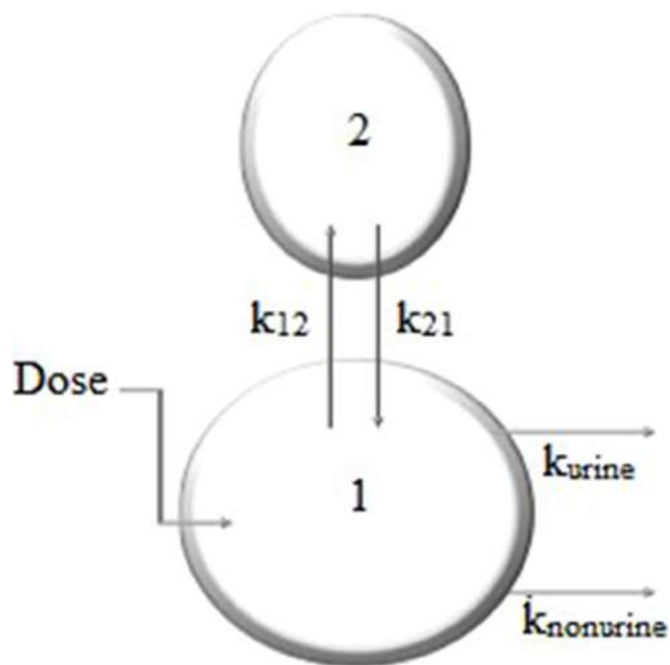


Fig. 2. Two-compartment model with a double linear elimination (model A).

$$k_{urine} = p_{urine} \times \frac{Cl}{V_1} k_{non\ urine} = (1 - p_{urine}) \times \frac{Cl}{V_1} ;$$

$$k_{12} = \frac{Q}{V_1} k_{21} = \frac{Q}{V_2}$$

In those equations A_1 represents the amount of TA in the central compartment, A_2 represents the amount of TA in the peripheral compartment, and A_u represents the amount of TA collected in the urines.

At that step, Cl was $0.171 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (or $10.36 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$) with $\text{RSE} = 10.9\%$, V_1 was 12.3 L ($\text{RSE} = 20.8\%$), and p_{urine} was 0.26 ($\text{RSE} = 13.7\%$). We calculated a population elimination rate ($k_{non\ urine} + k_{urine}$) of 0.84 h^{-1} (0.014 min^{-1}) and a population half-time of elimination of 0.82 h (49.87 min).

3.2.2. Covariate model

Results of covariate testing showed that dose ($r^2 = 0.84$, p -value = $4.6 \cdot 10^{-3}$), IW per dose ($r^2 = -0.95$, p -value = $8.8 \cdot 10^{-5}$), BW at the end of pregnancy per dose ($r^2 = -0.89$, p -value = $1.5 \cdot 10^{-3}$) and height per dose ($r^2 = -0.96$, p -value = $5.8 \cdot 10^{-5}$) significantly affected the apparent volume of distribution of TA. It was also found that height influenced the elimination clearance ($r^2 = -0.80$, p -value = $8.9 \cdot 10^{-3}$). No other covariates significantly influenced the PK parameters of TA with a risk of 5% bilateral. The significant covariates were included one by one in the base model.

According to the results (Table 2), the model with the lowest BICc was the one for which IWD was added as a covariate for the volume of distribution. This model was considered as the final covariate model (model B).

The fixed effect parameters identified for the model B are summarized in Table 3.

The precision of the estimations obtained from the bootstrap mostly reached the required standards ($\leq 30\%$ for fixed parameters and $\leq 50\%$ for ω_p) except for Q ($\text{RSE} \omega_Q = 88\%$) and V_1 ($\text{RSE} \omega_{V_1} = 69.7\%$). Diagnostic plots of the final model are presented in Fig. 3.

The proportion of outlier plasma and urinary concentration data individually predicted by the final covariate model were assessed respectively at 3.57% and 0%. Curves representing empirical percentiles were within the prediction intervals. NPDE plots were well distributed around the zero. The Shapiro Wilk test showed that their distribution

Table 2

Steps for pharmacokinetic model building. Legend : -2LL, maximized log-likelihood; BICc, corrected Bayesian information criterion; IWD, ideal weight per dose; HD, height per dose; BWD, bodyweight per dose; D, dose; H, height; κ , condition index, β , factor applicated to the covariate, η , between subject variability.

Model	Parametrization	-2LL	BICc	κ
(A) Base model n ⁷	Cl, V1, V2, Q, p _{urine}	470.35	510.22	2.8
(B): (A) + covariate effect	*log(V1) = log(θ_{V1}) + β x IWD + η_{V1}	449.50	491.57	21
	log(V1) = log(θ_{V1}) + β x TD + η_{V1}	450.20	492.27	23
	log(V1) = log(θ_{V1}) + β x PFD + η_{V1}	456.60	498.67	10
	log(V1) = log(θ_{V1}) + β x D + η_{V1}	457.15	499.23	110
	log(Cl) = log(θ_{Cl}) + β x T + η_{Cl}	462.30	504.38	504
	log(Cl) = log(θ_{Cl}) + log(T/160) ^{β} + η_{Cl}	462.35	504.42	3.1
(C): (B)* + covariate effect	log(Cl) = log(θ_{Cl}) + β x IWD + η_{Cl}	449.03	493.30	25
	log(V2) = log(θ_{V2}) + β x IWD + η_{V2}	449.23	493.50	79
	log(Q) = log(θ_Q) + β x IWD + η_Q	448.93	493.20	25
	log(p _{urine}) = log(θ_{purine}) + β x IWD + η_{purine}	449.12	493.39	31

was not significantly different from 0 ($F_c = 0.973$, p -value = 0.26, for blood concentrations; $F_c = 0.870$, p -value = 0.12 for the urinary concentrations). The normal distribution of the η values was not rejected by any statistics at the 95% confidence level ($F_c > 0.90$, $p > 0.41$).

When studying the time-course evolution of TA plasmatic concentrations in our study patients (Fig. 4), we observe a non-linear relation between the dose given and the C_{max} observed. In concordance with those observed concentrations, the results of the simulations performed also showed that the initial blood concentrations were higher when the dose given was 0.5 g than 1 g (Table 4). This revealed a non-linear relation between the C_{max} and the dose administered according to the simulated values (Table 4).

According to our model, the maximal blood concentration will be estimated with the following equation:

$$C_{max} = \frac{Dose}{V1_{pop} \cdot e^{\beta} \cdot \frac{IWD}{Dose}}$$

This equation illustrates the non-linear relation between C_{max} and the dose given. This non-linearity is explained by the positive asymptotic evolution of the volume of distribution of TA with the dose given.

Fig. 5 represents the observed concentrations of TA on the time with curves stratified according to the volume of additional blood loss. According to the correlation tests, results revealed the absence of correlation between the dose received and the additional blood volume ($Vs2$; $r^2 = 0.009$), a negative non-significant correlation between the predicted C_{max} and the $Vs2$ ($r^2 = -0.153$, p -value = 0.695), a positive non-significant correlation between the predicted AUC and the $Vs2$ ($r^2 = 0.509$, p -value = 0.162).

4. Discussion

Our results support that TA kinetics are best described with a two-

compartment model with a double linear elimination from the central compartment. The analyses showed that the ideal weight per dose (IWD) was the covariate which best explained interindividual variability when it was tied up to the volume of distribution.

This was the first study which estimated PK parameters of TA when used for the treatment of PPH.

The results supported by our study are consistent with the previous findings. Most studies described the two-compartment model with first-order elimination as being the most adequate PK model for i.v TA (Benoni et al., 1995; Dowd et al., 2002; Eriksson et al., 1974; Gertler et al., 2017; Grassin-Delyle et al., 2019; Grassin-Delyle et al., 2018; Grassin-Delyle et al., 2013a,b; Sharma et al., 2012; Wesley et al., 2015). A study proposed a three-compartment model with a third exponential curve starting 8 h after treatment (Pilbrant et al., 1981). As plasma samples weren't collected beyond 6 h after treatment for our study, our results remain consistent with this last study.

In comparison with these latter studies, TA clearance appears increased in our study (10.6 L/h versus 2.5–7.4 L/h) and the volume of distribution appears smaller (12.3 L versus 16.5 to 46.3 L), while it is general knowledge that this latter parameter are in most cases increased in pregnant women (Eriksson et al., 1974; Grassin-Delyle et al., 2019; Grassin-Delyle et al., 2018). The decrease in volume of distribution may be linked to the important loss of blood encountered during haemorrhagic caesarean section. Otherwise, if the assumption of consumption of TA turns out to be correct, the decrease in volume of distribution could be the consequence of the consumption of TA: the consumption of TA would cause the diminution of the free-TA concentration in the blood and therefore the decrease in the volume of distribution.

Two previous studies had completed their plasmatic dosages with urinary dosages in healthy volunteers in the past. These results supported that urinary excretion of TA was total in healthy volunteers

Table 3

Estimated population parameters for the final covariate model. The model was parameterized using elimination clearance (Cl), the volume of central (V1) and peripheral (V2) compartments, diffusional clearance (Q), urinary excretion fraction (p_{urine}). Legend : NA, non applicable; nboot = number of bootstrap samples performed, RSE, relative standard error; SD, standard deviation; b1, the fixed factor of the proportional residual error for the blood concentrations.

