

# **Acide Tranexamique En Prévention des Hémorragies en Chirurgie Cardiaque Pédiatrique à Haut Risque Hémorragique et Nécessitant une Circulation Extracorporelle - Nourrisson de plus de 1 an et Enfant -**

## **Table des matières**

<b>1.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>CAS PARTICULIER DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON DE MOINS DE 12 MOIS .....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE .....</b>	<b>3</b>
3.1.	PHARMACODYNAMIE .....	3
3.2.	PHARMACOCINETIQUE .....	3
<b>4.</b>	<b>EFFICACITE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE.....</b>	<b>4</b>
4.1.	POPULATION INCLUSE.....	8
4.2.	RESULTATS D'EFFICACITE .....	8
4.3.	SCHEMA D'ADMINISTRATION .....	9
4.4.	EN CONCLUSION .....	10
<b>5.</b>	<b>SECURITE D'EMPLOI DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE.....</b>	<b>10</b>
5.1.	RAPPEL/RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) .....	10
5.2.	DONNEES TOXICOLOGIQUES NON CLINIQUES .....	11
5.3.	DONNEES CLINIQUES .....	13
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>17</b>

## 1. Introduction

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) active des phénomènes de coagulation, d'inflammation et de fibrinolyse. La population pédiatrique est tout particulièrement exposée à ces risques du fait du faible volume sanguin corporel qui peut être inférieur à celui du circuit de la CEC, de l'immaturation quantitative et qualitative des protéines de la coagulation, et parfois des troubles de la coagulation liés à la maladie cardiaque congénitale.

Les saignements peuvent être à l'origine de complications telles qu'une instabilité hémodynamique, un allongement de la durée de l'intervention, des reprises chirurgicales et le recours aux transfusions elles-mêmes non dénuées de risques. Ils doivent par conséquent être contrôlés, d'où le recours à l'utilisation d'un antifibrinolytique.

### Contexte réglementaire

En France, deux molécules antifibrinolytiques étaient utilisées en pédiatrie hors AMM :

- l'aprotinine (Trasylo<sup>®</sup>) dont l'AMM est suspendue depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2008, était largement utilisée en France, notamment en néonatalogie,
- l'acide tranexamique possède une indication en Allemagne mais la posologie pédiatrique n'a pas été définie.

L'AMM de l'aprotinine étant suspendue, une codification des modalités d'utilisation de l'acide tranexamique (Exacyl<sup>®</sup>) en pédiatrie s'avère nécessaire.

Au plan européen, une procédure de « worksharing paediatric » (article 45 du Règlement 1901/2006) sur l'acide tranexamique a été décidée. Dans le cadre de cette procédure, les firmes titulaires des AMM doivent déposer leurs études pédiatriques non précédemment soumises afin de permettre une évaluation harmonisée et éventuellement une mise à jour des AMM. Cette procédure a démarré le 22 décembre 2008. Dans l'attente de ces résultats, l'Afssaps en collaboration avec un groupe d'experts a élaboré une mise au point sur cette problématique. Elle comporte une synthèse des données d'efficacité et de sécurité issues de la littérature et une analyse des bases de données de pharmacovigilance (nationale et européenne) auxquelles s'ajoute l'expérience des équipes pédiatriques utilisatrices de l'acide tranexamique. Une « fiche pratique » des modalités d'utilisation de l'acide tranexamique est issue de ce travail.

## 2. Cas particulier du nouveau-né et du nourrisson de moins de 12 mois

Chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 12 mois, le bénéfice d'un antifibrinolytique est discutable. En effet, dans cette population les saignements sous CEC sont liés à des phénomènes d'immaturation du système de coagulation plutôt qu'à une fibrinolyse. Les données d'efficacité et de sécurité publiées ne permettent pas de distinguer les effets observés spécifiquement chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 12 mois, et ne peuvent par conséquent pas servir de base pour des recommandations sur l'utilisation de l'acide tranexamique dans cette population.

D'autre part, il est à noter qu'à l'heure actuelle tous les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 12 mois sont transfusés. Pour les patients de moins de 8 kg le rapport volémie/volume d'amorçage de la CEC étant défavorable, le remplissage de la CEC (priming) se fait avec des produits sanguins labiles (PSL), entraînant rapidement des critères de transfusion massive. Par exemple, pour un nouveau-né de 3 kg, la masse sanguine est estimée

à 80 mL/kg soit 240 mL, et le priming de la CEC à 300 mL en PSL. Le volume de transfusion est ainsi supérieur à la masse sanguine dès le début de l'intervention.

Par ailleurs, les caractéristiques physiologiques du nouveau-né et du nourrisson (immaturité de la barrière hémato-encéphalique, de la fonction rénale,...) ainsi que l'état inflammatoire généralisé lié à la CEC font craindre un risque potentiel d'exposition cérébrale à des concentrations d'acide tranexamique pouvant provoquer une crise convulsive.

Par conséquent, **l'utilisation de l'acide tranexamique n'est pas recommandée chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 12 mois.**

### 3. Pharmacologie de l'acide tranexamique

#### 3.1. Pharmacodynamie

L'activité antifibrinolytique de l'acide tranexamique permet de l'utiliser en traitement préventif ou curatif des états hémorragiques consécutifs à une fibrinolyse.

La fibrinolyse est la dissolution des caillots de fibrine intravasculaires sous l'action de la plasmine issue de l'hydrolyse du plasminogène. L'acide tranexamique, analogue de la lysine, se fixe au plasminogène auquel il reste lié même après sa transformation en plasmine. La plasmine ainsi liée à l'acide tranexamique aurait vis-à-vis de la fibrine une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre.

Selon les résultats d'études *in vitro*, une concentration de 10 µg/mL permet de réduire de 80 % l'activité du t-PA (tissue-plasminogen activator) (Andersson *et al*, 1968) et une concentration de 16 µg/mL permet d'inhiber l'activation plaquettaire induite par la plasmine (Soslau *et al*, 1991).

La concentration d'acide tranexamique nécessaire pour prévenir la fibrinolyse *in vivo* n'est pas connue. Cependant, l'objectif d'une étude cinétique récente visant à optimiser le schéma d'administration chez des patients adultes en chirurgie cardiaque était d'atteindre une concentration circulante stable d'acide tranexamique supérieure à 20 µg/mL (Nutall *et al*, 2008).

#### 3.2. Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques suivantes sont issues d'études réalisées chez l'**adulte**.

##### Absorption :

Après administration par voie intraveineuse (500 mg), la concentration sanguine d'acide tranexamique atteint sa valeur maximale immédiatement, puis redescend jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 heures.

##### Distribution :

L'acide tranexamique est distribué dans le compartiment cellulaire, et dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. Le volume de distribution est de 33 % de la masse corporelle.

##### Élimination :

L'acide tranexamique est éliminé sous forme inchangée dans les urines. Quatre-vingt-dix pour cent de la dose administrée est excrété par voie urinaire dans les 12 premières heures suivant l'injection (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire).

Les concentrations circulantes sont augmentées en cas d'insuffisance rénale (Fiechtner *et al*, 2001, Nutall *et al*, 2008).

Deux études ont analysé la pharmacocinétique de l'acide tranexamique en situation de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle chez l'adulte (Fiechtner *et al*, 2001, Nutall *et al*, 2008) : Après une injection de 10 mg/kg sur 20 minutes à l'induction suivie d'une perfusion continue de 1 mg/kg/h, la concentration maximale était comprise entre 29 et 45 µg/mL, et les concentrations moyennes en cours d'intervention étaient d'environ 25 µg/mL dans une étude et 13 µg/mL dans l'autre étude. Sur la base de ces travaux, le schéma d'administration utilisé dans l'étude BART, à savoir une injection initiale de 30 mg/kg, une injection de 2 mg/kg dans le circuit de CEC et une perfusion continue de 16 mg/kg/h, entrainerait un pic de concentration à 60 µg/mL et une concentration de 40 µg/mL en début de CEC, pouvant atteindre 160 µg/mL ou plus chez les patients en insuffisance rénale.

