

Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

Francis X. Guyette, Joshua B. Brown, Mazen S. Zenati, et al

JAMA Surg. 2021;156(1):11-20. doi:10.1001/jamasurg.2020.4350

Problématique

L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique exerçant son action sur le processus de coagulation en inhibant de manière compétitive l'activation du plasminogène aboutissant à réduire in fine les hémorragies. Son intérêt dans l'arsenal thérapeutique chez les patients traumatisés a été initialement mis en évidence dans l'étude CRASH-2 en montrant un bénéfice de mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant une hémorragie connue ou suspectée lorsque l'acide tranexamique était administré dans les 3 heures (1).

Une analyse secondaire de l'essai CRASH-2 menée sur 20211 patients a révélé qu'un traitement précoce (≤ 1 h après le traumatisme) réduisait significativement le risque de décès dans une plus grande mesure (RR 0,68 ; IC à 95 % : [0,57-0,82] ; $p < 0,0001$) par rapport au groupe ayant reçu de l'acide tranexamique entre 1h et 3h (RR 0,79 : [0,64–0,97] ; $p = 0,03$) (2).

Ces résultats, en faveur d'un traitement plus précoce plaident en faveur d'une utilisation dès la phase préhospitalière. Cependant, si la littérature qui soutient une administration en milieu hospitalier est nombreuse, les preuves de l'utilisation préhospitalière de l'acide tranexamique en traumatologie sont limitées et son utilisation dans ce contexte reste controversée en raison de préoccupations concernant la sélection appropriée des patients, la posologie et les effets indésirables (3).

Les objectifs de cette étude

Évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'acide tranexamique administré en préhospitalier chez des patients traumatisés à risque d'hémorragie.

Type d'étude

Il s'agit d'un essai clinique de supériorité, de phase 3, multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle, mené aux États-Unis du 1er mai 2015 au 31 octobre 2019.

Matériel et méthode

Étaient inclus les patients traumatisés présentant au moins un épisode d'hypotension préhospitalière (pression artérielle systolique ≤ 90 mm Hg) ou de tachycardie (fréquence cardiaque ≥ 110 /min) avant l'arrivée dans l'un des 4 centres de traumatologie de niveau 1, dans un délai inférieur à 2 heures suivant le début de la prise en charge.

Les patients inclus étaient randomisés en préhospitalier et recevaient un bolus d'1g d'acide tranexamique sur 10 minutes ou un placebo. Les patients ayant reçu ce premier bolus étaient

ensuite à nouveau randomisés en intrahospitalier et recevaient soit un placebo, soit une perfusion d'acide tranexamique sur 8 heures, soit un second bolus suivi d'une perfusion d'acide tranexamique sur 8 heures.

Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 24 heures et intrahospitalière, le volume de remplissage vasculaire, l'incidence des défaillances multiviscérales, des détresses respiratoires aiguës, d'embolies pulmonaires ou de thromboses veineuses profondes et autres manifestations thromboemboliques ; ainsi que la survenue de convulsions et d'infections nosocomiales.

Résultats principaux

Sur un total de 927 patients randomisés en préhospitalier, 903 ont été inclus (447 dans le groupe acide tranexamique et 456 dans le groupe placebo). Les deux groupes avaient des caractéristiques et des lésions de sévérités comparables.

L'analyse des données n'a pas mis en évidence de différence sur la mortalité à 30 jours (8,1% dans le groupe acide tranexamique vs 9,9% dans le groupe placebo ; différence = -1,8 ; IC à 95% : [-5,6;1,9]), sur la mortalité à 24 heures (différence = 0,15 ; IC à 95% : [-2,3;2,6]) , ni sur la mortalité intrahospitalière (différence = 1,1 ; IC à 95% : [-2,7;4,9 -2.7 to 4.9]). Il n'y avait pas non plus de différence sur l'incidence des embolies pulmonaires (différence = -1,3 ; IC à 95% : [-3,3;0,5]) , des thromboses veineuses profondes (différence = -1.2; IC à 95% : [-3,3;0,5]), et autres évènements thromboemboliques ni sur l'ensemble des autres critères d'évaluations secondaires.

La comparaison des différents schémas d'administration de l'acide tranexamique montrait une diminution de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant bénéficié du schéma thérapeutique avec plusieurs bolus ($p < 0,04$).

De même dans une analyse post hoc, une diminution de la mortalité à 30 jours était retrouvée lorsque le délai d'administration de l'acide tranexamique était inférieur ou égal à une heure après le traumatisme ($p < 0,002$), mais aussi chez les patients en état de choc sévère (pression artérielle systolique ≤ 70 mm Hg) recevant de l'acide tranexamique en préhospitalier ($p < 0,003$).