Parametrization	Covariate effect	Original dataset Estimated values (RSE,%)	Shrinkage (conditional distribution)%	Bootstrap nboot = 1000	
Population parameters				Median	RSE (%)
θ_{Cl} (L.min ⁻¹)	-	0.169 (11.0)	-2.76	0.171	11.1
θ_{V1} (L)	$e^{\beta V1} \times IWD$	29.5 (12.1)	-9.98	29.4	16.1
β_{V1}	-	-17.6 (12.7)	NA	-17.3	23.7
θ_Q (L.min ⁻¹)	-	0.506 (11.0)	16.8	0.532	13.0
θ_{V2} (L)	-	15.8 (17.1)	-10.2	15.7	17.1
θ_{purine}	-	0.258 (13.9)	-5.62	0.358	16.2
ω_{Cl} (%)	-	31.9 (26.3)	-	29.4	20.6
ω_{V1} (%)	-	8.89 (70.5)	-	6.4	69.7
ω_Q (%)	-	6.85 (151.0)	-	7.3	88.0
ω_{V2} (%)	-	44.6 (32.0)	-	40.4	30.1
ω_{p_urine} (%)	-	40.0 (27.5)	-	35.0	28.3
b1	NA	0.151 (13.6)	NA	0.148	15.8

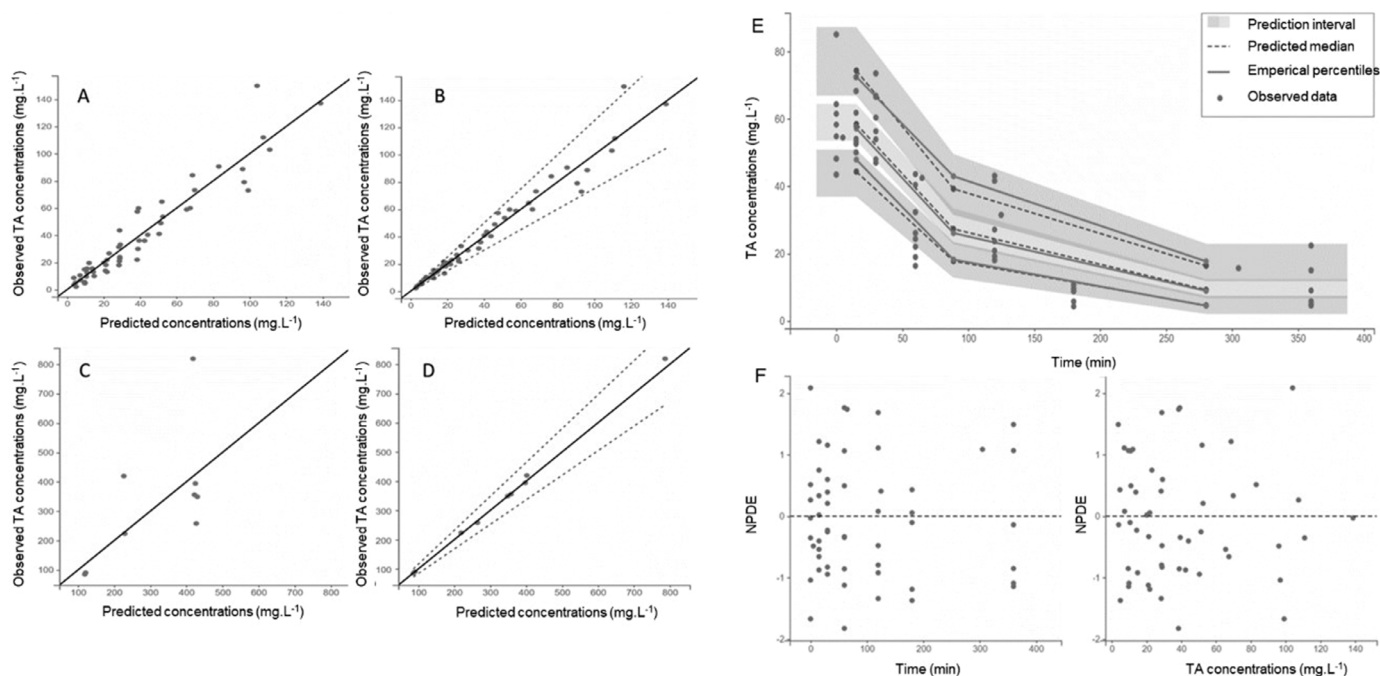


Fig. 3. Goodness-of-fit plots obtained from the final covariate model. Observed versus population (A) and individually (B) predicted tranexamic acid (TA) plasma concentrations. Observed versus population (C) and individually (D) predicted tranexamic acid (TA) urinary concentrations. Green dotted lines represent the limits of the 90% confidence interval. (E) Visual predictive check plot obtained from the final covariate model: it represents observed plasmatic concentrations in tranexamic acid (TA) versus time-based on 1 000 Monte Carlo Simulation. Shaded areas represent 90% prediction intervals around the 10th, 50th, and 90th percentiles. Observed data are represented by red dots. Predicted medians are represented by the green dotted lines. Empirical percentiles are represented by the yellow lines. (F) Normalized prediction distribution errors (NPDE) plotted versus time and tranexamic acid (TA) plasma concentrations. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

(Eriksson et al., 1974; Pilbrant et al., 1981). However, our results pointed out that a double first-order elimination was the most appropriate to describe TA kinetics when adjusted on the quantity of TA excreted in the urine. The hypothesis of a non-urinary excretion in PPH could be easily explained by the excretion of TA in the haemorrhagic blood flow. To date, no PK study including urinary dosages were conducted in trauma, cardiac surgery or PPH. However, there are gaps in the interpretation of our model. First, if the amount of TA not excreted in the urines, was excreted in the haemorrhagic blood flow, this would represent an important quantity of TA. Yet, small additional volumes were measured for some patients (342 +/- 313 mL). Besides, our results showed a negative correlation (non-significant) between C_{max} and the $Vs2$, and a positive correlation between AUC and the $Vs2$ which led us to consider the consumption of tranexamic acid as a hypothetical mechanism of elimination. This assumption would also explain the increase in clearance, that may be bound to important TA consumption. In fact, if we calculate the renal clearance of TA in our tiny sample, we obtain a value of 2.76 which is low but coherent with the one observed in some trauma patients (Grassin-Delyle et al., 2018). The half-time elimination estimated here is consistent with the one observed in previous studies (Eriksson et al., 1974; Grassin-Delyle et al., 2019; Grassin-Delyle et al., 2018). Special attention will have to be paid to the volume of distribution and the urinary clearance in the currently recruiting study.

The major mechanism of tranexamic acid relies on its binding to the t-PA-activated-plasminogen which blocks native fibrin lysin sites connection. We could assume that, following its binding on t-PA-activated-plasminogen, TA could remain trapped on it. The method of dosage permit to determine the total amount of TA in urinary and blood samples but may be not able to detect trapped TA. Interestingly, trapped TA could be related to fibrinolysis intensity which is highly variable from one patient to the other. Dosages in haemorrhagic blood were planned to be performed in the TRACES survey to confirm either

assumptions.

The multivariate regression analysis revealed a good correlation between the ratio IW/D and the apparent volume of distribution of TA. The main covariate that stood out from previous studies was BW (Dowd et al., 2002; Gertler et al., 2017; Grassin-Delyle et al., 2019; Grassin-Delyle et al., 2018; Grassin-Delyle et al., 2013a,b; Wesley et al., 2015). Our results didn't point out any correlation between BW and the volume of distribution of TA. However, they suggested a strong correlation between the volume of distribution and the dose and especially the variable IWD. With IWD as a covariate for the volume of distribution, the model had a 15.07-point lower corrected BIC value compared to the model with no covariate. As the strength of the evidence against the model with the higher BIC is very strong when the difference between to BIC values overtake 10 points, our results support that this covariate model provides a more precise estimation of TA kinetics than the base model. It sounded difficult to compare our estimated populational PK parameters obtained in context of immediate post-partum to other results as the previous PK studies were led in trauma (Grassin-Delyle et al., 2018) or in infant^{21,22,23}, children^{21,22,23}, neonates^{21,23}, adults²⁴⁻²⁶ in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass or in healthy volunteers (Benoni et al., 1995; Grassin-Delyle et al., 2019). As far as we know, the amount of TA administered hasn't been used as covariate for covariate testing in those studies. It seems plausible that the IW is better correlated with the volume of distribution than the BW is because of the influence of pregnancy on the BW. The fact that the volume of blood loss before inclusion ($Vs1$) was not significantly correlated with the volume of distribution of TA may due to the compensation of the loss by vascular filling.

The major limitation of our study is mainly tied up to the lack of data. The number of subjects included corresponds to what was planned in the published TRACES non-interventional pilot study protocol, with two patients excluded *a posteriori* for missing data or disrespect of sampling times. No control PK study was planned in the protocol as the

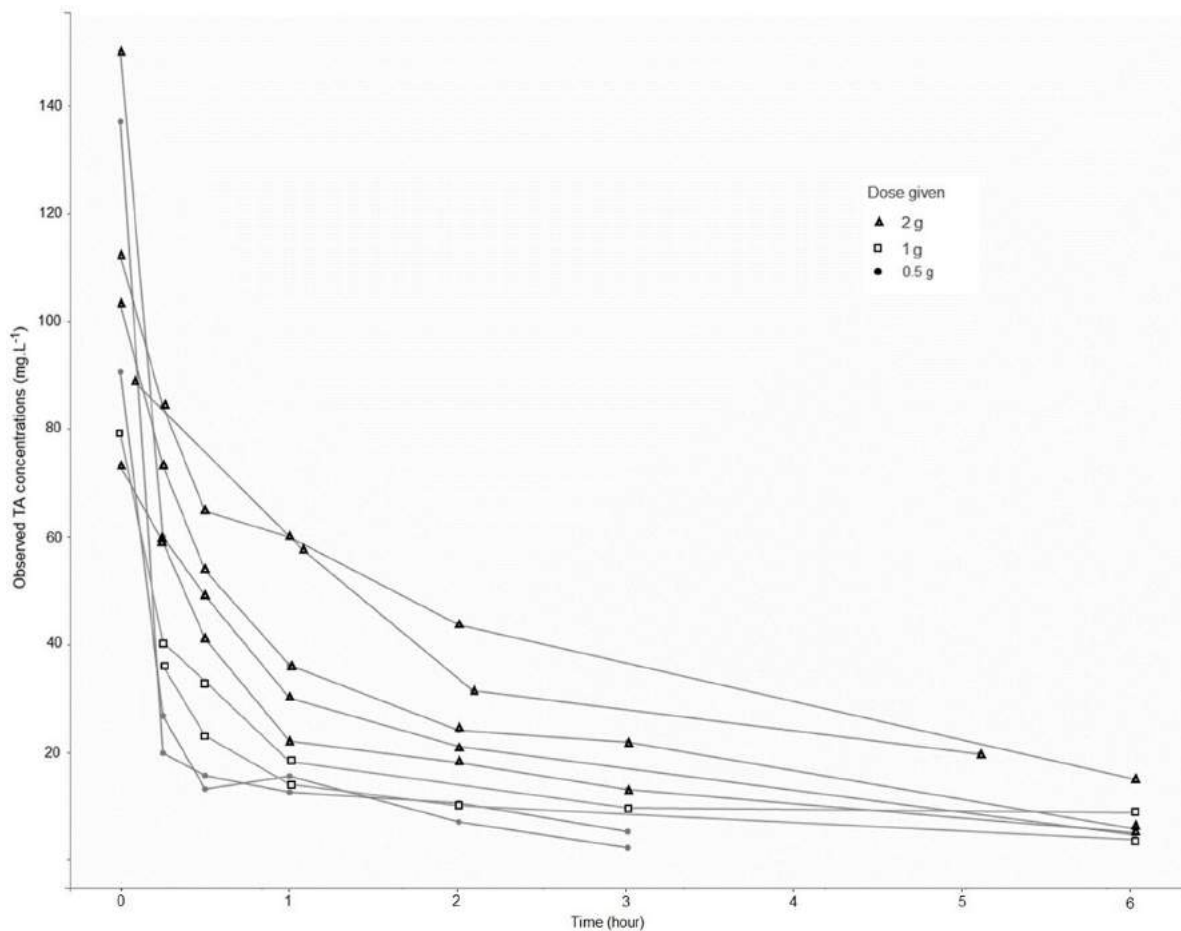


Fig. 4. a Time-course measurements of tranexamic acid plasma concentrations for the study patients. b Time-course measurements of tranexamic acid plasma concentrations plotted on a logarithmic scale for the study patients.