Chez l'**enfant**, il n'y a pas d'étude pharmacocinétique publiée. Seuls Murphy *et al* (abstract Anesthesiology 2001) ont tenté de modéliser la pharmacocinétique de l'acide tranexamique chez un enfant de 10 kg subissant une chirurgie cardiaque sous CEC. Ils se sont basés sur la relation entre les paramètres pharmacocinétiques de l'acide ε-aminocaproïque chez l'adulte et chez l'enfant d'une part, et sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acide tranexamique chez l'adulte d'autre part. Deux schémas d'administration ont été modélisés et comparés : un schéma comprenant une injection initiale de 100 mg/kg d'acide tranexamique, une perfusion continue pendant l'intervention de 10 mg/kg/h, et une injection finale de 100 mg/kg (Reid *et al*, 1997) ; un second schéma ne comprenant qu'une injection initiale de 50 mg/kg (Zonis *et al*, 1996). La modélisation suggère que seul le premier schéma d'administration permet de maintenir des concentrations circulantes efficaces pendant l'intervention. Elle suggère également qu'une dose plus faible d'acide tranexamique avant l'intervention limiterait la surexposition initiale et qu'une perfusion continue à dose plus élevée pourraient être plus adaptée pour maintenir des concentrations efficaces notamment lors d'interventions prolongées.

#### **4. Efficacité de l'acide tranexamique**

Une revue de la littérature a permis d'identifier 11 études d'efficacité qui ont inclus au total 1043 enfants dont 621 ont reçu l'acide tranexamique.

Parmi ces 11 études, 7 sont des études prospectives, contrôlées *versus* placebo (serum physiologique ou sans produit) et randomisées, dont 3 réalisées par une même équipe indienne (Chauhan *et al*) et 2 autres en double-insu réalisées par une même équipe canadienne (Levin *et al* et Zonis *et al*). Concernant les 2 études restantes, il s'agit également d'études réalisées en double-insu, l'une est américaine (Reid *et al*) et a inclus des enfants réopérés, l'autre est une étude turque (Bulutcu *et al*).

Les 4 études restantes sont :

- une étude allemande (Breuer *et al*) rétrospective de comparaison historique de l'acide tranexamique *versus* aprotinine.
- une étude néerlandaise (Van der Staak *et al*) en situation d'ECMO de comparaison historique.
- l'étude de Vacharaksa *et al* qui ne comporte pas de groupe placebo et une étude publiée en langue espagnole (Varela Cresto *et al*) sont considérées comme des études complémentaires.

Les principales caractéristiques des études publiées sont résumées dans le tableau I ci-dessous :

**Tableau I. Etudes d'efficacité de l'acide tranexamique en chirurgie cardiaque pédiatrique**

<b>Etude</b>	<b>Patients Méthodologie</b>	<b>Traitement</b> <i>Bolus après induction anesthésie et avant incision, ± perfusion continue, ± injection dans le circuit CEC, ± bolus en fin de chirurgie.</i>	<b>Objectifs Résultats</b>
<b>Breuer</b> (Eur J Cardiothorac Surg) 2008 Allemagne	N = 199 Age = 1 à 19 mois (moyennes d'âge = Aprotinine : 172 jours, TXA : 124 jours)  Opérations à cœur ouvert sous CEC.  Comparaison historique rétrospective	- <b>Aprotinine (n = 85) :</b> 50 000 KIU/kg avant intervention + 10 000 KIU/kg/h + 100 000 KIU/100 mL circuit CEC  - <b>TXA (n = 114) :</b> 50 mg/kg avant intervention + 100 mg/100 mL circuit CEC + 50 mg/kg après CEC	<b>Critères</b> - pertes sanguines - transfusion sang et dérivés du sang - reprises chirurgicales  <b>Résultats efficacité</b> <b>Saignements 24 h : DNS</b> <b>Transfusions :</b> - Pendant l'opération : DNS - 24 h post-op : - Plaquettes : DNS - Plasma : DNS - Globules rouges (A vs T) : Incidence : 9 (11%) vs 25 (22%) ( $p=0.035$ ) Unités : $0,1\pm 0,4$ vs $0,3\pm 0,6$ ( $p=0,036$ ) <b>Reprises chirurgicales : 2 (2,4%) vs 11 (9,6%)</b>
<b>Varela Crespo</b> (Revista espanola de anestesiologia y reanimacion) Résumé 2007 Espagne	N = 53 Réopérés ou cyanosés Chirurgie avec CEC 4 - 10 kg  Etude prospective de cohorte  Randomisée ?	- <b>Contrôle (n = 28)</b> - <b>TXA (n = 25) :</b> 50 mg/kg avant chirurgie	<b>Critères</b> - pertes sanguines 24h - transfusion sang et dérivés du sang 24h - paramètres biochimiques  <b>Résultats efficacité</b> - ↓ saignements 24,8 %. - Transfusion : . ↓ 20% (DNS) . sous-groupe réopérés : ↓ 72% (DS) → Efficacité > chez patients réopérés.