Conclusions

Chez les patients traumatisés à risque d'hémorragie, l'acide tranexamique administré en préhospitalier n'a pas entraîné de baisse significative de la mortalité à 30 jours. L'administration préhospitalière chez ces patients n'entraîne pas plus de complications, notamment thromboemboliques, et peut bénéficier à certains sous-groupes de patients : patients en état de choc sévère, administration dans l'heure qui suit le traumatisme, schéma thérapeutique en bolus répétés.

Commentaires

Malgré une méthodologie rigoureuse dont le design multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle constitue un gage de qualité, cette étude souffre de nombreuses faiblesses.

La puissance statistique insuffisante de l'échantillon (arrêt prématuré des inclusions (à 93% de l'objectif fixé en raison d'une vitesse d'inclusion plus lente que prévue et de contraintes financières), la présence de biais de sélection (exclusion avant randomisation de 201 patients éligibles, exclusion après randomisation de 24 patients jugés secondairement inéligibles ou qui ont retiré leur consentement), ainsi que le faible niveau de gravité des patients inclus (médiane de l'ISS à 11 [4;22] dans le groupe placebo et 13 [5;22] dans le groupe acide tranexamique, mortalité globale < 10 %, nombre relativement plus faible de décès impliqués dans les analyses de sous-groupes), sont autant de limites qui peuvent expliquer l'absence de différence observée sur la mortalité et doivent nuancer certains résultats.

Pour autant les résultats obtenus sont cohérents avec ceux observés dans la littérature. En particulier, l'absence de réduction de la mortalité à 30 jours n'est pas surprenante, étant donné la petite taille connue du bénéfice en termes de mortalité de l'essai CRASH-2 et la taille, plus petite, de l'échantillon de cette étude. Cette absence de différence de mortalité a pu également être biaisée par l'inclusion de patients avec un score de Glasgow ≤ 3 ou présentant des pupilles non réactives bilatérales à la prise en charge. Dans l'essai CRASH-2 la plupart de ces patients avaient un très mauvais pronostic après l'analyse de sensibilité préspecifiée, qu'ils aient reçu de l'acide tranexamique ou non (1). Par conséquent, leur inclusion dans l'étude pourrait biaiser l'efficacité de l'acide tranexamique.

La diminution de mortalité observée dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'acide tranexamique dans l'heure suivant le traumatisme est conforme aux éléments documentés dans des essais de grande envergure. En effet, une analyse secondaire de l'essai CRASH-2 a montré qu'un traitement précoce (≤ 1 h après le traumatisme) réduisait davantage le risque de décès ($p < 0,0001$) par rapport au groupe ayant reçu de l'acide tranexamique entre 1h et 3h ($p = 0,03$) (2). De même, dans l'essai CRASH-3, un essai multicentrique randomisé contre placebo qui a étudié l'utilisation de l'acide tranexamique sur 12737 patients ayant subi un traumatisme crânien, un traitement plus précoce s'est révélé plus efficace dans le sous-groupe de traumatismes crâniens légers et modérés (GCS 9-15) (4).

Le bénéfice mis en évidence dans le bras ayant reçu des bolus répétés est particulièrement intéressant. Il raisonne en écho d'un essai randomisé récent qui a montré un bénéfice à l'administration préhospitalière d'un bolus de 2g d'acide tranexamique chez des patients présentant des lésions cérébrales traumatiques par rapport à l'approche standard du bolus de 1g (5). Le rôle et la contribution du bolus d'acide tranexamique par rapport à la perfusion continue ne sont cependant pas encore clairs, et la question de savoir si la perfusion peut être abandonnée au profit d'un dosage en bolus simple nécessite une étude dédiée.

La réduction de mortalité à 30 jours chez les patients en état de choc sévère (pression artérielle systolique < 70 mm Hg) qui ont reçu de l'acide tranexamique avancée par les auteurs est plus critiquable. L'analyse de ces résultats montre en effet qu'il n'y avait que 58 patients (6,5 %) en état de choc sévère dans cette population. La faible représentativité de cet échantillon doit donc conduire à être prudent quant à la généralisation de ce résultat.

Malgré ses limites, cette étude avance des résultats qui confortent l'utilisation de l'acide tranexamique en préhospitalier chez les patients traumatisés à risque d'hémorragie et avance des pistes de recherche qui devront être confirmées par des études plus approfondies. De plus, elle confirme à nouveau l'absence d'augmentation des événements thrombotiques ou d'autres événements indésirables liés à l'administration d'acide tranexamique, en conformité avec les conclusions d'autres essais prospectifs sur l'acide tranexamique.

1. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734): 23-32.
2. CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 1096–101.
3. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, et al. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: a critical appraisal of the medical literature and available alternatives. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(6) (suppl 1):S70-S75.
4. 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*. 2019;394(10210):1713–1723.
5. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA*. 2020;324(10):961-974.