administration of tranexamic acid is not recommended in non-haemorrhagic pregnant women. The dose of 0.5, 1 g or 2 g was left to the practitioners' appreciation. Yet, that number is consistent since this is a pilot study. Our results revealed a wide inter variability in initial plasma concentration data adjusted on the dose (RSE = 69%) which is not explained by our model. Data provided by the TRACES study will be used to complete our model and investigate this variability.

Our model doesn't confer guidance for dose adjustment of TA as the targeted blood concentration remains uncertain. However, guidance in optimizing dose regimen is needed as far as TA used at high doses may lead to adverse effects (Couture et al., 2017; Hodgson et al., 2015). Several minimally effective blood concentrations of TA have yet been proposed in the literature, depending on the mechanism of action considered. It was found that 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of TA inhibited 80% of fibrinolysis when contacted with porcine tissues (Andersson et al., 1968). Otherwise, platelet-rich plasma incubated with 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of TA leads to a reduction by 50% plasmin-induced platelet activation, a study showed (Cortet et al., 2012). Finally, intrinsic generation of thrombin through activation of factor XII seemed to require concentrations of TA ranging from 126 to 252 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Stief, 2009).

20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of TA are basically assumed to be sufficient to inhibit the major part of fibrinolysis and this threshold has been already used to optimize TA dose regimen in clinical practise (Grassin-Delyle et al., 2018). The previous studies dealing with that topic were led in vitro. The relationship between blood TA concentration and blood loss has never been demonstrated. A recent article even showed that the TA concentrations maintained above 10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ weren't correlated with blood loss reduction (Lanoiselée et al., 2018). The 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ threshold

was reached for each patient and so for each dose tested in our study. Also, according to Fig. 4.a and 4.b, what differs most between the 3 different doses given is not the C_{max} reached but the half-time of elimination. In our tiny sample, we didn't observe any link between the time spent above the 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and the end of the additional bleeding (Fig. 5). There is currently no data establishing the threshold of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ as the efficient one to reduce additional blood loss and inhibit fibrinolysis all together. This is the aim and the great interest of TRACES trial, in the way to be analysed. Considering the gap between the populational volume of distribution estimated in our study and the one observed in healthy volunteers or trauma patients, we proceeded to a recalculation of what could be the efficacy concentration threshold. If we assume a median volume of distribution around 30 L for an efficacy concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the threshold quantity for a volume of distribution of 12.3 L would be 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ threshold was reached for each patient and so for each dose tested in our study. We did not observe any relation between the time spent above the 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and the end of the additional bleeding (Fig. 5).

Furthermore, the relation between the clinical efficacy of TA and the AUC has never been established to date. Comparing the AUC to the C_{max} as markers of efficacy of TA could be a first step for determining the best pharmacodynamic indicator of TA. As the correlation between the AUC and the $V_{\text{s}2}$ was shown to be higher than the one between C_{max} and $V_{\text{s}2}$ according to our results, the question of AUC as marker of efficacy needs to be investigate in future studies.

Additional blood volume was the only efficacy parameter collected according to the TRACES non-interventional pilot study protocol. The higher correlation between AUC and $V_{\text{s}2}$ than between C_{max} and $V_{\text{s}2}$

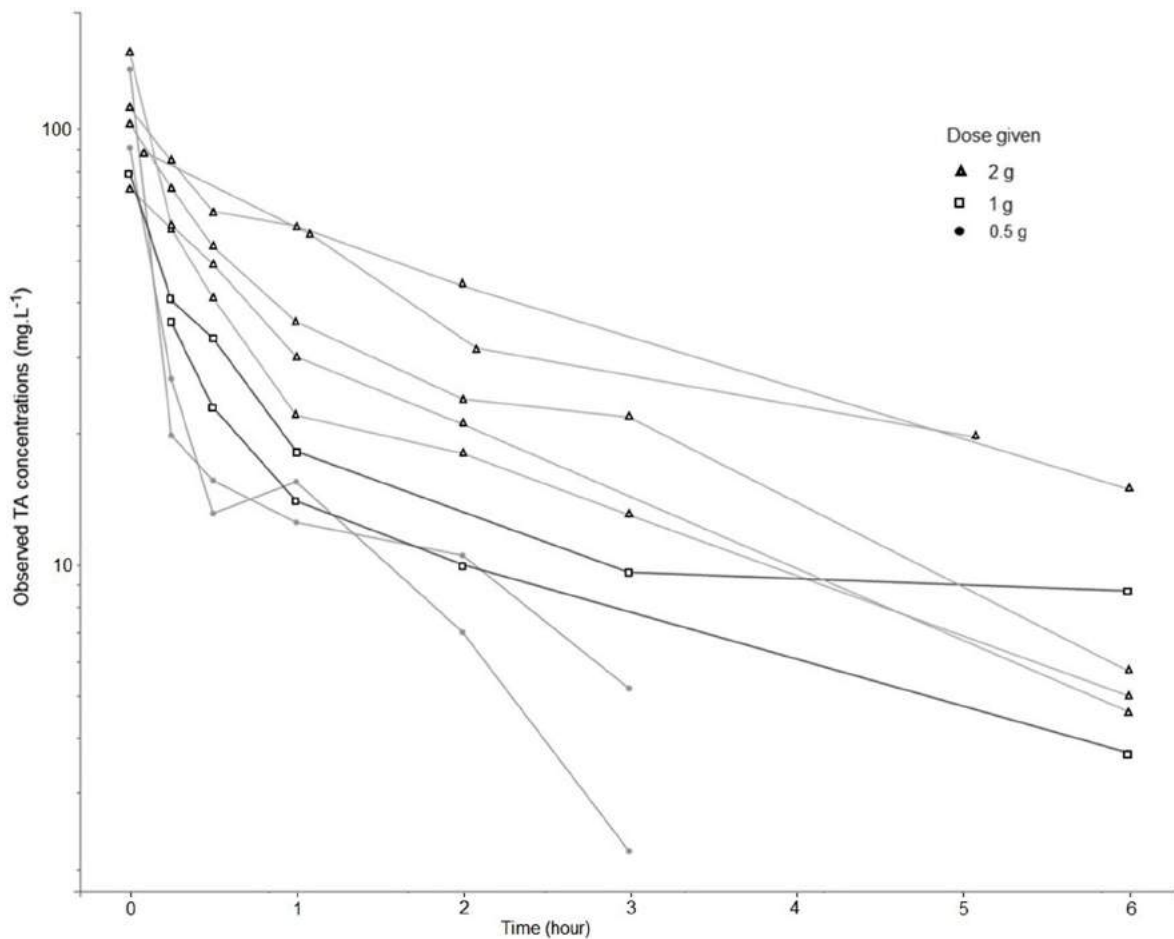


Fig. 4. (continued)

Table 4

Maximal concentrations (Cmax) and area under the curve from 0 to 360 min (AUC) according to the simulation with individual randomization given by the final model for 1000 individuals receiving a single intravenous bolus doses of tranexamic acid (TA). Legend: IW, individual weight; Q1, first interquartile; Q3, third interquartile.

Estimated values	0.5 g	1 g	2 g	4 g
Patient's height of 1.5 m corresponding to an IW of 43.3 kg				
AUC (mg.L.min ⁻¹)	2686	5015	9464	18,640
(median)	[2314 ;	[4357 ; 5901]	[8218 ;	[15,815 ; 20,908]
[Q1 ; Q3]	3199]		10,606]	
Cmax (mg.L ⁻¹)	76	72	101	166
(median)	[67 ;	[66 ; 81]	[91 ;	[150 ; 180]
[Q1 ; Q3]	85]		115]	
Patient's height of 1.6 m corresponding to an IW of 52.4 kg				
AUC (mg.L.min ⁻¹)	2786	5242	9852	18,666
(median)	[2391 ;	[4465 ; 7402]	[8428 ; 11,484]	[15,991 ;
[Q1 ; Q3]	3316]		20,879]	
Cmax (mg.L ⁻¹)	108	86 [77 ; 96]	107	171 [149 ;
(median)	[94 ;		[94 ; 121]	190]
[Q1 ; Q3]	122]			
Patient's height of 1.7 m corresponding to an IW of 61.2 kg				
AUC (mg.L.min ⁻¹)	3087	5396	10,090	18,920
(median)	[2650 ;	[4767 ; 6389]	[8656 ; 11,177]	[16,349 ; 21,385]
[Q1 ; Q3]	3573]			
Cmax (mg.L ⁻¹)	141	98	117	181
(median)	[126 ;	[86 ; 111]	[102 ; 132]	[163 ; 197]
[Q1 ; Q3]	161]			

forces us towards the assumption that the efficacy of TA is time dependent.

5. Conclusion

In summary, the population pharmacokinetic model of TA in haemorrhagic caesarean section was successfully established in our tiny sample of patients. The results of this preliminary TRACES pharmacokinetic study suggested that elimination of TA is partially non urinary in contrast with healthy patients. This raised the question of the secondary elimination of TA that we assumed to be either an haemorrhagic elimination or a TA antifibrinolytic trapping. On-going TRACES trial is expected to corroborate either assumptions.