<p><b>Bulutcu - Fusun</b> (Pediatric Anesth) 2005 Turquie</p>	<p>N = 100 Age = 2 mois à 9,7 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 3,8±2,4 ans, Aprotinine : 3,1±2,8 ans, TXA : 4,1±2,0 ans, Apro+TXA : 3,6±2,5 ans)</p> <p>Cardiopathie <u>cyanosé</u> Chirurgie avec CEC (n = 25/groupe)</p> <p>Randomisée Double insu</p>	<p>- <b>Contrôle</b> - <b>Aprotinine :</b> 30 000 KIU/kg avant intervention + 30 000 KIU/kg circuit CEC + 30 000 KIU/kg après CEC - <b>TXA :</b> 100 mg/kg avant intervention + 100 mg/kg dans circuit CEC + 100 mg/kg après CEC - <b>Aprotinine + TXA</b></p>	<p><b>Critères</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines 24h</li> <li>- temps de fermeture sternum</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang 24h</li> <li>- Hb, Pt, tests coagulation</li> </ul> <p><b>Résultats efficacité</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ctl</th> <th>A</th> <th>TXA</th> <th>A+TXA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Saignements (mL/kg/24h) :</b></td> </tr> <tr> <td>40±18</td> <td>35±16</td> <td>34±19</td> <td>35±15</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Temps de fermeture sternum (min) :</b></td> </tr> <tr> <td>68±11</td> <td>40±18</td> <td>42±11</td> <td>42±13</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Transfusions :</b> Efficacité A, TXA et A+TXA &gt; contrôle</p> <p><b>Paramètres coagulation :</b> Pas de différence significative</p> <p><b>Conclusion :</b> Efficacité aprotinine et TXA similaire. Pas d'augmentation d'efficacité avec l'association.</p>	ctl	A	TXA	A+TXA	<b>Saignements (mL/kg/24h) :</b>				40±18	35±16	34±19	35±15	<b>Temps de fermeture sternum (min) :</b>				68±11	40±18	42±11	42±13																						
ctl	A	TXA	A+TXA																																										
<b>Saignements (mL/kg/24h) :</b>																																													
40±18	35±16	34±19	35±15																																										
<b>Temps de fermeture sternum (min) :</b>																																													
68±11	40±18	42±11	42±13																																										
<p><b>Chauhan</b> (Asian Cardiovasc Thorac Annals) 2004 Inde</p>	<p>N = 150 Age = 2 mois à 15 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 4,3±3,3 ans, B : 3,3±2,9 ans, C : 4,2±4,0 ans, D : 3,0±4,3 ans E : 2,9± 5,0 ans)</p> <p>Cardiopathie <u>cyanosé</u> congénitale Chirurgie avec CEC (107 tétralogie de Fallot, 24 Fontan modifiée, 19 Senning)</p> <p>(n = 30/groupe)</p> <p>Randomisée Ouverte ?</p>	<p>A = contrôle <b>TXA :</b> B = 50 mg/kg avant intervention C = 10 mg/kg avant intervention + perfusion 1 mg/kg/h D = 10 mg/kg avant intervention + 10 mg/kg circuit CEC + 10 mg/kg après protamine E = 20 mg/kg avant intervention + 20 mg/kg après protamine</p>	<p><b>Critères</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- temps de fermeture sternum</li> <li>- pertes sanguines 24h</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang</li> </ul> <p><b>Résultats efficacité</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(mL/kg)</th> <th>A</th> <th>B</th> <th>C</th> <th>D</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Perte sg 24h</b></td> <td>36±19</td> <td>31±12</td> <td>28±12</td> <td>20±13</td> <td>22±12</td> </tr> <tr> <td><b>PRBC 24h</b></td> <td>19±12</td> <td>18±13</td> <td>14±11</td> <td>12±9</td> <td>13±9</td> </tr> <tr> <td><b>FFP 24h</b></td> <td>27±11</td> <td>25±12</td> <td>24±17</td> <td>21±13</td> <td>20±12</td> </tr> <tr> <td><b>PC 24h</b></td> <td>20±9</td> <td>18±9</td> <td>17±8</td> <td>15±8</td> <td>15±8</td> </tr> <tr> <td><b>Sternum closure (min)</b></td> <td>46±16</td> <td>38±12</td> <td>36±13</td> <td>30±9</td> <td>32±11</td> </tr> <tr> <td><b>Reexploration</b></td> <td>5/30</td> <td>4/30</td> <td>2/30</td> <td>0/30</td> <td>0/30</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les traitements C, D et E sont significativement supérieurs au contrôle.</li> <li>- Le traitement D (bolus 10 mg/kg + 10 mg/kg CEC + 10 mg/kg après protamine) est significativement supérieur au traitement B.</li> </ul>	(mL/kg)	A	B	C	D	E	<b>Perte sg 24h</b>	36±19	31±12	28±12	20±13	22±12	<b>PRBC 24h</b>	19±12	18±13	14±11	12±9	13±9	<b>FFP 24h</b>	27±11	25±12	24±17	21±13	20±12	<b>PC 24h</b>	20±9	18±9	17±8	15±8	15±8	<b>Sternum closure (min)</b>	46±16	38±12	36±13	30±9	32±11	<b>Reexploration</b>	5/30	4/30	2/30	0/30	0/30
(mL/kg)	A	B	C	D	E																																								
<b>Perte sg 24h</b>	36±19	31±12	28±12	20±13	22±12																																								
<b>PRBC 24h</b>	19±12	18±13	14±11	12±9	13±9																																								
<b>FFP 24h</b>	27±11	25±12	24±17	21±13	20±12																																								
<b>PC 24h</b>	20±9	18±9	17±8	15±8	15±8																																								
<b>Sternum closure (min)</b>	46±16	38±12	36±13	30±9	32±11																																								
<b>Reexploration</b>	5/30	4/30	2/30	0/30	0/30																																								
<p><b>Chauhan</b> (J Cardiothorac Vasc Anesth) 2004 Inde</p>	<p>N = 150 Age = 2 mois à 14 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 4,2±2,1 ans, EACA : 4,3±2,3 ans, TXA : 4,1±2,4 ans)</p> <p>Cardiopathie <u>cyanosé</u> congénitale Age : 2 mois à 14,5 ans Chirurgie avec CEC</p> <p>(n = 50/groupe)</p> <p>Randomisée Ouverte ?</p>	<p>- <b>Contrôle</b> - <b>EACA :</b> 100 mg/kg avant intervention + 100 mg/kg circuit CEC + 100 mg/kg après protamine - <b>TXA :</b> 10 mg/kg avant intervention + 10 mg/kg circuit CEC + 10 mg/kg après protamine</p>	<p><b>Critères</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines postopératoires</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang</li> </ul> <p><b>Résultats efficacité</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Contrôle</th> <th>EACA</th> <th>TXA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blood loss (ml/kg/24h)</td> <td>36 ± 18</td> <td>28 ± 13</td> <td>27 ± 14</td> </tr> <tr> <td>PRBC (ml/kg/24h)</td> <td>19 ± 12</td> <td>13 ± 11</td> <td>12 ± 9</td> </tr> <tr> <td>FFP(ml/kg/24h)</td> <td>27 ± 11</td> <td>21 ± 13</td> <td>20 ± 12</td> </tr> <tr> <td>PC(ml/kg/24h)</td> <td>20 ± 9</td> <td>15 ± 7</td> <td>15 ± 8</td> </tr> <tr> <td>Reexploration</td> <td>6/50</td> <td>2/50</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td>Sternal closure (min)</td> <td>45 ± 15</td> <td>32 ± 11</td> <td>30 ± 12</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusion :</b></p>		Contrôle	EACA	TXA	Blood loss (ml/kg/24h)	36 ± 18	28 ± 13	27 ± 14	PRBC (ml/kg/24h)	19 ± 12	13 ± 11	12 ± 9	FFP(ml/kg/24h)	27 ± 11	21 ± 13	20 ± 12	PC(ml/kg/24h)	20 ± 9	15 ± 7	15 ± 8	Reexploration	6/50	2/50	1/50	Sternal closure (min)	45 ± 15	32 ± 11	30 ± 12														
	Contrôle	EACA	TXA																																										
Blood loss (ml/kg/24h)	36 ± 18	28 ± 13	27 ± 14																																										
PRBC (ml/kg/24h)	19 ± 12	13 ± 11	12 ± 9																																										
FFP(ml/kg/24h)	27 ± 11	21 ± 13	20 ± 12																																										
PC(ml/kg/24h)	20 ± 9	15 ± 7	15 ± 8																																										
Reexploration	6/50	2/50	1/50																																										
Sternal closure (min)	45 ± 15	32 ± 11	30 ± 12																																										