Compliance with ethical standards

Ethics approval

TRACES trial obtained approval from the competent national authorities (ANSM 201500249926) and the Ethics Committee (CPP 15/50 020216) before beginning the study, in accordance with article L1121-4 of the Public Healthcare Code. This trial has been declared on the clinical trials registration on 13 of June 2016 under the number CT 02797119. Registration will be performed in accordance with decree dated November 14, 2006 about gathering data in the national register of individuals participating in biomedical research.

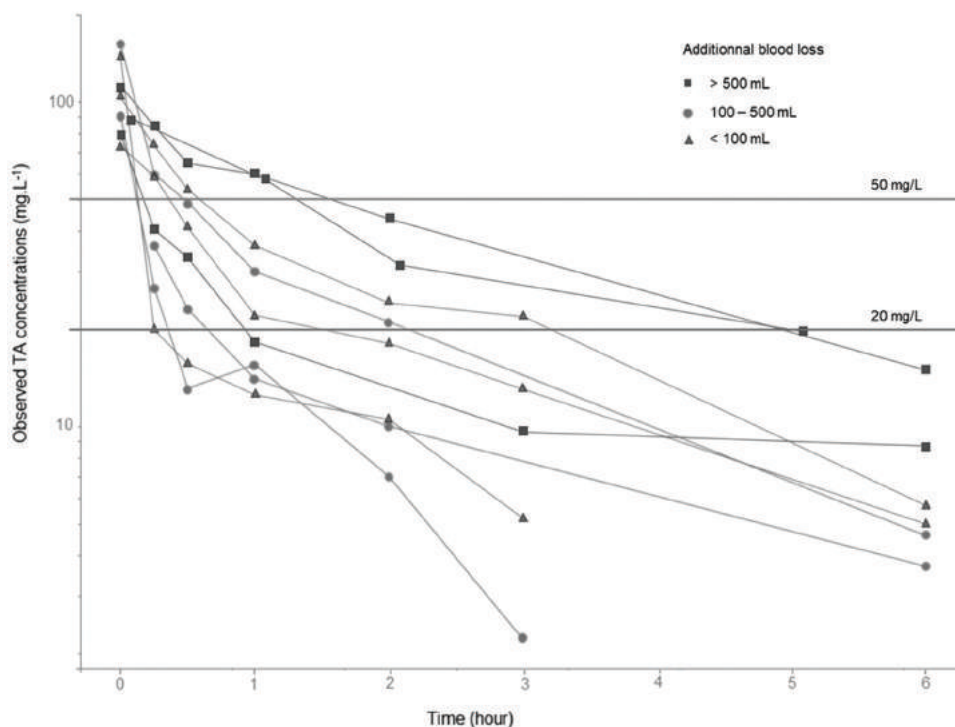


Fig. 5. Time-course measurements of tranexamic acid plasma concentrations stratified according to the additional blood loss measurement and plotted on a logarithmic scale for the study patients.

Consent for publication

Authors and sponsors have given their consent and defined the publication rules.

Availability of supporting data

Supporting data are available.

Funding

The TRACES clinical and biological trial is funded by 2014 exclusively public grants: one part pending ministry of Health: National PHRC (Hospital clinical research programme) N°14-0032 and the other part aiming pharmacobiological analysis and model by national agency for drugs security: ANSM AAP-003.

Author statement

S.Gilliot contributed to formal analysis, methodology, software, writing, review and editing of the final version. AS Ducloy-Bouthors contributed to conceptualization, funding acquisition, investigation, project administration, validation of the data, writing and revising the final version of the present manuscript submitted for publication. Benjamin Hennart contributed to conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, validation, and revision the final version of the present manuscript submitted for publication. F Longeville contributed to methodology, formal analysis and revision. M Jeanne and G Lebuffe contributed to formal analysis and validation. P Odou contributed to methodology, formal analysis, validation and revision of the final version of the present manuscript submitted for publication.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interest.

Acknowledgements

Special acknowledgements should be provided to Mrs Christine Nobecourt, TRACES research midwife who contributed to the study conception, elaboration of the samples' distribution channels and elaboration of the e-CRF, to Mrs Florence Duflot, who elaborated the e-CRF and to Mrs Sambou who contributes to the quality control of the protocol.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejps.2020.105486](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105486).

References

- Andersson, L., Nilsson, I.M., Colleen, S., Granstrand, B., Melander, B., 1968. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 146, 642–658.
- Benoni, G., Björkman, S., Fredin, H., 1995. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin. Drug Investig.* 10, 280–287. <https://doi.org/10.2165/00044011-199510050-00005>.
- Bergstrand, M., Hooker, A.C., Wallin, J.E., Karlsson, M.O., 2011. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 13, 143–151. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z>.
- Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., Baptiste, A.-S., Saidi, I., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen, S., 2018. Therapeutic and pharmacobiological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRANexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 19, 148. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2420-7>.
- Chan, P.L.S., Jacqmin, P., Lavielle, M., McFadyen, L., Weatherley, B., 2011. The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 38, 41–61. <https://doi.org/10.1007/s10928-010-9175-z>.
- Chiou, W.L., Hsu, F.H., 1975. A new simple and rapid method to monitor the renal function based on pharmacokinetic consideration of endogeneous creatinine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 10, 315–330.
- Cortet, M., Deneux-Tharoux, C., Dupont, C., Colin, C., Rudigoz, R.-C., Bouvier-Colle, M.-H., Huissoud, C., 2012. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br. J. Anaesth.* 108, 984–989. <https://doi.org/10.1093/bja/aes096>.

- Couture, P., Lebon, J.-S., Laliberté, É., Desjardins, G., Chamberland, M.-È., Ayoub, C., Rochon, A., Cogan, J., Denault, A., Deschamps, A., 2017. Low-dose versus high-dose tranexamic acid reduces the risk of nonischemic seizures after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 31, 1611–1617. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.04.026>.
- CRASH-2 trial collaborators, 2010. 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* 376, 23–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5).
- Delattre, M., Lavielle, M., Poursat, M.-A., 2014. A note on BIC in mixed-effects models. *Electron. J. Stat.* 8, 456–475. <https://doi.org/10.1214/14-EJS890>.
- Dowd, N.P., Karski, J.M., Cheng, D.C., Carroll, J.A., Lin, Y., James, R.L., Butterworth, J., 2002. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 97, 390–399.
- Dubois, D., Dubois, E.F., 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 863, 303–313 2520314.
- Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre, E., Saidi, I., Baptiste, A.-S., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen, S., Hennart, B., 2018. TRANexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2421-6>.
- Ducloy-Bouthors, A.-S., 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., 2011. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit. Care* 15, R117. <https://doi.org/10.1186/cc10143>.
- Eriksson, O., Kjellman, H., Pilbrant, Å., Schannong, M., 1974. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7, 375–380. <https://doi.org/10.1007/BF00558210>.
- Gertler, R., Gruber, M., Grassin-Delyle, S., Urien, S., Martin, K., Tassani-Prell, P., Braun, S., Burg, S., Wiesner, G., 2017. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 1745–1757. <https://doi.org/10.1111/bcp.13274>.
- Grassin-Delyle, Stanislas, Couturier, R., Abe, E., Alvarez, J.C., Devillier, P., Urien, S., 2013a. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 118, 853–862. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318283c83a>.
- Grassin-Delyle, S., Semeraro, M., Foissac, F., Bouazza, N., Shakur-Still, H., Roberts, I., Treluyer, J.-M., Urien, S., 2019. Tranexamic acid through intravenous, intramuscular and oral routes: an individual participant data meta-analysis of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1111/fcp.12474>.
- Grassin-Delyle, S., Theusinger, O.M., Albrecht, R., Mueller, S., Spahn, D.R., Urien, S., Stein, P., 2018. Optimisation of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia* 73, 719–729. <https://doi.org/10.1111/anae.14184>.
- Grassin-Delyle, S., Tremey, B., Abe, E., Fischler, M., Alvarez, J.C., Devillier, P., Urien, S., 2013b. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.* 111, 916–924. <https://doi.org/10.1093/bja/aet255>.
- Gujarati, D.N., n.d. *Econométrie*, Editions de Boeck (4ème édition). ed.
- Hodgson, S., Larvin, J.T., Dearman, C., 2015. What dose of tranexamic acid is most effective and safe for adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 21, 384–388. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv134>.
- Jelliffe, R.W., Jelliffe, S.M., 1972. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight. *Math. Biosci.* 14, 17–24. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(72\)90003-X](https://doi.org/10.1016/0025-5564(72)90003-X).
- Lanoisélé, J., Zufferey, P.J., Ollier, E., Hodin, S., Delavenne, X., for the PeriOpeRative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) study investigators, 2018. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study: tranexamic acid exposure and blood loss in hip arthroplasty. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 310–319. <https://doi.org/10.1111/bcp.13460>.
- Nguyen, T.H.T., Moukassassi, M.-S., Holford, N., Al-Huniti, N., Freedman, I., Hooker, A.C., John, J., Karlsson, M.O., Mould, D.R., Ruixo, J.J.P., Plan, E.L., Savic, R., Hasselt, J.G.C.van, Weber, B., Zhou, C., Comets, E., Jené, F., 2017. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: metrics and Graphics. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 6, 87–109. <https://doi.org/10.1002/psp4.12161>.
- Pilbrant, Å., Schannong, M., Vessman, J., 1981. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20, 65–72. <https://doi.org/10.1007/BF00554669>.
- Robinson, J.D., Lupkiewicz, S.M., Palenik, L., Lopez, L.M., Ariet, M., 1983. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am. J. Hosp. Pharm.* 40, 1016–1019.
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A.-B., Daniels, J., Gülmezoglu, A.M., Temmerman, M., Alkema, L., 2014. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2, e323–e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
- Schwarz, G., 1978. Estimating the dimension of a model. *Ann. Stat.* 6, 461–464. <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>.
- Shakur, H., Roberts, I., Fawole, B., Chaudhri, R., El-Sheikh, M., Akintan, A., Qureshi, Z., Kidanto, H., Vwalika, B., Abdulkadir, A., Etuk, S., Noor, S., Asonganyi, E., Alfirevic, Z., Beaumont, D., Ronsmans, C., Arulkumaran, S., Grant, A., Afsana, K., Gülmezoglu, M., Hunt, B., Olayemi, O., Roberts, I., Chalmers, I., Lumbiganon, P., Piaggio, G., Brady, T., Shakur, H., Roberts, I., Alfirevic, Z., Elbourne, D., Gülmezoglu, M., Ronsmans, C., Balogun, E., Pepple, T., Prowse, D., Quashi, N., Barneston, L., Barrow, C., Beaumont, D., Cook, L., Frimley, L., Gilbert, D., Gilliam, C., Jackson, R., Kawahara, T., Miah, H., Kostrov, S., Ramos, M., Roberts, I., Shakur, H., Edwards, P., Godec, T., Huque, S., Fawole, B., Okunade, O., Adetayo, O., Chaudhri, R., Kayani, A., Javaid, K., Fawole, B., Chaudhri, R., Biryabarema, Christine, Qureshi, Z., Tchounzou, R., El-Sheikh, M., Kidanto, H., Regmi, M., Vwalika, B., Dallaku, K., Sahani, M., Akhter, S., Abdulkadir, A., Meda, N., Dah, A.K., Akintan, A., Odekunle, O., Monehin, O., Ojo, A., Akinbinu, G., Offiah, I., Etuk, S., Akpan, U., Udofia, U., Okon, U., Omoronyia, E., James, O., Olayemi, O., Bello, N., Adeyemi, Blessed, Aimakhu, C., Akinsanya, O., Adeleye, B., Adeyemi, O., Oluwatosin, K., Aboyeji, A., Adeniran, A., Adewale, A., Olaomo, N., Omo-Aghoja, L., Okpako, E., Oyeye, L., Alu, F., Ogudu, J., Ladan, E., Habib, I., Okusanya, B., Onafowokan, O., Isah, D., Aye, A., Okogbo, F., Agiere, E., Ogbiti, M., Onile, T., Salau, O., Amode, Y., Shoretire, K., Owodunni, A., Oigunde, K., Ayinde, A., Alao, M., Awonuga, O., Awolaja, B., Adegbola, O., Habeebu-Adeyemi, F., Okunowo, A., Idris, H., Okike, O., Madueke, N., Mutiher, J., Joseph, N., Adebudo, B., Fasanu, A., Akintunde, O., Abidoye, O., Opreh, O., Udunwa, S., Dibia, G., Bazuaye, S., Ifemeje, A., Umoyiyo, A., Inyang-Etoh, E., Yusuf, S., Olayinka, K., Adeyemi, Babalola, Ajenifuja, O., Ibrahim, U., Adamu, Y.B., Akinola, O., Adekola-Oni, G., Kua, P., Iheagwam, R., Idrisa, A., Geidam, A., Jogo, A., Agulebe, J., Ikechebelu, J., Udegbumam, O., Awoleke, J., Adelekan, O., Sulayman, H., Ameh, N., Onaolapo, N., Adelodun, A., Golit, W., Audu, D., Adeniji, A., Oyelade, F., Dattijo, L., Henry, P., Adeyemi, Babalola, Loto, O., Umeora, O., Onwe, A., Nzeribe, E., Okorokukwu, B., Adeniyi, A., Gbejgebe, E., Ikpen, A., Nwosu, I., Sambu, A., Ladipo, O., Abubakar, S., Okike, O.N., Nduka, E.C., Ezenkwele, E.P., Onwusulu, D., Irinyenikan, T.A., Singh, S., Bariweni, A., Galadanci, H., Achara, P., Osayande, O., Gana, M., Chaudhri, R., Jabeen, K., Mobeen, A., Mufti, S., Zafar, M., Noor, S., Ahmad, B., Munawar, M., Gul, J., Usman, N., Shaheen, F., Tariq, M., Sadiq, N., Batool, R., Ali, H.S., Jaffer, M., Baloch, A., Mukhtiar, N., Ashraf, T., Asmat, R., Khudaidad, S., Taj, G., Qazi, R., Dars, S., Sardar, F., Ashfaq, S., Majeed, S., Jabeen, S., Karim, R., Burki, F., Bukhari, S.R., Gul, F., Jabeen, M., Sherin, A., Ain, Q., Rao, S., Shaheen, U., Manzoor, Samina, Masood, S., Rizvi, S., Ali, Anita, Sajid, A., Iftikhar, A., Batool, S., Dar, L., Sohail, S., Rasul, S., Humayun, S., Sultana, R., Manzoor, Sofia, Mazhar, S., Batool, A., Nazir, A., Tasmin, N., Masood, H., Khero, R., Surhio, N., Aleem, S., Israr, N., Javed, S., Bashir, L., Iqbal, Samina, Aleem, F., Sohail, R., Iqbal, Saima, Dojki, S., Bano, A., Saba, N., Hafeez, M., Akram, N., Israr, N., Shaheen, R., Hashmi, H., Arshad, S., Hussain, R., Khan, S., Shaheen, N., Khalil, S., Sachdev, P., Arain, G., Zarreen, A., Saeed, S., Hanif, S., Tariq, N., Jamil, M., Chaudhry, S., Rajani, H., Wasim, T., Aslam, S., Mustafa, N., Qudusi, H., Karim, S., Sultana, S., Harim, M., Chohan, M., Salman, N., Waqar, F., Sadiq, S., Kahloon, L., Manzoor, Shehla, Amin, S., Akram, U., Ikram, A., Kausar, S., Batool, T., Naila, B., Kyani, T., Biryabarema, Christine, Bulime, R., Akello, R., Lwasa, B.N., Ayikoru, J., Namulwasira, C., Komagum, P., Rebecca, I., Annet, N., Nuulu, N., Nionzima, E., Bwoty, R., Nankya, M., Babirye, S., Ngongi, J., Sanchez, C., Innocent, N., Anita, K., Jackson, A., Ndagire, E., Nanyongo, C., Drametu, D., Meregurwa, G., Bany, F., Atim, R., Byaruhanga, E., Felix, L., Iman, H., Oyiengo, V., Waigi, P., Wangui, R., Nassir, F., Soita, M., Msengeti, R., Zubier, Z., Mabeya, H., Wanjila, A., Mwangi, H., Liyayi, B., Muthoka, E., Osofi, A., Otara, A., Ongwa, V., Qureshi, Z., Wanjohi, V., Musila, B., Wekesa, K., Bosire, A.N., Asonganyi, E., Ntem, A., Njoché, A., Ashu, A., Simo, A., Tchounzou, R., Keka, D., Bruno, K., Nduoya, A., Saadio, M., Tchana, M., Gwan, O., Assomo, P., Mutu, V., Eric, N., Fomane, P., Nsem, P., Foudedjio, J., Fouellfack, Y., Tebeu, P.M., Nko'ayissi, G., Mbong, E.N., Nabag, V., Desougi, R., Mustafa, H., Eltaib, H., Umbeli, T., Elfadd, K., Ibrahim, M., Mohammed, A., Ali, Awadia, Abdelrahim, S., Musa, M., Awadalla, K., Ahmed, S., Bushra, M., Babiker, O., Abdullahi, H., Ahmed, M., Safa, E., Almardi, H., Rayis, D., Abdelgabar, S. A., Alfirevic, Z., Houghton, G., Sharpe, A., Thornton, G., Grace, N., Smith, C., Hinshaw, K., Edmundson, D., Ayuk, P., Bates, A., Bugg, G., Wilkins, J., Tower, C., Allibone, A., Oteng-Ntim, E., Kidanto, H., Kazumari, A., Danford, A., Ngarina, M., Abeid, M., Mayumba, K., Zacharia, M., Mtove, G., Madame, L., Massinde, A., Mwambe, B., Onesmo, R., Ganyaka, S.K., Regmi, M., Gupta, S., Bhatt, R., Agrawal, A., Pradhan, P., Dhakal, N., Yadav, P., Karki, G., Shrestha, B.R., Vwalika, B., Lubeya, M., Mumba, J., Silwimba, W., Hansingo, I., Bopili, N., Makukula, Z., Kawimbe, J., Lubeya, M.K., Mtambo, W., Ng'ambi, M., Dallaku, K., Cenameri, S., Tasha, I., Kruija, A., Brahimaj, B., Tola, A., Kaza, L., Sahani, M., Tshombe, D., Buligho, E., Paluku-Hamuli, R., Kacha, C., Faida, K., Musau, B., Kalyana, H., Simisi, P., Mulyumba, S., Jason, N.K., Lubamba, J.R., Misumba, W., Islam, F., Begum, N., Akhter, S., Chowdhury, F., Begum, R., Basher, F., Nargis, N., Khouldun, A., Jesmin, S., Paul, S., Segni, H., Ayana, G., Haleke, W., Abdulkadir, A., Hussien, H., Geremew, F., Bambara, M., Somé, A., Ly, A., Pabakba, R., Fletcher, H., Samuels, M., Opare-Addo, H., Larsen-Reindorf, R., Nyarko-Jectey, K., Mola, G., Wai, M., Rahman, M.E., Basta, W., Khamis, H., Escobar, M.F., Vallecilla, L., Faye, G.E., 2017. 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* 389, 2105–2116. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4).
- Sharma, V., Fan, J., Jerath, A., Pang, K.S., Bojko, B., Pawliszyn, J., Karski, J.M., Yau, T., McCluskey, S., Wasowicz, M., 2012. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass*: pharmacokinetics of tranexamic acid in cardiac surgery. *Anaesthesia* 67, 1242–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07266.x>.
- Soslau, G., Horrow, J., Brodsky, I., 1991. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am. J. Hematol.* 38, 113–119.
- Stief, T., 2012. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. Tranexamic acid might stop severe bleeding by intrinsic generation of thrombin. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5839>.
- Stief, T., 2009. *Tranexamic Acid Triggers Thrombin Generation*. Hemostasis Laboratory, pp. 73–82.
- Vogel, J.P., Oladapo, O.T., Dowsell, T., Gülmezoglu, A.M., 2018. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob. Health* 6, e18–e19. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30428-X).
- Wesley, M.C., Pereira, L.M., Scharp, L.A., Emani, S.M., McGowan, F.X., DiNardo, J.A., 2015. Pharmacokinetics of Tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* 122, 746–758. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000570>.

Primary hyperfibrinolysis in Amniotic Fluid Embolism: an illustrated case-report

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors^{1,2}, Max Gonzalez Estevez¹, Lydie Martel¹, Marjorie Brottier¹, Emmanuelle Jeanpierre³, Roxanne Gibert⁴, Sixtine Gilliot^{2,5}, Pascal Odou^{2,5}, Gilles Lebuffe^{2,6}.