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- EACA et TXA &gt; contrôle.</li> <li>- Pas de différence significative entre EACA et TXA.</li> </ul>																																		
<b>Chauhan</b> (Indian J Medical Res) 2003 Inde	N = 120 Age = 2 mois à 14,5 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 4,2±3,3 ans, TXA : 4,4±3,6 ans) Cardiopathie <u>cyanosé</u> Chirurgie avec CEC Randomisée Ouverte ?	- <b>Contrôle</b> (n = 24 [20♂ + 4♀]) - <b>TXA</b> (n = 96 [71♂ + 25♀]) : 10 mg/kg avant intervention + 10 mg/kg circuit CEC + 10 mg/kg après protamine	<b>Critères</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines postopératoires</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang 24h</li> <li>- tests de coagulation 6h postopératoire</li> </ul> <b>Résultats efficacité</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(ml/kg/24h)</th> <th>Contrôle</th> <th>TXA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blood loss</td> <td>36±12</td> <td>20±9</td> </tr> <tr> <td>Packed red cells</td> <td>19±11</td> <td>12±9</td> </tr> <tr> <td>Fresh frozen plasma</td> <td>27±11</td> <td>19±13</td> </tr> <tr> <td>Platelet concentrate</td> <td>20±9</td> <td>15±8*</td> </tr> <tr> <td>Reexploration (%)</td> <td>4/24 (16.6)</td> <td>7/96(7.3)</td> </tr> <tr> <td>Sternal closure (min)</td> <td>42±12</td> <td>36±8</td> </tr> </tbody> </table> <b>Conclusion</b> : TXA > contrôle	(ml/kg/24h)	Contrôle	TXA	Blood loss	36±12	20±9	Packed red cells	19±11	12±9	Fresh frozen plasma	27±11	19±13	Platelet concentrate	20±9	15±8*	Reexploration (%)	4/24 (16.6)	7/96(7.3)	Sternal closure (min)	42±12	36±8													
(ml/kg/24h)	Contrôle	TXA																																			
Blood loss	36±12	20±9																																			
Packed red cells	19±11	12±9																																			
Fresh frozen plasma	27±11	19±13																																			
Platelet concentrate	20±9	15±8*																																			
Reexploration (%)	4/24 (16.6)	7/96(7.3)																																			
Sternal closure (min)	42±12	36±8																																			
<b>Vacharaksa</b> (J Medic Assoc Thai) 2002 Thaïlande	N = 67 4 mois - 14 ans (moyennes d'âge = 1 injection : 5,5±3,3 ans, 2 injections : 6,8±3,9 ans) Cardiopathie <u>cyanosé</u> congénitale Chirurgie avec CEC Randomisée Double insu	- <b>TXA</b> : 15 mg/kg avant intervention - <b>TXA</b> : 15 mg/kg avant intervention + 15 mg/kg fin CEC	<b>Critères</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines 24h</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang 24h</li> <li>- Ht, Pt, tests coagulation toutes les 6h</li> </ul> <b>Résultats efficacité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertes sanguines : 12,51±13.20 ml/kg/24h vs 10,68±6,38 mg/kg/24h : différence non significative.</li> <li>- Transfusions : différence non significative.</li> </ul>																																		
<b>Levin</b> (Thromb Haemost) 2000 Canada	N = 56 Age = 1 jour à 16 ans (moyennes d'âge = <u>Patients cyanosés</u> : Contrôle : 2,6±3,5 ans, TXA : 2,1±1,9 ans) <u>Patients non cyanosés</u> : Contrôle : 5,9±5,4 ans, TXA : 4,4±3,6 ans) Cardiopathie congénitale, Chirurgie avec CEC Randomisée Double-insu	Une injection avant intervention : <b>Patients cyanosés</b> : - <b>Contrôle</b> (serum phy) (n=12) - <b>TXA</b> : 50 mg/kg (n=16) <b>Patients non cyanosés</b> : - <b>Contrôle</b> (serum phy) (n=16) - <b>TXA</b> : 50 mg/kg (n=12)	<b>Critères</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines</li> <li>- paramètres hémostase</li> <li>- marqueurs activation plaquettes</li> </ul> <b>Résultats efficacité</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(ml/kg)</th> <th colspan="2">Cyanosés</th> <th colspan="2">Non cyanosés</th> </tr> <tr> <th>TXA</th> <th>Ctl</th> <th>TXA</th> <th>Ctl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pertes sg</td> <td>17.9±8.5</td> <td>21.6±14.5</td> <td>10.6±9.3</td> <td>13.5±11.9</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Transfusions (0-6h)</td> </tr> <tr> <td>Sg</td> <td>9.0±2.9</td> <td>10.8±11.3</td> <td>6.3±2.7</td> <td>9.9±1.9</td> </tr> <tr> <td>Pl</td> <td>9.8±1.8</td> <td>11.3±8</td> <td>14.4±11.7</td> <td>12.1±11.1</td> </tr> <tr> <td>Plasma</td> <td>7.0±3.1</td> <td>11±5.0</td> <td>15.3±0</td> <td>9.9±1.9</td> </tr> </tbody> </table> CEC modifiait coagulation et état activation pl avec ou sans TXA	(ml/kg)	Cyanosés		Non cyanosés		TXA	Ctl	TXA	Ctl	Pertes sg	17.9±8.5	21.6±14.5	10.6±9.3	13.5±11.9	Transfusions (0-6h)					Sg	9.0±2.9	10.8±11.3	6.3±2.7	9.9±1.9	Pl	9.8±1.8	11.3±8	14.4±11.7	12.1±11.1	Plasma	7.0±3.1	11±5.0	15.3±0	9.9±1.9
(ml/kg)	Cyanosés		Non cyanosés																																		
	TXA	Ctl	TXA	Ctl																																	
Pertes sg	17.9±8.5	21.6±14.5	10.6±9.3	13.5±11.9																																	
Transfusions (0-6h)																																					
Sg	9.0±2.9	10.8±11.3	6.3±2.7	9.9±1.9																																	
Pl	9.8±1.8	11.3±8	14.4±11.7	12.1±11.1																																	
Plasma	7.0±3.1	11±5.0	15.3±0	9.9±1.9																																	
<b>Reid</b> (Anesth Analgesia) 1997 US	N = 41 Age = 6 mois à 12 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 3,1±1,8 ans, TXA : 3,2±2,2 ans) Réinterventions sternotomie pour réparation cardiopathie congénitale,	- <b>Contrôle</b> (serum phy) (n = 21) - <b>TXA</b> (n = 20) : 100 mg/kg avant intervention + perfusion 10 mg/kg/h + 100 mg/kg fin intervention	<b>Critères</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes sanguines 24h</li> <li>- transfusion sang et dérivés du sang 24h</li> </ul> <b>Résultats efficacité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertes sanguines : 34±17 mL/kg vs 26±7mL/kg → diminution de 24 % avec TXA.</li> <li>- Transfusions : efficacité TXA &gt; contrôle.</li> </ul>																																		

	Chirurgie avec CEC Randomisée Double insu		
<b>Van der Staak</b> (J Pediatr Surg) 1997 NL	N = 19 Median age [25%-75%] : Contrôle : 25h [18-27] TXA : 18h [16-28]  Hernie diaphragmatique congénitale ECMO  Non aveugle Contrôles « historiques »	- <b>Contrôle</b> (n = 9) - <b>TXA</b> (n = 10) Dose optimale définie de façon empirique : 4 mg/kg pdt 30 min avant intervention, puis perfusion 1 mg/kg/h pdt 24 h après chirurgie réparatrice.	<b>Critères</b> - pertes sanguines - transfusion globules rouges  <b>Résultats</b> <b>Efficacité</b> - Saignements : 390 ml contrôle vs 57 ml TXA, - Transfusion : 2,95 mg/kg/h contrôle vs 1,13 TXA.  <b>Sécurité d'emploi</b> 2 patients sous TXA : complications thrombotiques sévères.
<b>Zonis</b> (J Thorac Cardiovasc Surg) 1996 Canada	N = 88 Age = 1 jour à 14 ans (moyennes d'âge = Contrôle : 4,4±4,3 ans, TXA : 5,2±4,8 ans)  Chirurgie avec CEC  Randomisée Double insu	- <b>Contrôle</b> (serum phy) (n = 47) - <b>TXA</b> : 50 mg/kg avant intervention (n = 41)	<b>Critères</b> - pertes sanguines 6h - pertes sanguines 24h  <b>Résultats efficacité</b> - <b>Tous patients</b> : pas de différence significative. - <b>Patients cyanosés</b> : 11,2±3,7 ml/kg/6h vs 27,2±11,4 ml/kg/6h 23,7±7,5 ml/kg/24h vs 48,9±27,6 ml/kg/24h  <b>Conclusion</b> : TXA efficace sur saignements et transfusions uniquement chez les patients cyanosés.

A : aprotinine, CEC : circulation extracorporelle, EACA : acide ε-aminocaproïque, FFP : fresh frozen plasma, PC : platelet concentrate, PRBC : packed red blood cells, TXA : acide tranexamique,

#### 4.1. Population incluse

La qualité des études d'efficacité est altérée par les effectifs parfois faibles et l'hétérogénéité des populations incluses de par l'âge, le type d'intervention pratiquée et les protocoles utilisés.

L'intervalle d'âge des patients de chaque étude est très large, incluant des nouveau-nés ou des nourrissons, des enfants et des adolescents jusqu'à 16 ans. L'âge minimal était de 1 jour dans les 2 études canadiennes (Levin et Zonis), de 2 mois dans les études de Bulutcu et de Chauhan, et de 6 mois dans l'étude de Reid. Seule l'étude de Van der Staak en situation d'ECMO n'a inclus que des nouveau-nés. L'étude de Breuer a en majorité inclus des patients âgés de moins de 12 mois.

Les résultats obtenus ne sont pas présentés selon l'âge du patient alors que les caractéristiques physiologiques notamment les paramètres de l'hémostase diffèrent chez le nouveau-né par rapport aux jeunes enfants et aux adolescents.

#### 4.2. Résultats d'efficacité

Sur l'ensemble des études :

- le volume des pertes sanguines sur 24 heures était diminué de 15 à 52 %,
- le volume des transfusions de concentrés de globules rouges de 5 à 37 %,
- et lorsqu'ils étaient précisés :
  - le temps de fermeture du sternum de 14 à 38 %,



- et le pourcentage de reprise chirurgicale de 20 à 100 %.

Comme expliqué plus haut, le critère « volume de produits sanguins transfusés » peut être biaisé chez l'enfant de faible poids puisque ces produits peuvent être administrés pour des raisons hémodynamiques et non pour compenser une hémorragie.

Les résultats de plusieurs études suggèrent que l'acide tranexamique peut diminuer significativement les saignements et les besoins transfusionnels principalement chez les **patients cyanosés**. Les études de Chauhan et de Bulutcu qui ont inclus des patients âgés de 2 mois à 15 ans exclusivement cyanosés (au total 316 patients traités par acide tranexamique) ont mis en évidence un bénéfice significatif de l'acide tranexamique sur ces 2 critères. Dans l'étude de Zonis *et al* qui a inclus des patients âgés de 1 jour à 14 ans cyanosés (n = 18) ou non (n = 64), l'acide tranexamique a permis de diminuer les saignements et les besoins transfusionnels uniquement chez les patients cyanosés. Cependant, une autre étude de la même équipe (Levin *et al*), réalisée chez 56 enfants âgés de 1 jour à 16 ans cyanosés et non cyanosés, n'a pas montré d'effet significatif de l'acide tranexamique sur ces 2 mêmes critères ni dans l'ensemble de la population ni dans le sous-groupe des patients cyanosés. L'analyse de l'étude de Reid *et al*, réalisée chez 41 patients réopérés, n'a pas distingué les patients cyanosés et non cyanosés. L'analyse univariée des paramètres étudiés a mis en évidence une diminution significative des pertes sanguines totales (24 %), du volume total de concentrés de globules rouges transfusés (38 %) et du temps de fermeture du sternum (32%). L'étude n'a pas montré de bénéfice sur la durée de ventilation mécanique postopératoire.

Les interventions chirurgicales plus longues, les pertes sanguines, la fibrinolyse et les indicateurs d'activation des plaquettes plus élevés chez les patients cyanosés comparés aux patients non cyanosés (Levin et Zonis) peuvent expliquer la meilleure réponse au traitement par l'acide tranexamique en cas de cyanose. Il est à noter que très souvent le degré de « désaturation » ne figure pas dans les études et les états d'hyperviscosité sanguine sont bien plus marqués pour des SpO<sub>2</sub> très basses (75 %) que pour une saturation à 91 % (Levin *et al*, Chauhan *et al*).

### 4.3. Schéma d'administration

Il n'existe pas d'étude de la relation effet-dose.

Différents protocoles d'administration ont été étudiés par Chauhan *et al*. Les patients recevaient l'acide tranexamique selon l'un des quatre schémas d'administration suivants :

- une dose unique de 50 mg/kg avant l'intervention,
- une dose initiale de 10 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 1 mg/kg/h,
- trois injections de 10 mg/kg : une dose initiale avant l'incision suivie d'une injection dans le circuit de CEC et d'une dose en fin d'intervention,
- deux injections de 20 mg/kg : une dose initiale et une dose en fin d'intervention.

Dans tous les cas, hormis l'injection dans le circuit de CEC, il s'agit d'injections par voie intraveineuse lentes.

Les résultats suggèrent une efficacité sur les saignements et les besoins transfusionnels de l'ensemble des traitements excepté la dose unique de 50 mg/kg. Ainsi, la dose étudiée dans les 2 études de l'équipe canadienne (Levin *et al* et Zonis *et al*), à savoir une dose unique de 50 mg/kg avant l'intervention, pourrait expliquer l'absence d'efficacité mise en évidence dans l'étude de Levin *et al*.

Le schéma d'administration utilisé dans plusieurs études ayant conclu à un bénéfice significatif de l'acide tranexamique comprenait 3 injections d'au moins 10 mg/kg : la première pratiquée entre l'induction de l'anesthésie et l'incision, la seconde dans le liquide de

remplissage de la CEC ou sous forme d'une perfusion continue et la dernière en fin d'intervention après l'injection de la protamine. Trois injections de 100 mg/kg (Bulutcu *et al*) ne semblent pas être plus efficaces que trois injections de 10 mg/kg (Chauhan *et al*). L'injection dans le liquide de remplissage de la CEC ne tient pas compte de la durée de l'intervention ; une perfusion continue pendant l'intervention semble plus logique, principalement pour les interventions prolongées.

*Ajustement à la fonction rénale :*

En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la clairance de la créatinine.

#### **4.4. En conclusion**

Les résultats des études d'efficacité suggèrent que l'acide tranexamique peut prévenir significativement les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extracorporelle, principalement lorsqu'ils sont cyanosés ou réopérés. Le schéma d'administration utilisé dans les études dont les résultats sont les plus significatifs comprenait 3 injections d'au moins 10 mg/kg : la première entre l'induction de l'anesthésie et l'incision, la seconde dans le liquide de remplissage de la CEC ou sous forme de perfusion continue, et la dernière en fin d'intervention. L'objectif étant de maintenir une concentration efficace tout au long de l'intervention, une perfusion continue semble plus logique, notamment pour les interventions prolongées. L'efficacité d'une dose unique de 50 mg/kg après l'induction de l'anesthésie et avant l'incision est apparue inconstante.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la clairance de la créatinine.

### **5. Sécurité d'emploi de l'acide tranexamique**

L'analyse des données de sécurité d'emploi de l'acide tranexamique a été réalisée à partir d'une revue de la littérature et d'une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance ainsi que dans la base européenne Eudravigilance. Cette analyse a été complétée par la conduite d'une synthèse des données toxicologiques et expérimentales chez l'animal afin d'évaluer le risque convulsivant.

#### **5.1. Rappel/Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

En France, 3 spécialités contenant de l'acide tranexamique ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) : Exacyl<sup>®</sup> qui existe sous forme de comprimé, solution buvable et solution injectable, Spotof<sup>®</sup> qui existe sous forme de comprimé et de solution buvable, et Quixil<sup>®</sup>, solution pour colle.

Les **contre-indications** de l'Exacyl<sup>®</sup>, solution injectable sont les suivantes :

- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ;
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation) ;
- Antécédent de convulsions ;
- Injections intrathécales, intraventriculaires et applications intracérébrales (en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions).

Les effets indésirables rapportés avec l'acide tranexamique (Exacyl<sup>®</sup>), listés dans le RCP actuel sont :

- troubles digestifs tels que nausée, vomissement et diarrhée.
- troubles cardio-vasculaires : malaise avec hypotension, avec ou sans perte de connaissance (généralement suite à une injection intraveineuse rapide, très rarement après une administration orale), rares observations de manifestations thromboemboliques susceptibles de survenir dans n'importe quel territoire.
- troubles neurologiques : convulsions, particulièrement en cas de facteur de risque ou d'antécédents de convulsion ainsi qu'en cas de mésusage.
- réactions allergiques à type d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques (urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique) et des éruptions cutanées diverses.

L'objectif de l'analyse de la sécurité d'emploi a été de définir plus précisément le risque convulsivant lié à l'acide tranexamique dans le cadre de la chirurgie cardiaque pédiatrique. Il est à noter que le risque de convulsion peut également être dû à l'hypothermie provoquée en per-opératoire. Cependant l'évolution des pratiques avec notamment la réalisation de la chirurgie en condition de normothermie a permis de contrôler le risque lié à l'hypothermie.

## **5.2. Données toxicologiques non cliniques**

Une synthèse des données toxicologiques et expérimentales chez l'animal a été conduite afin d'évaluer le risque convulsivant lié à l'acide tranexamique.