Affiliations :

¹ Obstetric Anesthesia and Intensive care unit, Jeanne de Flandre Women Hospital, Academic hospital, Fr.59037 Lille

² Univ. Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

³ Hemostasis Unit, Biology and Pathology center, academic Hospital, Lille Fr.59037

⁴ Obstetrics and gynecology unit Jeanne de Flandre Women Hospital, Academic hospital, Fr.59037 Lille France

⁵ Central Pharmacy, academic hospital, FR.59037 Lille

⁶ Anesthesia Intensive care unit, Academic hospital, Fr.59037 Lille

Corresponding author: Anne-Sophie Ducloy-Bouthors (anne-sophie.bouthors@chru-lille.fr)

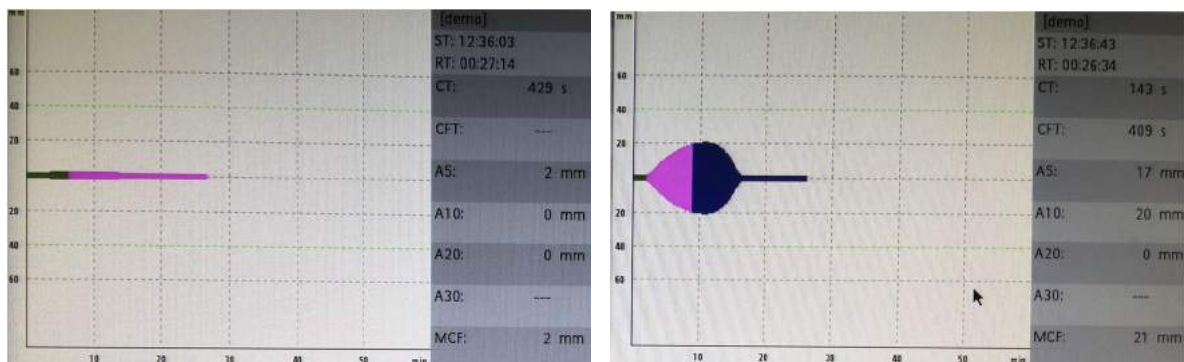
Abstract:

A 32-year-old second-parous woman was admitted in a tertiary care obstetric unit for an elective cesarean section for anterior praevia insertion of the placenta under combined spinal-epidural anesthesia. Arterial pressure was maintained by a prophylactic norepinephrine tartrate infusion, and cardiac output was measured with Niccomo® (Imedex®, France) impedance cardiography monitor. Two minutes after hysterotomy, the patient suddenly complained about blurred vision and fell unconscious, with significant hypotension and low cardiac output. After repeated norepinephrine boluses, neurologic and hemodynamic state was quickly restored.

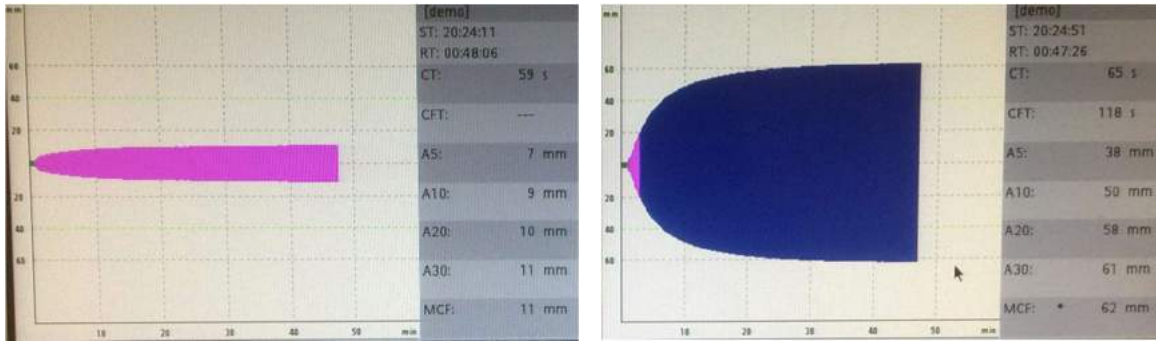
Despite estimated blood loss was only 200mL, amniotic fluid embolism (AFE) was suspected, and viscoelastic test ROTEM® (Werfen®, Germany) was performed. A major fibrinolytic profile and a flat amplitude on FIBTEM were observed. Simultaneous standard Lab tests confirmed the coagulopathy without anemia or thrombopenia.

Intravenous sulprostone was initiated, and intrauterine tamponade balloon was inserted. Point-of-care thromboelastometry resulted in a total administration of 2g tranexamic acid, 9g fibrinogen concentrate and 5 fresh frozen plasma units. In recovery room, norepinephrine infusion was stopped, and total EBL was limited to 1580mL. ROTEM fibrinolytic profile disappeared, and Lab coagulation parameters and FIBTEM amplitude were almost restored. Postpartum recovery was uneventful, and both mother and child were discharged from hospital in healthy conditions.

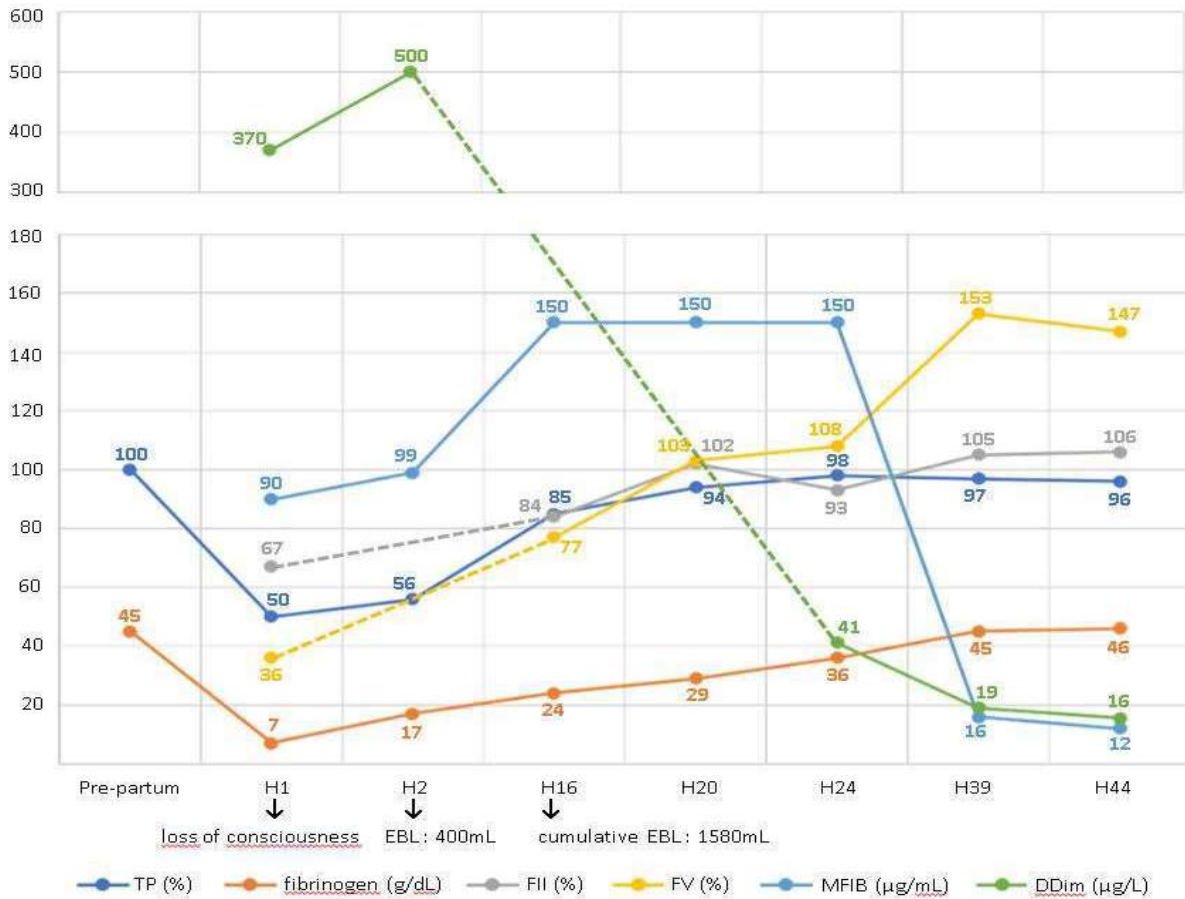
This case report highlights uncommon early hyperfibrinolysis and massive consumption of fibrinogen in AFE before significant bleeding occurred. Aggressive goal-directed management guided by viscoelastic tests, with adapted doses of tranexamic acid and fibrinogen concentrate were able to limit massive life-threatening postpartum hemorrhage.



First ROTEM: flat FIBTEM amplitude and major fibrinolytic profile



ROTEM after goal-directed management of coagulopathy:
almost restored FIBTEM amplitude and correction of fibrinolytic profile



Haemostasis parameters profile during and after cesarean section
(EBL: Estimated blood loss)

Thrombosis Update

Antifibrinolytic agents for the prevention of postpartum hemorrhage

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Antifibrinolytic agents for the prevention of postpartum hemorrhage
Short Title:	Prophylactic tranexamic acid in obstetrics
Article Type:	VSI:WHITH Special Issue
Section/Category:	
Keywords:	Tranexamic acid; postpartum hemorrhage; fibrinolysis; prevention
Corresponding Author:	Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, MD Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille: Centre Hospitalier Universitaire de Lille FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille: Centre Hospitalier Universitaire de Lille
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, MD Sixtine Gilliot David Faraoni, MD PHD Loic Sentilhes
Order of Authors Secondary Information:	
Suggested Reviewers:	Agnes Rigouzzo, MD head of department, Trousseau Hospital: Hopital Trousseau agnes.rigouzzo@aphp.fr A great specialist in obstetric anesthesia Cyril Huissoud, MD,PHD head of department, Hospital Croix-Rousse: Hopital de la Croix-Rousse cyril.huissoud@chu-lyon.fr As obstetrician, and a great specialist of VET to monitor PPH induced coagulopathy Frédéric Mercier, MD PHD Head of department, Hospital Antoine-Beclere: Hopital Antoine-Beclere frederic.mercier@aphp.fr Frederic conducted the French guidelines for PPH management and prevention. Dominique Chassard, MD PHD Head of department, Hôpital Femme Mère Enfant: Hopital Femme Mere Enfant dominique.chassard@chu-lyon.fr a specilist of maternal mortality Pierre-Yves Dewandre, MD PHD Head of department, Liege University: Universite de Liege pydewandre@chu.ulg.ac.be a specialist of resuscitation for PPH and abnormal placentation
Opposed Reviewers:	

Title:

Antifibrinolytic agents for the prevention of postpartum hemorrhage

Authors:

Anne-Sophie Bouthors¹⁻², Sixtine Gilliot¹⁻², David Faraoni³, Loic Sentilhes⁴.