### ***Toxicité aiguë***

Les DL<sub>50</sub> (dose létale 50%) sont élevées, supérieures à 1 g/kg : l'acide tranexamique ne présente pas un fort potentiel toxique chez l'animal (poule, chien, rongeurs) après administration unique par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou intra-péritonéale.

### ***Toxicité à doses répétées***

Chez le rat, on n'observe pas de signe d'alerte particulier suite à l'administration réitérée d'acide tranexamique. Une toxicité générale (perte de poids) n'est observée qu'à très forte dose (3,4 g/kg/j) après administration répétée durant 6 mois.

### ***Toxicité de la reproduction***

Il n'est pas rapporté d'effet tératogène chez les espèces animales testées (rat, souris), ce qui corrobore les données issues du Centre de Référence des Agents Tératogènes [*l'acide tranexamique n'est pas tératogène chez l'animal*]. Des effets reprotoxiques sont décrits chez le rongeur : une altération de la fertilité femelle à très forte dose et une foetotoxicité avec une LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) de 1,8 mg/kg/j par voie orale.

### ***Etudes expérimentales animales : Caractérisation de l'effet convulsivant***

Les effets convulsivants de l'acide tranexamique appliqué au niveau cérébral ou de la moelle épinière lombaire ont été étudiés dans 6 études animales réalisées chez le rat et le chat (Furtmüller 2002, Pelligrini 1982, Schlag 2000 et 2002, Yamaura 1980). Le mécanisme responsable de l'effet convulsivant de l'acide tranexamique a été élucidé en 2002 par des études co-pilotées par les laboratoires Baxter.

Il a pu être démontré que l'acide tranexamique :

- n'interfère pas avec les récepteurs NMDA ;
- se lie aux sites de liaison de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>.

Le GABA constitue le principal neurotransmetteur inhibiteur. Il hyperpolarise les neurones en augmentant leur conductance membranaire au Cl<sup>-</sup> en stabilisant le potentiel de membrane au repos au niveau du potentiel d'équilibre du chlore ;

- a un effet antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> en bloquant l'effet de l'agoniste GABA, le muscimol, dont il inhibe la liaison aux récepteurs GABA<sub>A</sub> de façon dose-dépendante, bloquant ainsi l'induction du flux ionique chloré (IC<sub>50</sub> = 7,1 ± 3,1 mM).
- a un effet convulsivant dose-dépendant.

Ainsi, l'effet convulsivant de l'acide tranexamique, en application directement *in situ* au niveau du cortex cérébral ou au niveau de la moelle épinière lombaire, passe par le blocage de l'inhibition médiée par le GABA au niveau du système nerveux central (SNC). Deux facteurs majorent l'effet épileptogène de l'acide tranexamique : la concentration utilisée et l'étendue de la surface exposée.

En conséquence, l'utilisation d'acide tranexamique dans le SNC ou à proximité du SNC peut provoquer un risque de convulsion majeur.

Au cours des études de Schlag *et al*, des signes de neurotoxicité sont survenus chez le rat à partir de 0,5 mg/mL. A 5 mg/mL 2 des 6 rats ont manifesté des signes de toxicité majeure et sont décédés. Au-delà, la concentration en acide tranexamique de 47,5 mg/mL a entraîné la mort de tous les rats testés.

Le rapport calculé entre les concentrations entraînant des effets neurotoxiques estimées chez le rat et les concentrations retrouvées dans le LCR après administration IV de 66 mg/kg d'acide tranexamique chez l'adulte ou 20 mg/kg chez l'enfant de plus de 1 an suggère que des effets convulsivants ne sont pas susceptibles d'être couramment observés après administration intraveineuse en dehors des situations à risque décrites dans le RCP.

Lors d'une administration intrathécale, le SNC est exposé à une concentration équivalente de celle de la préparation d'acide tranexamique. Par exemple, la concentration d'Exacyl<sup>®</sup>, solution pour injection, non diluée, est de 100 mg/mL, ce qui équivaut à 89 fois l'IC<sub>50</sub> de 1,12 mg/ml. Ces données soutiennent les contre-indications relatives à la voie intrathécale.

Les rapports calculés entre les concentrations entraînant des effets neurotoxiques estimées sur la base des études expérimentales et les concentrations retrouvées dans le LCR après administration intraveineuse sont de 250 à 560. Ces rapports doivent être rapportés à la fréquence des effets convulsivants rapportés mais suggèrent que les effets convulsivants ne sont pas susceptibles d'être couramment observés après administration intraveineuse, sauf sensibilité particulière décrite dans le RCP sur la base des données recueillies en clinique.

Cette neurotoxicité est illustrée chez l'homme par deux cas de convulsions survenues chez des patients adultes. Dans un cas, il s'agit d'un patient adulte ayant reçu de l'acide tranexamique par erreur lors d'une rachianesthésie. Le patient a développé un état de mal épileptique immédiatement après l'injection intrathécale de 50 mg d'acide tranexamique. Dans l'autre cas, il s'agit d'un patient auquel ont été administrés 500 mg d'acide tranexamique par voie intrathécale, les convulsions ont été réversibles sous benzodiazépine.

### **Conclusions**

L'acide tranexamique présente une faible toxicité générale après administration orale intraveineuse et sous cutanée chez la poule, le chien et les rongeurs (souris et rat).

L'acide tranexamique n'est pas tératogène chez la souris et le rat. Seul un effet foetotoxique est observé chez le rongeur, avec une LOAEL de 1,8 mg/kg/j. Aucune étude de toxicité chez l'animal juvénile n'a été retrouvée dans la littérature.

L'acide tranexamique présente un effet convulsivant décrit chez le chat et plus récemment chez le rat. Cet effet, observé après application directement *in situ* au niveau du cortex cérébral ou au niveau de la moelle épinière lombaire, augmente avec la surface d'application et la dose d'acide tranexamique. Le mécanisme passe par le blocage de l'inhibition médiée par la voie GABAergique au niveau du SNC. L'acide tranexamique exerce un effet antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> en se liant aux sites de liaison de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA).

### 5.3. Données cliniques

L'analyse des données de sécurité d'emploi de l'acide tranexamique a été réalisée à partir d'une revue de la littérature ainsi qu'une recherche dans la base nationale et la base européenne (Eudravigilance) de pharmacovigilance (PV).

#### Littérature

Une revue de la littérature a été effectuée dans PubMed et dans la base de donnée EMBASE avec les mots clés suivants « chirurgie cardiaque en pédiatrie, effets indésirables, acide tranexamique ». Quatorze publications ont été identifiées (tableau II), dont 6 ne comportant aucune donnée de sécurité d'emploi.

**Tableau II. Recherche bibliographique : Effets indésirables de l'acide tranexamique en pédiatrie**

Author	Objective	Conclusion - Safety
<b>Gruber (Boston)</b>	To determine if aminocaproic acid and tranexamic acid (TXA) are associated with early closure of the baffle fenestration after the modified Fontan procedure	Use of aminocaproic acid and TXA is not associated with early buffer fenestration closure  <b>No safety</b>
<b>Levin (Canada)</b>	To investigate hemostatic parameters including platelet activation in 56 patients with and without cyanosis undergoing CPB.	CPB altered platelet activation state and coagulation status irrespective of the use of TXA  <b>No safety</b>
<b>Reid (Boston)</b>	Comparison TXA/ saline placebo Prospective, randomized, double-blind study 41 children	<b>Safety:</b> TXA was well tolerated by all subjects. There were no cases of hemodynamic instability, overt thrombotic complications, or other adverse effects associated with the bolus or infusion.
<b>Eaton (New York)</b>	Review Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease	Dosing schemes used for these drugs have been variable and not always based on sound pharmacologic principles, despite available pharmacokinetic and pharmacodynamic data. Further research should be directed toward establishing safety, evaluating the relative efficacy of the two classes of drugs, proving benefit in specific patient groups, and better defining effective dosing schemes.  <b>Safety:</b> - EACA and TXA: thrombotic complications, including a case of fatal aortic thrombosis. - Aprotinin: thrombosis, renal effects and anaphylaxis. There is not enough evidence to draw any conclusions about the safety of these drugs in children, although it appears that the risk of anaphylaxis with aprotinin in children may be less than in adults.
<b>Guay (Canada)</b>	Review Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children	For patients with idiopathic scoliosis, predonation with or without the addition of erythropoietin is a safe and effective way to avoid the use of allogenic blood products. For open heart procedures: whole blood of less than 48 hr is helpful

		for children of less than two years of age undergoing complex procedures; TXA may be helpful for cyanotic heart disease and, to a lesser degree, for reoperations; while anti-kallikrein blood levels of aprotinin may both reduce the need for allogenic blood transfusions and improve postoperative oxygenation in infants. Reducing perioperative allogenic blood transfusions is possible in pediatric patients provided that prophylactic measures are adapted to age, disease and type of surgery  <b>No safety</b>																		
<b>Neilipovitz</b>	Review TXA for major <u>spinal surgery</u>	The majority of studies exploring the role of these drugs in spine surgery have limited patient enrolment and report mixed results.  <b>Safety:</b> TXA was well tolerated by all subjects. There were no cases of hemodynamic instability, clinically overt thrombotic complications, or other adverse effects associated with its use.																		
<b>Trudell (Pennsylvania)</b>	Literature review of the current antifibrinolytic therapy for coronary artery revascularization 4373 patients undergoing coronary revascularization (age non specified)	<b>Safety:</b> - Underisable effect expected with aminocaproic acid and TXA: seizures, renal failure, and rhabdomyolysis - Underisable effect expected with aprotinin : increase in anaphylactic reactions. Additionally an increase of 2 fold in renal failure, 55% in myocardial infarction and heart failure and 181% in stroke or encephalopathy. The study concluded that TXA was less costly than aprotinin and achieved a comparable benefit.																		
<b>Chauhan (India)</b>	Dose comparison of TXA in 150 children with congenital cyanotic heart disease were randomly assigned to one of 5 groups of 30 each	<b>Safety:</b> No complication in the form of renal problems or cerebral events were noted in any of the children study																		
<b>Chauhan (India)</b>	Comparison of aminocaproic acid and TXA in in children with cyanotic congenital heart disease	<b>No safety</b>																		
<b>Chauhan (India)</b>	Control vs TXA in children undergoing cardiac surgery. 120 children randomized into 2 groups.	<b>Safety:</b> No complication in the form of renal or cerebral dysfunction was noted in any of the children studied in two groups.																		
<b>Bulutcu (Turkey)</b>	To investigate reducing of postoperative blood loss by using aprotinin and TXA alone or a combination of these two agents.	<b>Safety:</b> No adverse effect reported.																		
<b>Vacharaksa (Thailand)</b>	67 children undergoing repair of cyanotic congenital heart defect. - 15 mg/kg of TXA - second bolus of TXA (15 mg/kg) or saline placebo	<b>Safety:</b> No adverse effects of TXA were found in this study.																		
<b>Varela Crespo (Spain)</b> (paper available in Spanish)	Effects of a single dose of TXA on bleeding and requirement for blood product transfusion in children undergoing cardiac surgery with CPB	<b>Safety:</b> No adverse effects attributable to the treatment were observed.																		
<b>Breuer (Allemagne)</b>	N = 199 Age médian [25- 75 <sup>th</sup> percentile] = 6 [1 - 19] mois  Comparaison historique rétrospective - <b>Aprotinine (n = 85) :</b> 50 000 KIU/kg avant intervention	<b>Safety:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postoperative outcome.</th> <th>Aprotinine</th> <th>Ac Tranexamic</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mechanical ventilation (h)</td> <td>38 (14-92)</td> <td>23 (10-81)</td> </tr> <tr> <td>ICU stay (day)</td> <td>8 (5-12)</td> <td>7 (4-13)</td> </tr> <tr> <td>Rethoracotomy</td> <td>2 (2.4%)</td> <td>11 (9.6%)*</td> </tr> <tr> <td>Low cardiac output syndrome</td> <td>11 (12.9%)</td> <td>14 (12.3%)</td> </tr> <tr> <td>Renal injury</td> <td>9 (10.6%)</td> <td>11 (9.6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Postoperative outcome.	Aprotinine	Ac Tranexamic	Mechanical ventilation (h)	38 (14-92)	23 (10-81)	ICU stay (day)	8 (5-12)	7 (4-13)	Rethoracotomy	2 (2.4%)	11 (9.6%)*	Low cardiac output syndrome	11 (12.9%)	14 (12.3%)	Renal injury	9 (10.6%)	11 (9.6%)
Postoperative outcome.	Aprotinine	Ac Tranexamic																		
Mechanical ventilation (h)	38 (14-92)	23 (10-81)																		
ICU stay (day)	8 (5-12)	7 (4-13)																		
Rethoracotomy	2 (2.4%)	11 (9.6%)*																		
Low cardiac output syndrome	11 (12.9%)	14 (12.3%)																		
Renal injury	9 (10.6%)	11 (9.6%)																		

+ 10 000 KIU/kg/h + 100 000 KIU/100 mL circuit CEC - <b>TXA (n = 114) :</b> 50 mg/kg avant intervention + 100 mg/100 ml circuit CEC + 50 mg/kg après CEC	Renal failure	0	2 (1.8%)
	Seizure	0	4 (3.5%)
	Other neurological events	4 (4.7%)	3 (2.6%)
	In-hospital mortality	3 (3.5%)	3 (2.6%)
	* significant		

### ***Principales données issues de la littérature***

Les données fournies dans les 10 publications renseignant la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique ne permettent pas de conclure sur le profil de tolérance du produit. Certaines publications citent la possibilité de survenue de cas de thrombose au niveau cérébral, pulmonaire, mésentérique, ou rétinien, la possibilité de survenue d'insuffisance rénale, ainsi que des troubles neurologiques tels que les convulsions.

Concernant les effets indésirables neurologiques tels que les convulsions :

Quatre cas de convulsions ont été rapportés parmi les 114 nourrissons âgés de 1 à 19 mois inclus dans l'étude rétrospective de comparaison historique de Breuer *et al.* L'absence de description des cas dans la publication ne permet pas de conclure sur l'imputabilité de l'acide tranexamique. Il est à noter que : (i) la posologie d'acide tranexamique utilisée dans cette étude est plus élevée que celle préconisée dans le présent document, (ii) la médiane d'âge des enfants est de 4 mois et la plupart étaient âgés de moins de 1 an, donc en dehors de la population cible de la synthèse présente.

Dans une étude similaire chez l'adulte, également de comparaison historique, réalisée par la même équipe chez 1 188 patients (Martin *et al.*, 2008), 27 cas (4,6%) de convulsions ont été rapportés parmi les 592 patients du groupe acide tranexamique. L'absence de description des cas dans la publication ne permet pas de conclure sur l'imputabilité de l'acide tranexamique.

### ***Base Nationale de Pharmacovigilance***

Une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance des cas de convulsions où l'acide tranexamique est suspecté a permis d'identifier 7 cas graves ne concernant que des sujets adultes, aucun n'est survenu dans le cadre d'une chirurgie cardiaque :

- deux cas sont survenus dans le cadre d'un mésusage (utilisation locale lors d'une intervention cérébrale) d'évolution fatale;
- pour les 5 cas restants, une autre explication est possible (antécédents de convulsions, méningiome cérébral, intervention cérébrale, autres médicaments suspects).

Un cas non grave rapporté avec la spécialité Frenolyse<sup>®</sup> (acide tranexamique) qui avait les mêmes indications qu'Exacyl<sup>®</sup> et n'est plus commercialisée, concerne un enfant de 14 ans épileptique connu. Le cas est très peu documenté, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'imputabilité du médicament dans la survenue des convulsions.

Les données de la base nationale de Pharmacovigilance ne permettent pas de conclure qu'il existe ou non un signal concernant un risque convulsivant avec l'acide tranexamique.