Affiliations:

1. Anesthesia Intensive care unit, Jeanne de Flandre Women Hospital, Academic hospital, 59037 Lille France
2. Univ. Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France
3. Arthur S. Keats Division of Pediatric Cardiovascular Anesthesia, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA
4. Academic Hospital, Bordeaux France

Corresponding author: Anne-Sophie Bouthors, Anesthesia Intensive care unit, Jeanne de Flandre Women Hospital, Academic hospital, 2 avenue Oscar lambret, 59037 Lille France

Key words: Tranexamic acid, postpartum hemorrhage, fibrinolysis, prevention

Title:**Antifibrinolytic agents for the prevention of postpartum hemorrhage****Abstract:** 71/150

Acute obstetric coagulopathy secondary to postpartum hemorrhage (PPH) is associated with poor outcome. There is evidence that Tranexamic Acid (TA), an antifibrinolytic drug, is an efficient tool of patient blood management in association with uterotonics to reduce mortality due to postpartum hemorrhage (PPH). Recent trials investigated its preventive administration before PPH. This review summarizes their major results and introduces the ongoing debate on a systematic prophylaxis of coagulopathy before PPH occurs.

Text: 1795/2000**Introduction**

Postpartum hemorrhage (PPH) remains the leading cause of maternal mortality and morbidity worldwide [1]. Bleeding out of the placental bed is physiologically stopped by two mechanisms: the mechanical tone compression of the uterine vessels and the local intravascular coagulation followed by secondary fibrinolysis. PPH results mainly from a failure of uterine tone or from an acute obstetric coagulopathy (AOC) or the combination of both [2-3]. The occurrence of AOC predicts and contributes to the poor outcome after PPH [4]. AOC contributes to the failure of intrauterine balloon [5] or other invasive procedures (embolization, vessel ligation) aiming to stop PPH. AOC results from an excessive consumption of the coagulation factors and/or from hyperfibrinolysis [6]. Tranexamic acid (TA), a cheap, easy to use antifibrinolytic agent, reduces blood loss and mortality in trauma and PPH if administered before the third hour after bleeding onset [7-9]. Randomized double blind placebo-controlled trials investigated TA in addition to oxytocin to prevent PPH after vaginal delivery (VD) or cesarean section (CS) [10-

11]. This review updates our knowledge on prophylactic TA efficiency and safety in low risk parturient, as well as the first pharmacokinetic-pharmacodynamic-based (PK-PD) approach to optimize the TA dose in prevention of PPH.

Method

The review selected the recent literature published and referenced on PubMed after 2015. The articles were selected by the 5 following keywords: tranexamic acid, prevention, postpartum hemorrhage, vaginal delivery, cesarean section. Two randomized controlled trials (RCT), 1 medico-economic analysis, 3 PK-PD studies and Controversial opinion pieces were recently published and reviewed.

Tranexamic acid to prevent Postpartum hemorrhage

Novikova and al. reviewed the published data available before 2015 [12]. They selected 2 out of 10 RCTs and measured the impact of TA on the incidence of PPH incidence, the mean blood loss, use of uterotonics, transfusion need and adverse events. Prophylactic TA administration reduced the incidence of PPH >400 mL with a greater effect after CS than after VD. Evolution to severe PPH > 1000 mL is prevented during and after cesarean section. Mean blood loss was lower in the group of women who received intravenous TA (mean difference -75.17 ml; 95% CI -108.23 ml to -42.12 ml; two studies, 361 women). Prophylactic TA administration reduced the need for additional uterotonics and blood transfusion in patients with prepartum anemia. The dose of 1g or 15mg/kg appeared to be more effective than the 0.5g or 10mg/kg dose in CS to reduce blood loss. Minor side effects such as mild nausea and vomiting were more frequently reported in the TA group compared to placebo [12]. However, these small, single-center trials had important methodologic limitations, regarding recruitment and data collection [13].

TRAAP trial [TRANexamic Acid for Prevention of Postpartum Hemorrhage after vaginal delivery] was a French multicenter randomized placebo-controlled trial that included 3891 parturients out of which 10% had a previous CS and 5% a history of PPH, reflecting the general end of pregnancy population [10]. Preventive administration of 1g TA in addition to oxytocin after cord clamping at vaginal delivery did not reduce the incidence of PPH of at least 500mL – that was the primary outcome - (8,1 vs 9,8% (RR 0.83; IC95% 0.68 to 1.01; p = 0.07) but reduced the incidence of obstetrician-assessed PPH (7.8% vs. 10.4% (RR 0.74; IC95% 0.61 - 0,92; p = 0.004); reduced the need for supplementary uterotonic for persistent bleeding (7.2% vs. 9.7% (RR 0.75; IC95% 0.61 à 0,92; p = 0.006) with no significant difference in incidence of blood transfusion. The incidence of nausea and vomiting was increased in the TA group compared with placebo (respectively 7.0% vs. 3.2%, p<0.001). Late 3 months postpartum follow-up did not detect any difference between groups in the incidence of thromboembolic events (0.1% vs 0.2%; RR 0.25; 95% CI, 0.03 to 2.24; p = 0.37).

TRAAP 2 trial was another French multicenter randomized placebo-controlled trial that included 4153 parturients admitted for elective cesarean section before or during labor [11]. Preventive administration of 1g TA in addition to oxytocin after cord clamping during cesarean section reduced the incidence of calculated blood loss >1000mL or blood transfusion by day 2 (primary outcome) (26.7% vs 31.6% (RR 0.84; IC 95% 0.75 to 0.94; p = 0.003); did not reduce the mean measured blood loss or the incidence of obstetrician-assessed PPH and transfusion need. In the TA group compared with placebo, the incidence of nausea and vomiting was significantly increased but the incidence of thromboembolism was not significantly different although 59% of the patients received thromboprophylaxis. However, there was a tendency to late ovarian deep vein thrombosis within 3 months postpartum (0.4% vs 0.1% (RR 4.01, IC95% 0.85 à 18.92) p = 0.08).

These 2 double blind placebo controlled RCT demonstrate that TA has a preventive effect on blood loss [10-12]. Nonetheless, the clinical relevance of this preventive effect remains questionable since there were no significant between-group differences on secondary meaningful clinical outcomes including transfusion, although the trials were not powered to detect such differences. Gastro-intestinal side-effects were increased and there was a concern regarding the increased incidence of ovarian vein thrombosis in the TA group within 3 months after CS. TRAAP trial results did not support the systematic use of intravenous 1g TA in addition to systematic oxytocin after birth to prevent postpartum hemorrhage. TRAAP 2 trial bring evidence that a dose of 1g of TA was able to reduce by about 100ml the calculated blood loss when administered after cord clamping in addition to systematic oxytocin in parturients undergoing elective cesarean section.

There remains a debate on the routine use of prophylactic TA following cesarean, some will be against its routine use [14] and other will be for [15]. Bamber *et al* underline the risk of maternal death and morbidity to recommend a systematic use of tranexamic acid in addition to systematic uterotonics before vaginal or CS delivery of the placenta [15]. For Shander et al, the level of evidence is currently insufficient to recommend the routine use of TXA to prevent blood loss after vaginal and cesarean deliveries [14]. TRAAP and TRAAP 2 clinical efficiency remained mild, TRAAP 2 primary outcome incidence (calculated blood loss > 1000 mL or blood transfusion by day 2) was twice higher (about 30%) than expected and increased adverse events were observed such as gastrointestinal side effects and a signal about 3 months postpartum thromboembolic events in the TA group compared with placebo [16]. Consequently, Shander et al suggest against the systematic use of TA prophylactic in unselected population after delivery.

An economic evaluation of the TRAAP trial was performed [17]. The cost per woman was calculated out of 3836 women with available economic data. In the TA groups compared to

placebo, the median cost was similar when calculated out of the primary criteria PPH \geq 500 mL ($p = 0.79$) or out of the obstetrician-assessed PPH ($p = 0.22$) or out of PPH $>$ 1000mL criteria ($p = 0.35$). Nevertheless, the probabilistic sensitivity analysis showed that the use of TXA had a 65-73% probability of saving costs and improving outcome [17].

Perspectives

Several ongoing trials are designed to improve knowledge regarding the dosage, the timing and route of administration for an optimal balance of effectiveness and safety of TA to prevent PPH after vaginal delivery and cesarean section. Optimization of prophylactic TA use follows several steps: 1/The PK-PD model of prophylactic TA in non-hemorrhagic elective CS. 2/ a double blind placebo controlled RCT in a high risk population of patients with placenta previa 3/ a double blind placebo controlled RCT in the selected population of patients with prepartum anemia 4/ a prospective RCT to assess the PK PD profile of the intramuscular and oral routes of administration compared to IV route.

The PK-PD model of preventive TA was performed in elective non-hemorrhagic CS [18-19]. Plasma was sampled in 30 women after administration of TA 5, 10, 15 mg/kg with a maximum of 1g. The model was a bicompartimental model with single 1st order elimination [18-19]. The clearance and distribution volume were higher than in the literature. Patients were obese women in 40% of the cases but the PK model did not accept body weight as a covariable. This model appeared different from our preliminary model in hemorrhagic patients where the bicompartimental model demonstrated two urinary and non-urinary first-order eliminations and improved with ideal weight covariable [20]. Li *et al* defined a concentration of 10 $\mu\text{g/mL}$ to be reached as pharmacokinetic target [18]. They defined the reduction of plasmin generation peak and time to peak and the reduction of ROTEM Maximal Lysis after addition of t-PA from 100% to 17% to be reached as a PD target [18,21]. Optimal dose to maintain PK target and inhibit fibrinolysis during 1hour was 600 mg [19].