### ***Eudravigilance***

La recherche dans la base Eudravigilance a permis d'identifier 250 observations d'effets indésirables, dont 24 sont survenues chez des enfants. Aucun cas de crise convulsive/myoclonie n'a été rapporté. L'indication est connue dans 16 cas, dont aucune ne correspond à une chirurgie cardiovasculaire.

Parmi les 226 cas chez l'adulte, 4 cas de convulsions ont été identifiés. L'indication n'est connue que dans 1 cas (saignements digestifs). Dans 2 cas l'imputabilité liée au médicament ne peut être établie compte-tenu du manque d'information. Dans les 2 autres cas, on note la présence de médicament co-suspect "métoclopramide" connu pour entraîner des symptômes extrapyramidaux et myoclonies, rendant l'imputabilité de l'acide tranexamique dans la survenue des convulsions difficile.

### **Conclusion**

En raison du peu de données de sécurité dans les essais cliniques il n'est pas possible de préciser le profil de sécurité de l'acide tranexamique et notamment le risque convulsivant dans la population pédiatrique devant subir une chirurgie cardiaque. Cependant, le risque de convulsion a été mis en évidence chez l'animal et il est mentionné dans le RCP actuel d'Exacyl<sup>®</sup>, en particulier en présence de facteurs de risques tels qu'antécédents de convulsions, injections intrathécales ou intraventriculaires et applications intracérébrales. Exacyl<sup>®</sup> est contre-indiqué dans ces situations.

## **6. Conclusions**

La chirurgie cardiaque sous CEC active des phénomènes d'inflammation et de fibrinolyse auxquels la population pédiatrique est tout particulièrement exposée. L'utilisation d'antifibrinolytiques dans ce type d'intervention permet de prévenir et de limiter les complications hémorragiques.

Une revue de la littérature a permis d'identifier 11 études d'efficacité qui ont inclus au total 1043 enfants dont 621 ont reçu l'acide tranexamique. La majorité des études étaient contrôlées *versus* placebo. La population étudiée était hétérogène en termes d'âge, de type de chirurgie et de protocole utilisé. Les données d'efficacité suggèrent que l'acide tranexamique peut prévenir les saignements et diminuer les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une CEC, principalement chez les patients cyanosés, voire chez les patients réopérés et lorsque le schéma d'administration permet de maintenir une concentration circulante efficace d'acide tranexamique tout au long de l'intervention.

Il n'existe pas d'étude spécifique d'effet-dose ou de pharmacocinétique chez l'enfant. Cependant d'après les données disponibles, il semble que le traitement optimal comporte :

- une injection initiale de 10 mg/kg administrée après l'induction de l'anesthésie et avant l'incision ;
- une perfusion continue de 10 mg/kg/h ou une injection dans le liquide de remplissage de la CEC dont la dose sera définie en fonction de la procédure de CEC, soit en fonction du poids du patient à la dose de 10 mg/kg, soit en fonction du volume du liquide remplissage de la CEC ;
- une injection de 10 mg/kg en fin d'intervention.

La perfusion continue, bien qu'expérimentée sur très peu de patients, semble plus logique puisqu'elle permettrait de maintenir des concentrations efficaces tout au long d'une intervention prolongée.

En raison du peu de données de sécurité dans les essais cliniques il n'est pas possible de préciser le profil de sécurité de l'acide tranexamique et notamment le risque convulsivant dans la population pédiatrique devant subir une chirurgie cardiaque. Cependant, le risque de convulsion a été mis en évidence chez l'animal et il est mentionné dans le RCP actuel d'Exacyl<sup>®</sup>. Exacyl<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients ayant des facteurs de risque.



Il convient avant d'utiliser l'acide tranexamique de respecter les précautions d'emploi suivantes : 1) rechercher les antécédents de convulsions, et ne pas utiliser l'acide tranexamique en cas d'antécédent de convulsions ; 2) ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; 3) rechercher des troubles de la fonction rénale et adapter la dose d'acide tranexamique en conséquence ; 4) rechercher les facteurs de risque de maladie thromboembolique, et ne pas utiliser l'acide tranexamique en cas d'antécédent trombo-embolique.

En conclusion, la prévention des hémorragies en chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique et nécessitant une CEC doit faire l'objet d'une prise en charge globale qui peut comprendre l'utilisation d'un antifibrinolytique, en l'occurrence l'acide tranexamique. Cette prise en charge devra être adaptée au cas par cas, en fonction du type et de la durée de l'intervention et des caractéristiques du patient.

## 7. Références bibliographiques

Andersson L, Nilsoon I, Colleen S, et al : Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann NY Acad Sci* 1968; 146: 642-58.

Bulutcu FS, Ozbek U, Polat B, Yalcin Y, Karaci AR, Bayindir O: Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Paediatr Anaesth* 2005;15: 41–6

Breuer T, Martin K, Wilhelm M, Wiesner G, Schreiber C, Hess J, Lange R, Tassani P: The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008.

Chauhan S, Bisoi A, Modi R, Gharde P, Rajesh MR: Tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Indian J Med Res* 118, August 2003, pp 86-89

Chauhan S, Bisoi A, Kumar N, Mittal D, Kale S, Kiran U, Venugopal P: Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12: 121-4

Chauhan S, Das SN, Bisoi A, Kale S, Kiran U: Comparison of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18: 141-3

Eaton MP : Antifibrinolytic Therapy in Surgery for Congenital Heart disease. *Anesth Analg* 2008; 106: 1087 – 1100

Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, Sarpal RS, Oyen LJ, Ereth MH. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92: 1131–6

Guay J, de Morloose P: Minimizing perioperative blood loss and transfusion in children. *Can J Anesth* 2006; 53(6): 559-567

Gruber EM, Shukla AC, Reid RW, Hickey PR, Hansen DD. Synthetic antifibrinolytics are not associated with an increased incidence of baffle fenestration closure after the modified fontan procedure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14: 257-9

Lacour Gayet F et coll: The Aristocltle score : a complexity- adjusted method to evaluate surgical results. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2004; 25: 911-924

Levin E, Wu J, Devine DV : Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 83(1): 54-59.

- Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P: The Risks of Aprotinin and **Tranexamic Acid** in Cardiac Surgery: A One-Year Follow-Up of 1188 Consecutive Patients. *Anesth Analg* 2008; 107:1783-1790
- Murphy BA, Ririe DG, James RL, Butterworth JF. Simulated serum concentrations of tranexamic acid (TXA) with clinically used dosing regimens in children during repair of congenital heart defects. *Anesthesiology* 2001;95:A1267
- Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM: A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001; 93(1): 82-7.
- Nuttall GA and coll: A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *Journal of cardiac and vascular surgery* 2008; 22(2): 230-235.
- Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, Mayer JE, Gorlin JB, Burrows FA. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 990-6
- Schlag MG, Hopf R, Zifko U et al. Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002; 144(1): 63-9.
- Schlag MG, Hopf R, Redl H et al. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery*. 2000; 47(6): 1463-7.
- Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet adp during extracorporeal circulation. *Am J Hematology* 1991; 38: 113-9
- Trudell J, McMurdy N: Current antifibrinolytic therapy for coronary artery revascularization. *AANA Journal* 2008; 76(2): 121-4.
- Tsementzis SA, Meyer CH, Hitchcock ER: Cerebral blood flow in patients with a subarachnoid haemorrhage during treatment with tranexamic acid. *Neurochirurgia* 1992; 35: 74-8.
- Vacharaksa K, Prakanrattana U, Suksompong S, Chumpathong S: Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 3): S904-9.
- Van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 594-9
- Varela Crespo CA., Sanabria Carretero PO, et al.: "[Effect of tranexamic acid on postoperative bleeding in pediatric heart surgery]." *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54(3): 155-61.
- Yamaura A, Nakamura T, Makino H et al. Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. Animal experiment and a review of literature. *Eur Neurol*. 1980; 19(2): 77-84.
- Zonis Z, Seear M, Reichert C, Sett S, Allen C. The effect of preoperative tranexamic acid on blood loss after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 982-7