In a high-risk population of parturients, Sentilhes et al. is conducting the TRAAPrevia trial that is a double blind placebo controlled RCT in women with placenta previa and who will have a cesarean [22]. The number needed to study is 1380 patients receiving blindly 1g or placebo and the primary outcome will be the incidence of blood transfusion.

To select a high-risk population, WOMAN 2 trial, a double blind placebo controlled RCT, is yet ongoing including patients with prepartum anemia [23]. The number needed to study is 10 000 patients and the primary outcome is the proportion of women with a clinical diagnosis of primary PPH. Secondary criteria will evaluate postpartum transfusion, anemia and fatigue as well as adverse events.

Finally, a prospective RCT is yet conducted to assess the PK-PD profile of the 1g intramuscular and 4g oral routes of administration compared to 1g IV route [24]. Intravenous route is not always available and needs training, limiting the opportunity to administer TA to prevent PPH. WOMAN Pharmacology-TXA explore in 120 patients the opportunity to give TA via an easier and faster routes that requires less training before vaginal delivery or cesarean section. The PK-PD will also explore the transplacental diffusion of TA regarding these doses and routes of administration.

Conclusion

Tranexamic acid is an essential drug and a crucial tool in blood conservation. Double blind vs placebo RCTs demonstrated a moderate economic impact and mild clinical impact to prevent blood loss. It was also associated with minor gastrointestinal side-effect and a non-significant increase of late thromboembolic events. Whether TA may be used systematically before vaginal delivery or cesarean section remains a topic of debate. PK-PD model suggests that a 600mg dose will be able to maintain the targeted 10 µg/mL TA concentration and to inhibit fibrinolysis during 1 hour. Further trials aim to evaluate the amplitude of TA effect in selected

high-risk population such as women with prepartum anemia or women with placenta previa.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the intramuscular or oral route of administration are also explored for an easiest administration before cesarean section.

References

References

1. Hogan, M.C., Foreman, K.J., Naghavi, M., et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010 ;375 : 1609–1623.
2. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014; 54: 1756-68.
3. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):452-63.
4. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB-S, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 11 sept 2014;124(11):1727-36.
5. Revert, M., Cottenet, J., Raynal, P., et al. Intrauterine balloon tamponade for management of severe postpartum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study. *BJOG* 2017 ;124, 1255–1262.
6. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S56-S60.
7. McCormack, P.L., 2012. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 72, 585–617.
8. Shakur, H., Roberts, I., Bautista, R., Caballero, J., Coats, T., Dewan, Y., 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. *Lancet* 2010.;376:23–32.
9. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 2010;11:40.
10. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat M-V, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med.* 23 2018;379(8):731-42.
11. Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 29 2021;384(17):1623-34.
12. Novikova, N., Hofmeyr, G.J., 2010. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD007872.
13. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of post-partum hemorrhage. *Brit J Anaesth* 2015;114:576-587.
14. Shander A, Javidroozi M, Sentilhes L Tranexamic acid and obstetric hemorrhage: give empirically or selectively? *Int J Obstet Anesth.* 2021 Jun 30;48:103206.
15. Bamber. Prophylactic tranexamic acid. In press in *Int J Obstet Anesth*
16. Sentilhes Mattuizzi A, Deneux-Tharoux C. Intravenous tranexamic acid and thromboembolic events: importance of the assessment time window. *JAMA Surg* (in press)
17. Durand-Zaleski I, Deneux-Tharoux C, Seco A, Malki M, Frenkiel J, Sentilhes L, et al. An economic evaluation of tranexamic acid to prevent postpartum haemorrhage in women with vaginal delivery: the randomised controlled TRAAP trial. *BJOG.* 2021;128(1):114-20.

18. Li S, Ahmadzia HK, Guo D, Dahmane E, Miszta A, Luban NLC, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tranexamic Acid in Women Undergoing Cesarean Delivery. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14767>
19. Ahmadzia HK, Luban NLC, Li S, Guo D, Miszta A, Gobburu JVS, et al. Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):85.e1-85.e11.
20. Gilliot S, Ducloy-Bouthors AS, Hennart B, Loingeville F, Jeanne M, Lebuffe G, et al. Hypothesis for a partially non urinary elimination of tranexamic acid in haemorrhagic caesarean section: Traces pilot pharmacokinetic study: Pharmacokinetics of tranexamic acid in obstetrics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020;153:105486.
21. Miszta A, Ahmadzia HK, Luban NLC, Li S, Guo D, Holle LA, et al. Application of a plasmin generation assay to define pharmacodynamic effects of tranexamic acid in women undergoing cesarean delivery. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):221-32.
22. Sentilhes et al. L'acide tranéxamique en prévention de l'hémorragie du post-partum après césarienne en cas de placenta prævia . Etude contrôlée, en double aveugle, contre placebo, randomisée, multicentrique TRAAPrevia *Code promoteur : CHUBX 2018/64*
23. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, Fawole B, Beaumont D, Balogun E, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 29 déc 2018;19(1):712.
24. Arribas M, Roberts I, Chaudhri R, Geer A, Prowse D, Lubeya MK, et al. WOMAN-PharmacTXA trial: Study protocol for a randomised controlled trial to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular, intravenous and oral administration of tranexamic acid in women giving birth by caesarean section. *Wellcome Open Res.* 2021;6:157.

Epilogue

J'ai eu la chance d'avoir une vie professionnelle riche et passionnante, tournée vers la qualité des soins, le travail d'équipe et l'innovation. J'ai pu voir aboutir avec une grande satisfaction mes grands thèmes de travail dans des textes et documents conçus ces dernières années :

- ❖ Les recommandations sur l'organisation des soins en anesthésie réanimation obstétricale et celles sur l'activité non programmée en gynécologie – obstétrique sont la consécration d'une démarche de management visant à offrir aux femmes un service de qualité dont notre maternité est un exemple reconnu.
- ❖ Les recommandations sur l'analgésie et le bien être au cours de l'accouchement normal et physiologique sont la consécration d'une démarche continue d'amélioration de l'analgésie obstétricale au service des femmes et dans le respect du vécu de leur accouchement.
- ❖ La mise en place et la pérennité du diplôme universitaire d'hypnose médicale et thérapies brèves de l'université de Lille sont la consécration d'une démarche continue en faveur de la bienveillance dans le soin.

Cette thèse de sciences est la consécration d'une démarche de recherche pour réduire la morbidité maternelle en particulier celle de l'hémorragie de l'accouchement et des troubles de l'hémostase qui s'y rapporte.

Pour transmettre, diffuser et passer le relai aux équipes et aux jeunes anesthésistes, sur la recherche

- ❖ Poursuite du travail de thèse : modélisation PK-PD, physiopathologie de l'interaction complément- coagulation et place de TA, temps de coagulation, PLYO, PRESCOT.
- ❖ Communications et publications régionales, nationales et internationales,

l'enseignement

- ❖ Projet de modélisation de l'installation d'une femme enceinte pour la mise en place du cathéter péridural en dessin 3D
- ❖ Poursuite de l'enseignement au DU d'hypnose médical de l'université de Lille.

Et le soin

- ❖ Participation à l'accueil postnatal des patientes ayant vécu un accouchement traumatique en particulier de celles qui ont eu un accouchement douloureux
- ❖ Participation à la préparation à la naissance par l'hypnose pour les patientes ayant une contre-indication à la péridurale
- ❖ Participation aux soins aux soignants en particulier aux soignants ayant assumé une réanimation difficile, une mort maternelle ou néonatale.

Tout en me préservant du temps pour ma famille, faire partager ma passion de la plongée, replanter des coraux, voyager, marcher, lire, danser et cultiver mon jardin.

Auteur : Anne-Sophie Bouthors

Date de soutenance : 30 novembre 2021

Titre de la thèse : Données clinico-biologiques en vue de la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'acide tranexamique chez la femme au cours d'une césarienne hémorragique.

**Ecole Doctorale Biologie Santé. Université Lille. Equipe GRITA URL 7365
Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées.**

Mots clés : Acide Tranexamique, Pharmacocinétique, Plasmine, fibrinolyse, césarienne, hémorragie du post-partum, D-dimères, Complexes plasmin-antiplasmine.

Résumé : Au cours de la césarienne hémorragique, les données cliniques et biologiques ont été recueillies par l'étude TRACES, multicentrique randomisée dose-effet double aveugle versus placebo. L'impact de deux doses (TA1: dose-standard 1g et TA½: dose-faible 0,5g) d'acide tranexamique (TA), un antifibrinolytique, a été mesuré et comparé au groupe placebo. L'étude pilote a permis, à partir de 9 patientes recevant TA 0,5, 1 ou 2g et 57 points, d'établir un modèle préliminaire pharmacocinétique bicompartimental à double élimination de premier ordre à partir du compartiment central. De ce résultat, on émet l'hypothèse que TA administré en début d'HPP pourrait être éliminé dans le flux hémorragique. Le modèle est amélioré par la covariable poids-idéal/dose. De ce résultat on émet l'hypothèse que la dose devrait être adaptée au poids.

L'étude TRACES multicentrique menée de 2015 à 2019 dans 8 centres a inclus 175 patientes présentant une HPP initiale de plus de 800mL. Il existe un effet-dose sur le saignement additionnel qui est significativement inférieur dans le groupe TA1 (n=57) comparé au groupe TA½ (n=58) (134mL [CI 95% 50 to 419] versus 300mL [CI 95% 68 to 630] respectivement (p=0.042)). Il n'est pas montré de différence significative entre chacun des groupes et le placebo (n=60) concernant le saignement total, l'anémie, le besoin transfusionnel ou les paramètres de bien-être maternel. La faible dose TA 0,5g apparaît moins active qu'une dose standard de 1g pour inhiber l'hyperfibrinolyse marquée *in vivo* par l'élévation des D-dimères, des complexes plasmine-antiplasmine et *ex-vivo* par le potentiel de génération de plasmine (réduction du pic, raccourcissement du délai du pic et de l'intervalle entre les pics de plasmine et pic de thrombine). Ces résultats ouvrent la voie à la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'acide tranexamique au cours de l'hémorragie du postpartum active.

Jury :

Président : Madame la Professeur Sophie.Susen,

Directeur : Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Rapporteur : Monsieur le Professeur Yves Gruel,

Rapporteur : Madame la Professeur Karine Nouette-Gaulain,

Jurée : Madame la Professeur Anne Godier,

Directeur : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe.