



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute et son impact en termes de morbi-mortalité

Vincent Arnould

► **To cite this version:**

Vincent Arnould. Évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute et son impact en termes de morbi-mortalité. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02936465

**HAL Id: dumas-02936465**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02936465v1>**

Submitted on 11 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

EVALUATION DE L'UTILISATION DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS  
L'HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE  
ET SON IMPACT EN TERMES DE MORBI-MORTALITE

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

Par

Vincent ARNOULD

Né le 29/06/1989 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 5 septembre 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Madame le Professeur Carole ICHAI

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT  
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES  
Monsieur le Docteur Jean-Christophe ORBAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémi PLATTIER



UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

EVALUATION DE L'UTILISATION DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS  
L'HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE  
ET SON IMPACT EN TERMES DE MORBI-MORTALITE

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

Par

Vincent ARNOULD

Né le 29/06/1989 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 5 septembre 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Madame le Professeur Carole ICHAI

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT  
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES  
Monsieur le Docteur Jean-Christophe ORBAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémi PLATTIER

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
1. HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE .....	10
2. ACIDE TRANEXAMIQUE (ATX), CHIRURGIE ET HEMORRAGIE AIGUE .....	10
3. ACIDE TRANEXAMIQUE ET HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE .....	12
4. OBJECTIF DE L'ETUDE .....	13
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>14</b>
1. TYPE D'ETUDE.....	14
2. CRITERES D'INCLUSION .....	14
3. DUREE DE L'ETUDE.....	14
4. DONNEES RECUEILLIES .....	15
5. CONSTITUTION DES COHORTES .....	16
6. ANALYSE STATISTIQUE .....	16
<b>RESULTATS.....</b>	<b>17</b>
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	17
2. ÉVALUATION DE L'UTILISATION DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE .....	19
3. RELATION ACIDE TRANEXAMIQUE ET SEVERITE DES PATIENTS ATTEINTS D'HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE .....	20
4. EFFETS SECONDAIRES IMPUTABLES A L'ACIDE TRANEXAMIQUE .....	24
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>29</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>30</b>
ANNEXE 1 : SCORE IGS II.....	33
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION KDIGO DE L'IRA.....	34
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>35</b>

# ABREVIATIONS

AOD : anticoagulant oral direct

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

ATX : acide tranexamique

CGR : concentré de globules rouges

CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse

EOGD : endoscopie oeso gastro duodénale

EP : embolie pulmonaire

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HD : hémorragie digestive

HNF : héparine non fractionnée

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Index de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

NAD : noradrénaline

OR : Odds ratio

PAs : pression artérielle systolique

PFC : plasma frais congelé

RR : risque relatif

SCA : syndrome coronarien aigu

TH : transplantation hépatique

TVP : thrombose veineuse profonde

VO : varice œsophagienne

VCT : varice cardio tubérositaire

# INTRODUCTION

## 1. Hémorragie digestive haute

L'anesthésiste réanimateur est régulièrement confronté aux hémorragies digestives (HD) hautes. En effet, l'incidence annuelle des HD hautes de l'adulte en France se situe autour de 100 à 150 épisodes pour 100 000 habitants (1), ou encore autour de 60 000 hospitalisations par an au Royaume uni (2). Dans un audit national ayant eu lieu en Angleterre, il a été montré que 36% des saignements digestifs hauts sont imputables à un ulcère gastroduodéal, tandis que 24% sont attribuables à un ulcère œsophagien, et seulement 11% des HD hautes étaient causées par un saignement de varice œsophagienne. (3)

Cependant la mortalité lors d'un saignement par ulcère oeso-gastroduodéal (9%) est moins importante que lors d'un saignement d'origine variqueuse (15%). Cette mortalité allant jusqu'à 30% chez les patients cirrhotiques toutes étiologies confondues. (3,4)

Le principal facteur prédictif de mortalité dans les HD hautes décrit dans la littérature est la récurrence précoce du saignement, qui touche 10% des saignements ulcéreux contre 25% des saignements variqueux (varice œsophagienne ou cardio tubérositaire) (5). Une étude portant sur les patients atteints d'ulcère montre que 50% des resaignements ont lieu dans les 24 premières heures (6). Les thérapeutiques actuelles n'ont pas permis de modifier le taux de resaignement depuis 15 ans (7).

Au vu de ces données, il semble nécessaire d'agir sur le risque de récurrence précoce du saignement afin de diminuer la mortalité des patients souffrant d'hémorragie digestive haute.

## 2. Acide tranexamique (ATX), chirurgie et hémorragie aigue

Lors d'une agression tissulaire, l'organisme répond par une cascade biochimique appelée l'Hémostase avec pour objectif la formation d'un clou plaquettaire stabilisé par l'agrégation de fibrine.

La formation de plasmine met en péril la stabilité de ce clou plaquettaire par activation de la fibrinolyse et ainsi majore le risque de saignement.

L'ATX est un dérivé synthétique de la lysine, qui se lie de façon compétitive sur le plasminogène avec comme conséquence la diminution de formation de plasmine (8,9). En diminuant la fibrinolyse l'ATX permettrait de limiter le saignement lors d'une agression tissulaire.

De ce fait, l'acide tranexamique est administré aux patients lors de chirurgies majeures afin de réduire le saignement et la nécessité de support transfusionnel. Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un effet bénéfique de l'ATX dans le cadre de chirurgies diverses (orthopédiques, cardiaques, urologiques, hépatiques, vasculaires) avec une réduction d'un tiers de la probabilité de transfusion sanguine chez ces patients bénéficiant d'ATX malgré des indices d'hétérogénéité élevés (10,11). Par ailleurs, ces méta-analyses ne montraient pas de différence sur l'incidence des effets secondaires décrits comme imputables à l'ATX tels que la survenue d'un évènement coronarien, d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire, ou de convulsion. Elles ne retrouvent pas non plus de différence sur la mortalité.

Une étude rétrospective américaine de grande ampleur sur une cohorte de plus de 800 000 patients bénéficiant d'arthroplastie de hanche ou de genou, montre une réduction des besoins transfusionnels chez les patients recevant de l'ATX (7,7% vs 20,1%) (12) sans différence sur les effets secondaires.

L'utilisation de l'acide tranexamique s'est également démocratisée dans la chirurgie à risque hémorragique important, notamment lors de la transplantation hépatique. Deux études montrent une diminution du nombre de concentrés globulaires rouges et de plasmas frais congelés administrés lors de transplantations hépatiques chez les patients bénéficiant d'ATX sans différence sur les évènements thromboemboliques. (13,14)

L'acide tranexamique a aussi montré son efficacité dans la prise en charge du choc hémorragique lors de l'étude prospective randomisée CRASH 2 qui objective une diminution de la mortalité chez les patients traumatisés sévères. Dans ce contexte, l'efficacité de l'ATX est d'autant plus importante que son administration est précoce (inférieure à 3 heures du traumatisme) (15).

Dans l'étude WOMAN, étude multicentrique internationale randomisée sur plus de 20 000 patientes atteintes d'hémorragies du post-partum, son utilisation a permis de montrer une diminution significative de la mortalité par hémorragie sans survenue majorée d'évènements indésirables (16).

Ces récentes études ont permis de modifier les recommandations nationales (17) et internationales (18) de prise en charge du choc hémorragique.



L'utilisation de l'ATX permet de réduire le taux transfusionnel au cours de certaines chirurgies voire la mortalité en réanimation en traumatologie et en obstétrique. En ce sens, il est licite de se questionner sur l'utilisation de cette molécule dans la prise en charge de l'HD haute.

### 3. Acide tranexamique et hémorragie digestive haute

En 1973, la première étude prospective posant la question de l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute paraissait. Les besoins transfusionnels chez les patients bénéficiant d'ATX étaient inférieurs au groupe contrôle (19).

Depuis, certains travaux ont tenté d'évaluer l'efficacité de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute. Les méta-analyses de *Gluud* et *Morgan* (20,21) observent une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'HD haute recevant de l'ATX, sans différence significative sur le contrôle du saignement, les effets secondaires ou encore le taux transfusionnel. Cependant les études sur lesquelles sont basées ces méta-analyses sont anciennes, comportent de nombreux biais et sont pour la plupart antérieures au recours systématique de l'endoscopie digestive et aux inhibiteurs de pompe à protons.

Deux méta-analyses plus récentes (2014) aboutissent aux mêmes conclusions.

*Manno et al.* ont mis en évidence une diminution de mortalité avec un risque relatif (RR) à 0,66, mais déplorent également le manque de puissance et la faible qualité des études de la littérature sur ce sujet (22). *Bennett et al.* vont plus loin en signifiant qu'aucune conclusion ne peut être tirée sur la base de la littérature, bien qu'il existe un probable bénéfice en terme de mortalité, de contrôle de saignement et de taux transfusionnel. Il y aurait eu probablement un intérêt à différencier les patients cirrhotiques dans l'analyse (23).

Ainsi, par manque de preuve évidente, l'acide tranexamique est absent des recommandations nationale (24) et internationales de prise en charge de l'hémorragie digestive haute (24–26).

Cela se retrouve en pratique quotidienne. Une étude américaine observationnelle monocentrique met en évidence la faible utilisation de l'ATX dans le cadre d'HD haute : 0,6% dans les unités de soins intensifs médicaux contre 1,19% dans les unités de soins intensifs chirurgicaux (27).

On retrouve dans l'audit national anglais de 2007 les mêmes résultats avec une utilisation moyenne de 1% de l'ATX dans cette indication (2).

Les recommandations sur la prise en charge du choc hémorragique (17) de la SFAR en 2015 préconisaient d'extrapoler les conclusions en traumatologie aux autres situations hémorragiques : « Il faut probablement administrer l'acide tranexamique selon le même schéma chez les patients non traumatisés en choc hémorragique (GRADE 2 +). »

#### 4. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence de l'utilisation de l'acide tranexamique au cours de la prise en charge d'une hémorragie digestive haute chez les patients hospitalisés en réanimation, d'identifier les caractéristiques cliniques ou paracliniques associées à la décision de prescription et enfin d'évaluer ses effets en termes de morbi-mortalité.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique au sein du service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Archet 2 du CHU de Nice entre Décembre 2013 et Février 2019. L'étude a été enregistrée auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et l'autorisation a été obtenue de collecter les données du dossier médical des patients inclus.

## 2. Critères d'inclusion

Étaient inclus les patients de plus de 18 ans admis dans le service de réanimation médico chirurgicale de l'Archet 2 pour la prise en charge d'une hémorragie digestive haute avec réalisation d'une endoscopie oeso-gastro duodénale (EOGD) durant leur hospitalisation. Ces patients ont été identifiés rétrospectivement à l'aide du logiciel Clinicom<sup>®</sup> du CHU de Nice.

Les patients étaient pris en charge selon les habitudes du service, en accord avec les recommandations nationales en vigueur (24). Le site de l'Archet dispose d'un plateau technique avec salle d'endoscopie, de radiologie interventionnelle et bloc opératoire opérationnels 24h/24 et 7 jours/7.

## 3. Durée de l'étude

Dans un objectif d'homogénéisation des données, la période d'inclusion a été définie par la mise en service du logiciel Métavision<sup>®</sup> en 2012 et l'utilisation de ce logiciel en tant que dossier médical informatisé en 2013 afin de garantir la disponibilité et l'exhaustivité des données.

#### 4. Données recueillies

Les données ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel Clinicom<sup>®</sup>, du logiciel Métavision<sup>®</sup>, et du terminal urgences du CHU de Nice.

Nous avons analysé pour chacun des patients inclus les données suivantes :

- Les caractéristiques démographiques : âge, sexe, poids et taille avec calcul de l'Index de Masse Corporelle (IMC) exprimé en kg/m<sup>2</sup>
- La présence de comorbidités (présence d'une cirrhose ou non avec calcul du score de Child-Pugh, présence ou non d'une coronaropathie, d'une insuffisance rénale chronique, d'antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, de thrombose artérielle définie par un artériopathie oblitérant des membres inférieurs (AOMI) ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine ischémique, d'épilepsie)
- La prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant : anti-vitamine K (AVK), anticoagulant oral direct (AOD) ou héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM))
- Le mode d'extériorisation de l'hémorragie à l'admission (hématémèse, méléna, rectorragies)
- La présence ou non d'un état de choc hémorragique défini comme la présence d'un saignement actif associé à une Pression artérielle systolique (PAS) inférieure ou égale à 90 mmHg ou nécessitant l'administration d'un support catécholaminergique. (17)
- Le calcul du Score IGS II (Indice de Gravité Simplifié II) (*Annexe 1*) et la survenue d'une ou plusieurs défaillances d'organes (la défaillance rénale étant définie par la classification KDIGO (*annexe 2*), neurologique, respiratoire, hépatique, hématologique),
- Le temps passé sous noradrénaline et sous ventilation mécanique.
- La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital
- La mortalité en réanimation, intra-hospitalière, au 28<sup>ème</sup> et au 90<sup>ème</sup> jours
- L'administration d'acide tranexamique, son délai d'administration ainsi que la dose totale
- Le taux transfusionnel (nombres de concentrés globulaires rouges (CGR), nombre de plasma frais congelés (PFC) et nombre de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) administrés)
- L'administration de fibrinogène de synthèse
- L'ensemble des données biologiques dont la lactatémie à l'admission du patient
- Le délai de réalisation de la première EOGD
- Le diagnostic étiologique du saignement digestif établi par l'endoscopie
- Le succès ou l'échec de l'hémostase per EOGD

- La nécessité de recours à un traitement radiologique interventionnel (embolisation, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS))
- La nécessité d'un recours à la chirurgie d'hémostase
- La survenue de complications possiblement imputables à l'acide tranexamique (convulsions, thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP), thrombose artérielle, syndrome coronarien aigu (SCA), insuffisance rénale aiguë (IRA))

## 5. Constitution des cohortes

Les patients étaient séparés en deux groupes : ceux ayant bénéficié de l'administration d'acide tranexamique au cours de leur séjour y compris la période pré-hospitalière, et l'autre groupe n'ayant reçu à aucun moment de l'acide tranexamique au cours de sa prise en charge.

## 6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView 5.0.

La distribution des variables quantitatives a été analysée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et de leur déviation standard (DS) si leur distribution est normale, ou sous forme de médiane et de leurs 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles (écart interquartile EI) si leur distribution n'est pas gaussienne. Les variables catégorielles sont présentées sous formes de pourcentages avec leurs fréquences.

Un test t de Student était utilisé pour la comparaison des variables quantitatives de distribution normale. Un test de U Mann et Whitney était utilisé pour la comparaison de variables quantitatives de distribution non gaussienne. Un test du Chi2 a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était < 0.05.

Il a été prévu de réaliser une analyse statistique dans un sous-groupe de la population de l'étude ayant présenté un état de choc tel que défini plus haut.

Une régression logistique multiple a été réalisée pour tester le caractère indépendant du recours à l'acide tranexamique et des variables associées à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour en analyse univariée avec un  $p < 0.05$ . Les Odds ratio sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

# RESULTATS

Entre décembre 2013 et Février 2019, 164 patients ont été hospitalisés dans le service de réanimation médico chirurgicale de l'hôpital Archet 2 pour la prise en charge d'une hémorragie digestive haute.

## 1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée sont présentées dans le *tableau 1*.

Dans notre population, 54 patients (33%) ont reçu de l'ATX et 110 patients (67%) n'en ont pas bénéficié. Notre population était répartie de manière équitable concernant le sexe, bien que majoritairement masculine, avec 70% d'hommes dans les deux groupes; l'âge moyen était comparable, 62 ans dans le groupe ATX contre 67 ans dans le groupe sans ATX ( $p=0,07$ ), les patients présentaient un IMC moyen comparable dans les deux groupes (25,9 contre 26,9).

En termes d'antécédents et de comorbidités, les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des critères: cirrhose, antécédent d'ulcère ou de varice œsophagienne, insuffisance rénale chronique (IRC), thrombose artérielle, maladie thromboembolique veineuse, épilepsie. Concernant la coronaropathie, on remarque que les patients coronariens ont tendance à moins recevoir d'ATX, malgré l'absence de significativité ( $p=0,09$ ).

Les deux groupes ne présentaient pas de différence en ce qui concerne les traitements au long cours par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants. Ils ne présentaient pas de différence non plus sur le type d'extériorisation ni sur l'origine du saignement.

Les caractéristiques biologiques étaient équivalentes dans les deux groupes notamment l'hémoglobémie initiale (8,4 vs 8,2 g/dl) avec un  $p=0,47$  ou encore la lactatémie initiale (2,4 vs 2,6 mmol/L  $p=0,85$ )

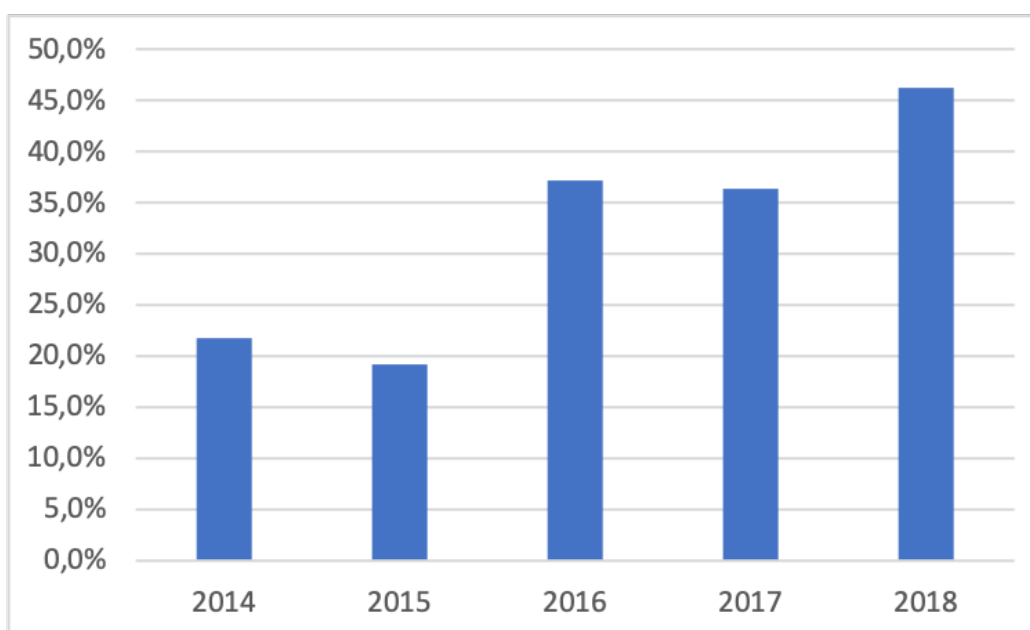
	ATX	Pas d'ATX	<i>p</i>
n (%)	<b>54 (33)</b>	<b>110 (67)</b>	
<b><i>Caractéristiques démographiques</i></b>			
Homme, n (%)	38 (70)	77 (70)	0,96
Age (années), moyenne ± DS	62 ± 14	67 ± 15	0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne ± DS	26,9 ± 5,7	25,9 ± 5,1	0,27
<b><i>Antécédents, n (%)</i></b>			
Cirrhose	23 (43)	43 (39)	0,67
HTP, VO, VG	14 (26)	19 (17)	0,19
Ulcère	13 (24)	17 (16)	0,18
Coronaropathie	7 (13)	27 (25)	0,09
Thrombose artérielle (AOMI/AVC)	5 (9)	12 (11)	0,75
Maladie thromboembolique veineuse	7 (13)	13 (12)	0,83
Épilepsie	2 (4)	7 (6)	0,72
Insuffisance rénale chronique	5 (9)	13 (12)	0,62
<b><i>Traitement au long cours, n (%)</i></b>			
Antiagrégant plaquettaire	13 (24)	32 (29)	0,50
Traitement anticoagulant	7 (13)	18 (16)	0,57
<b><i>Type d'extériorisation, n (%)</i></b>			
Hématémèse	32 (59)	70 (64)	0,59
Méléna	28 (52)	59 (54)	0,83
Rectorragie	8 (15)	21 (19)	0,5
<b><i>Origine du saignement, n (%)</i></b>			
Ulcère œsogastroduodéal	26 (48)	56 (51)	0,74
VO/VCT	23 (43)	37 (34)	0,26
<b><i>Caractéristiques biologiques</i></b>			
Hb (g/dL), moyenne ± DS	8,4 ± 1,6	8,2 ± 1,8	0,47
TP (%), moyenne ± DS	61 ± 23	67 ± 20	0,07
Créatininémie (µmol/L), médiane [EI]	96,5 [78-139]	93,5 [72-132]	0,5
Lactatémie (mmol/L), médiane [EI]	2,4 [1,4-5,6]	2,6 [1,4-5,7]	0,85
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L), moyenne ± DS	144 ± 91	176 ± 116	0,08

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients de la population générale

## 2. Évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique

Nous avons évalué l'utilisation de l'acide tranexamique dans notre population en fonction des années de recrutement. (*Schéma 1*)

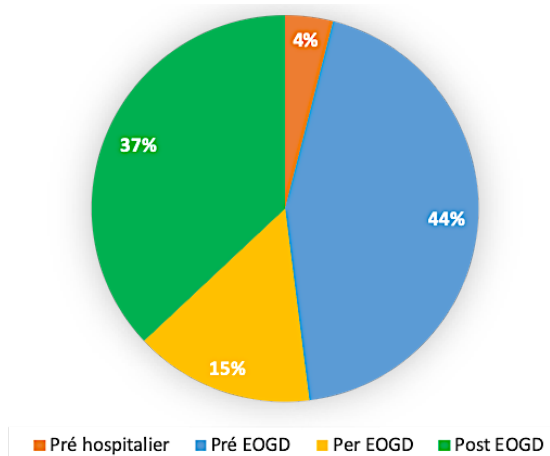
L'utilisation de l'acide tranexamique a augmenté entre 2015 et 2016.



*Schéma 1 Utilisation de l'ATX exprimée en pourcentage par année*

La répartition du timing d'administration de l'ATX dans notre population est la suivante :

2 patients (4%) ont reçu le traitement en pré hospitalier, 24 patients (44%) en pré EOGD, 8 patients (15%) en per EOGD et 20 patients (37%) en post EOGD. (*Schéma 2* ci-dessous)





La médiane de dose administrée d'acide tranexamique est de 1 gramme [1-2] . La dose la plus importante administrée au cours du séjour d'un même patient étant de 3,5 grammes au total.

### 3. Relation acide tranexamique et sévérité des patients atteints d'hémorragie digestive haute

#### a. Analyse sur population totale

Les patients du groupe acide tranexamique semblent présenter un tableau clinique plus sévère, avec une différence significative sur le score IGS2 ( $p=0,02$ ), le recours à la noradrénaline (NAD) ( $p<0,001$ ) et la mortalité en réanimation, au 28<sup>ème</sup> et au 90<sup>ème</sup> jour (respectivement  $p=0,004$ ,  $p=0,018$  et  $p=0,053$ ).

Le *tableau 2*, décrit les marqueurs de gravité des patients ainsi que l'évolution du saignement et l'efficacité thérapeutique.

Le taux transfusionnel en CGR, PFC et fibrinogène de synthèse était plus important dans le groupe acide tranexamique, avec en moyenne 2 CGR ,2 PFC et 3 grammes de fibrinogène supplémentaires par patient dans le groupe ATX ( $p<0,001$ ).

Le recours à la noradrénaline et la durée d'administration de celle-ci étaient également plus importants dans ce groupe.

Le nombre de patients ayant nécessité une épuration extra rénale était plus élevé dans le groupe ATX (17% vs 2%  $p<0,001$ ), ainsi que le recours à une intubation oro-trachéale avec support ventilatoire (72% vs 36%  $p<0,001$ ) et la présence d'une défaillance hépatique (26% vs 12%  $p=0,04$ ).

Concernant la prise en charge thérapeutique et l'évolution du saignement, il n'est pas retrouvé de différence significative sur l'efficacité de l'hémostase en fin d'EOGD ( $p=0,66$ ).

Le nombre de patients ayant nécessité un geste de radiologie interventionnelle à type d'embolisation sélective ou d'une chirurgie d'hémostase était plus élevé dans le groupe ATX (39% vs 15% dans le groupe sans ATX ;  $p<0,001$  pour l'embolisation et 17% vs 4% dans le groupe sans ATX pour la chirurgie ;  $p=0,01$ )

Il n'existe pas de différence concernant la nécessité de reprise en EOGD des patients (28% vs 29%) ni concernant la survenue d'un resaignement ayant conduit à la réalisation d'un geste endoscopique, en radiologie interventionnelle ou en chirurgie après le premier épisode résolutif (37% dans le groupe ATX contre 29% dans le groupe sans ATX ; p=0,3)

	ATX	Pas d'ATX	p
n (%)	<b>54 (33)</b>	<b>110 (67)</b>	
<b>Marqueurs de gravité</b>			
Score IGS2, moyenne $\pm$ DS	55 $\pm$ 21	48 $\pm$ 19	0,02
Nombre total de CGR transfusés, médiane [EI]	6 [4-10]	4 [2-6]	<0,001
Nombre total de PFC transfusé, médiane [EI]	2 [1-4]	0 [0-2]	<0,001
Fibrinogène administré (g), médiane [EI]	3 [1,5-3]	0 [0-0]	<0,001
Recours à la NAD, n (%)	37 (69)	42 (38)	<0,001
Durée d'administration de NAD (h), médiane [EI]	48 [0-96]	0 [0-24]	<0,001
Dose maximale de NAD ( $\mu$ g/kg/min), médiane [EI]	0,1 [0-0,75]	0 [0-0,18]	<0,001
CVVH, n (%)	9 (17%)	2 (2%)	<0,001
Nécessité de ventilation mécanique, n (%)	39 (72)	39 (36)	<0,001
Coma, n (%)	36 (67)	33 (30)	<0,001
Défaillance hépatique, n (%)	14(26)	14 (12)	0,04
<b>Évolution du saignement et efficacité thérapeutique, n (%)</b>			
Hémostase efficace per EOGD	29 (54)	55 (50)	0,66
Embolisation en artériographie	21 (39)	16 (15)	<0,001
Chirurgie d'hémostase	9 (17)	4 (4)	0,01
Reprise endoscopique	15 (28)	32 (29)	0,86
Resaignement	20 (37)	32 (29)	0,3
<b>Durée de séjour et mortalité,</b>			
Mortalité en réanimation, n (%)	14 (26)	10 (9)	0,004
Mortalité au 28 <sup>ème</sup> jour, n (%)	17 (31)	17 (15)	0,018
Mortalité au 90 <sup>ème</sup> jour, n (%)	18 (33)	22 (20)	0,053

Tableau 2. Marqueurs de gravité, évolution du saignement et efficacité thérapeutique dans la population générale

En analyse multivariée, après régression logistique (*tableau 3*), il apparaît comme facteur indépendamment associé à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour les variables suivantes : l'obésité (OR : 3,77) la dose de noradrénaline maximum administrée (OR : 18,13) et l'origine du saignement par VO ou VCT (OR : 2,62).

Après ajustement sur ces variables, la prescription d'acide tranexamique n'est pas associée à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour (OR : 1,1 (0,41-2,94) ; p=0,84).

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Obésité (IMC>30)	3,77	(1,35-10,5)	0,01
Dose NAD maximum	18,13	(4,89-67,3)	<0,001
VO/VCT	2,62	(1,06-6,47)	0,037

*Tableau 3. Variables indépendamment associées à la mortalité à J28 en analyse multivariée*

#### b. Analyse du sous-groupe de patients en état de choc hémorragique

Nous avons réalisé une analyse de sous-groupe sur les patients en état de choc hémorragique (n= 79) afin de comparer les deux groupes, avec (n= 42) ou sans acide tranexamique (n=37). (*Tableau 4*)

Le score IGS 2 n'est plus différent entre les deux groupes (moyenne de 60,9 vs 62,2). Il n'existe pas de différence sur les marqueurs de gravité comme la défaillance rénale, neurologique, respiratoire ou hépatique, ni sur la mortalité en réanimation (37% vs 24% p= 0,18), ou sur la mortalité au 28<sup>e</sup> jour (41% vs 29% p= 0,26).

Cependant on observe une différence significative de dose de NAD maximale entre les deux groupes (0,57 µ/kg/min dans le groupe ATX vs 0,37 µ/kg/min dans le groupe sans ATX p=0,046) ainsi qu'une différence sur le taux transfusionnel plus important dans le groupe acide tranexamique.

Concernant les marqueurs d'évolution du saignement, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ni sur l'hémostase per EOGD, ni sur la nécessité d'embolisation, de chirurgie d'hémostase, de reprise endoscopique ou encore sur le resaignement.

Variable	ATX	Pas d'ATX	p
n	37	42	
<b>Marqueurs de gravité</b>			
Score IGS2, moyenne $\pm$ DS	60,9 $\pm$ 18,4	62,2 $\pm$ 19,3	0,76
Dose NAD max, ( $\mu$ /kg/min), moyenne $\pm$ DS	0,57 $\pm$ 0,46	0,37 $\pm$ 0,43	0,046
CVVH, n (%)	7 (19)	2 (5)	0,08
Coma, n (%)	30 (81)	29 (69)	0,22
Nécessité de VM, n (%)	33 (89)	32 (76)	0,13
Défaillance hépatique, n (%)	12 (32)	11(26)	0,54
Nombre total de CGR transfusés, médiane [EI]	8 [5-12]	5 [4-8]	0,01
Nombre total de PFC transfusés, médiane [EI]	3 [2-4]	2 [0-3]	0,02
Mortalité en réanimation, n (%)	14 (37)	10 (24)	0,18
Mortalité au 28 <sup>ème</sup> jour, n (%)	15 (41)	12 (29)	0,26
Mortalité au 90 <sup>ème</sup> jour, n (%)	16 (43)	13 (31)	0,26
<b>Évolution du saignement et efficacité thérapeutique n (%)</b>			
Hémostase efficace per EOGD	18 (49)	20 (47)	0,93
Embolisation en artériographie	16 (43)	13 (31)	0,26
Chirurgie d'hémostase	8 (22)	3 (7)	0,06
Reprise endoscopique	13 (35)	16 (38)	0,79
Resaignement	17 (46)	16 (38)	0,48

Tableau 4. Marqueurs de gravité, évolution du saignement et efficacité thérapeutique, chez les patients présentant un état de choc hémorragique dans les deux groupes.

Nous avons également réalisé une analyse multivariée par régression logistique (*tableau 5*) et les variables suivantes sont associées de manière indépendante à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour : l'obésité (OR : 4,49) la dose de NAD maximale (OR : 23,49), et en qualité de facteur protecteur l'origine du saignement par UGD (OR : 0,23).

Après ajustement sur ces variables, la prescription d'acide tranexamique n'est pas associée à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour (OR : 0,84 (0,25-2,81)) ; p=0,78) dans ce sous-groupe de patients en état de choc hémorragique.

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Obésité (IMC>30)	4,49	(1,15-18,35)	0,03
Dose NAD maximum	23,49	(3,83-143,98)	<0,001
Ulcère gastroduodénal	0,23	(0,07-0,78)	0,02

Tableau 5. Variables indépendamment associées à la mortalité au 28<sup>ème</sup> jour, en analyse multivariée, dans le sous-groupe de patients en état de choc hémorragique

#### 4. Effets secondaires imputables à l'acide tranexamique

Le *tableau 6* décrit les effets secondaires reconnus de l'ATX retrouvés lors de son utilisation dans notre population en comparant les deux groupes.

Il n'existe pas de différence significative entre le groupe acide tranexamique et sans ATX concernant la survenue de SCA (7% vs 5% ; p=0,48), de thrombose artérielle (0% vs 1% ; p>0,99), de TVP (0% vs 5% ; p= 0,17), d'EP (2% vs 0% ; p= 0,33) ou de convulsion (2% vs 1% ; p=0,55).

Concernant l'insuffisance rénale aigue, il n'y a pas de différence sur la survenue d'IRA KDIGO 1 ou 2 mais une différence sur l'IRA KDIGO 3 (30% groupe ATX vs 8% groupe sans ATX p<0,001).

Variable	ATX	Pas d'ATX	p
SCA, n (%)	4 (7)	5 (5)	0,48
Thrombose artérielle, n (%)	0 (0)	1 (1)	0,99
TVP, n (%)	0 (0)	5 (5)	0,17
EP, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,33
Convulsion, n (%)	1 (2)	1 (1)	0,55
IRA KDIGO 1, n (%)	9 (17)	25 (23)	0,37
IRA KDIGO 2, n (%)	6 (11)	16 (15)	0,54
IRA KDIGO 3, n (%)	16 (30)	9 (8)	< 0,001

Tableau 6. Comparaison des effets secondaires imputables à l'ATX entre les 2 groupes

## DISCUSSION

Dans notre étude, les patients admis en réanimation pour une HD haute ont bénéficié à hauteur de 33% d'acide tranexamique, un taux élevé comparé à son utilisation dans les études antérieures (2,27). Nous notons une augmentation de son utilisation entre 2015 et 2016 qui correspond à la parution des recommandations formalisées d'expert de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation concernant la prise en charge du choc hémorragique de 2015 (17). La mise en place de ces recommandations semble avoir eu un impact sur la prise en charge des hémorragies digestives hautes.

Les patients pour lesquels il a été décidé d'administrer de l'acide tranexamique correspondent à une population plus grave tant sur le score IGS2, les besoins en noradrénaline, les besoins transfusionnels et la mortalité. Ces patients relèvent d'une plus grande difficulté de prise en charge notamment endoscopique avec des situations d'échappement thérapeutique. Il existe dans le groupe acide tranexamique, une plus grande propension à un geste d'hémostase de secours par embolisation radiologique ou par chirurgie. Ce sont donc les patients les plus graves qui bénéficient de l'administration d'acide tranexamique et qui de par la gravité de leur tableau clinique sont plus souvent victimes de multiples défaillances d'organes au décours.

L'analyse en sous-groupe comparant les patients les plus graves, en état de choc hémorragique montre une perte de différence concernant la mortalité, l'efficacité et le contrôle du saignement.

Malgré l'ajustement par sélection de l'état de choc hémorragique, les patients du groupe acide tranexamique étaient probablement plus graves : la moyenne de dose de NAD maximale reste supérieure dans le groupe ATX (0,57  $\mu$ /kg/min dans le groupe ATX vs 0,37  $\mu$ /kg/min dans le groupe sans ATX).

Cependant, après ajustement en analyse multivariée, l'acide tranexamique n'est plus associé à un surrisque de mortalité au 28<sup>e</sup> jour tant dans la population générale que dans le sous-groupe des patients les plus graves et en état de choc.

Il restera donc difficile de tirer des conclusions sur des groupes de patients probablement différents en termes de gravité. Mais bien que les patients soient plus graves dans le sous-groupe acide tranexamique en état de choc hémorragique, il n'y a pas de différence de resaignement ni de mortalité au 28<sup>e</sup> jour, ce qui permet d'imaginer une possible action bénéfique de l'ATX.

Dans la littérature, les études de grande ampleur telles que CRASH-2 (15) et WOMAN (16) ayant évalué l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'état de choc hémorragique, avaient des protocoles d'administration de 1 gramme sur trente minutes puis de 1 gramme sur huit heures. Dans notre étude, nous observons des doses similaires avec une dose médiane de 1 gramme témoignant bien de l'extrapolation de ces résultats aux autres situations cliniques, comme préconisée par les experts de la SFAR (17).

En ce qui concerne les effets secondaires, dans CRASH-2 (15), 1% des patients ont développé une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire et 1% également un évènement occlusif artériel. Notre étude retrouve des résultats similaires avec une faible incidence d'évènements thromboemboliques (0% de TVP et 2% d'EP) et de thromboses artérielles (7% de SCA et 0% d'ischémie aigue artérielle) sans différence entre les 2 groupes.

De plus, il n'y a pas de différence en termes de convulsions entre les 2 groupes avec une incidence faible. Les évènements comitiaux attribuables à l'ATX dans la littérature sont décrits pour des posologies bien plus élevées. En effet, il a été montré un effet pro convulsivant en chirurgie cardiaque pour une posologie de 80 à 100 mg/kg (28) ou encore pour des doses de 7,5 à 20 grammes par jour d'acide tranexamique. (29,30)

Comparativement, le patient ayant reçu la plus forte dose d'acide tranexamique a bénéficié de 3,5 grammes sur plusieurs jours. Les résultats de notre étude, vont dans le même sens que ceux des essais multicentriques internationaux, et confirment la sécurité d'emploi de cette molécule.

Dans notre analyse, une des variables associées à la mortalité au 28<sup>e</sup> jour est le saignement par rupture de varices œsophagiennes. Cette donnée est concordante avec la littérature et au risque accru de mortalité chez ces patients atteints de varices œsophagiennes (15%) par rapport à ceux atteints d'ulcère gastroduodéal (3, 4). Par contre, un antécédent de cirrhose ne ressort pas indépendamment comme facteur de risque de mortalité en analyse multivariée ce qui invite à s'interroger sur le facteur de risque de morbi-mortalité de l'hémorragie par rupture de VO.

Le risque hémorragique de la pathologie variqueuse semblerait supérieur au risque de la pathologie cirrhotique de fond, mais il n'est pas possible de conclure sur une étude rétrospective de faible effectif.

Il était proposé par *Bennett et al.* en 2014 de différencier les patients cirrhotiques dans l'analyse (23). En effet, les patients atteints de cirrhose subissent une modification de leur hémostase par des phénomènes d'équilibre consécutifs à la diminution du TP, du taux plaquettaire et des facteurs de la coagulation. En résulte une augmentation de l'activité pro-agrégante plaquettaire, une augmentation quantitative du facteur VIII et du facteur de Von Willebrand. Secondairement à ces modifications, on note l'apparition d'une hyperfibrinolyse par diminution du taux de plasminogène et des inhibiteurs de la fibrinolyse.(31,32) L'efficacité de l'acide tranexamique en diminuant la fibrinolyse serait un axe prépondérant d'amélioration du contrôle du saignement chez ces patients.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse de sous-groupe sur ces patients par manque de données et donc de puissance. Cependant il apparaîtrait intéressant de réaliser un essai prospectif randomisé centré sur les patients cirrhotiques atteints d'HD haute. C'est ce que propose l'étude EXHARHOSE, en cours d'inclusion afin de répondre à cette problématique (33).

Notre étude est à ce jour, la première à évaluer en France l'utilisation de l'ATX dans l'hémorragie digestive haute.

Elle a été réalisée dans le centre recours régional, expert en réanimation digestive disposant d'un plateau technique complet (secteur d'endoscopie d'urgence, radiologie interventionnelle, bloc opératoire).

Elle met en lumière la place de l'acide tranexamique et constate son utilisation élevée et progressivement croissante dans l'hémorragie digestive de patients de réanimation, ainsi que sa bonne tolérance en termes d'évènements indésirables.

Elle comporte néanmoins plusieurs limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective ce qui limite la puissance et l'extrapolation des données malgré un recueil effectué sur cinq ans. Toutefois, la prise en charge au sein du service est homogène sur cette période, basée sur les recommandations de la Société de Réanimation de Langue Française publiées en 2012, dans la limite des recommandations formulées, et n'ont pas été mises à jour depuis.

Deuxièmement, l'hémorragie digestive haute est la conséquence de maladies multiples et variées évoluant sur des terrains et selon des phénomènes physiopathologiques différents.



Bien que dans notre cohorte il n'y ait pas de différence initiale entre les 2 groupes, il pourrait exister un sous-groupe de patients, comme ceux atteints de cirrhose, pour lesquels l'efficacité clinique de l'ATX serait prépondérante.

Troisièmement, a été décrit dans les études de forte puissance, dont CRASH-2 (15) ou WOMAN (16), que l'administration d'acide tranexamique est d'autant plus efficace que précoce, avec notamment un bénéfice majoré dans les trois premières heures suite au début du saignement. Or dans l'HD haute, il apparaît complexe d'identifier le début du saignement. Que ce soit à domicile, aux urgences ou en service de gastro entérologie, les signes cliniques évoquant un saignement digestif haut sont parfois frustrés et ne permettent pas de dater la genèse du saignement, l'extériorisation étant déjà décalée dans le temps.

Quatrièmement, nous avons observé une modification de l'utilisation de l'acide tranexamique au fil des ans, avec une augmentation importante en 2016. Ceci est expliqué par la parution de la recommandation du choc hémorragique en 2015 (17) préconisant d'utiliser l'ATX chez le patient présentant une hémorragie aiguë y compris chez le patient non traumatisé (GRADE 2+). Ceci crée un biais de recrutement, car les patients ayant reçu de l'acide tranexamique avant et après 2016 pourraient présenter des caractéristiques différentes.

Au vu de notre étude et de l'analyse de la littérature, il apparaît nécessaire de réaliser une étude prospective randomisée contrôlée de grande ampleur afin de statuer sur l'efficacité de l'ATX dans l'HD haute.

L'étude HALT-IT en cours d'inclusion paraît dimensionnée pour répondre à cette question (34) ainsi que l'étude EXARHOSE pour la sous population cirrhotique (33). En effet, les mêmes auteurs que CRASH-2 ont créé un protocole d'administration d'acide tranexamique de 1 gramme puis 3 grammes sur 24 heures pour les HD hautes et basses avec un objectif d'inclusion de 12000 patients pour démontrer une efficacité sur la mortalité. Ces études permettront sans doute d'apporter des informations complémentaires sur le sujet.

## CONCLUSION

Notre étude permet d'objectiver les pratiques de notre centre sur l'administration de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute chez les patients les plus graves bien qu'à ce jour il n'existe pas de recommandations claires sur son utilisation dans cette indication.

Nos données mettent en exergue l'absence de majoration de complications chez les patients bénéficiant d'acide tranexamique, ce qui rassure quant à son utilisation aux posologies recommandées dans l'état de choc hémorragique.

L'acide tranexamique pourrait avoir un intérêt chez les patients les plus graves bien que nos données soient insuffisantes pour répondre de façon positive à cette problématique. Les études de grande ampleur en cours sur ce sujet permettront probablement d'apporter des informations complémentaires.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):101–13.
2. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011 Oct 1;60(10):1327–35.
3. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut.* 2010 Aug 1;59(8):1022–9.
4. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):823–32.
5. D'Amico G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003 Sep;38(3):599–612.
6. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, Yung M, Wong SKH, Wu JCY, et al. Effect of Intravenous Omeprazole on Recurrent Bleeding after Endoscopic Treatment of Bleeding Peptic Ulcers. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):310–6.
7. Jairath V, Barkun AN. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut.* 2012 Sep 1;61(9):1246.
8. McCormack PL. Tranexamic Acid. *Drugs.* 2012 Mar 1;72(5):585–617.
9. Al-Horani RA, Desai UR. Recent Advances on Plasmin Inhibitors for the Treatment of Fibrinolysis-Related Disorders: RECENT ADVANCES ON PLASMIN INHIBITORS. *Med Res Rev.* 2014 Nov;34(6):1168–216.
10. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012 May 17;344(may17 1):e3054–e3054.
11. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss: Tranexamic acid and surgical blood loss. *Br J Surg.* 2013 Sep;100(10):1271–9.
12. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014 Aug 12;349:g4829.
13. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: Current status and controversies. *Liver Transpl.* 2005 Jan;11(1):10–8.
14. Badenoch A, Sharma A, Gower S, Selzner M, Srinivas C, Wąsowicz M, et al. The Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Orthotopic Liver Transplantation Clinical Practice: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation.* 2017 Jul;101(7):1658–65.

15. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011 Mar;377(9771):1096-1101.e2.
16. 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*. 2017 May;389(10084):2105–16.
17. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation*. 2015 Feb;1(1):62–74.
18. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob Health*. 2018 Jan;6(1):e18–9.
19. Cormack F, Jouhar AJ, Chakrabarti RR, Fearnley GR. Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *The Lancet*. 1973 Jun 2;301(7814):1207–8.
20. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding: Systematic review : Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 4;27(9):752–8.
21. BET 1: Should tranexamic acid be given to patients who are having an upper gastrointestinal bleed?: Table 1. *Emerg Med J*. 2012 Sep;29(9):773.2-777.
22. Manno D, Ker K, Roberts I. How effective is tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding? *BMJ*. 2014 Feb 17;348(feb17 3):g1421–g1421.
23. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 21
24. Groupe d'experts, Osman D, Djibré M, Da Silva D, Goulenok C. Prise en charge par le réanimateur des hémorragies digestives de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation*. 2012 Jul;21(4):477–92.
25. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, Higgins B, Palmer K, on behalf of the Guideline Development Group. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012 Jun 13;344(jun13 2):e3412–e3412.
26. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh K, Ho LH, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018 Oct;67(10):1757–68.
27. Chertoff J, Lowther G, Alnuaimat H, Ataya A. The Use of Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding by Medical and Surgical Intensivists: A Single Center Experience. *Gastroenterol Res*. 2017;10(4):235–7.
28. Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment: TXA-Associated Seizures. *Ann Neurol*. 2016 Jan;79(1):18–26.

29. 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 Anesth Can Anesth*. 2012 Jan 1;59(1):6–13.
30. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-Dose Tranexamic Acid Is an Independent Predictor of Early Seizure After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jan 1;93(1):148–54.
31. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878–85.
32. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1064–74.
33. Heidet M, Amathieu R, Audureau E, Augusto O, Nicolazo de Barmon V, Rialland A, et al. Efficacy and tolerance of early administration of tranexamic acid in patients with cirrhosis presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (the EXARHOSE study). *BMJ Open*. 2018 Aug;8(8):e021943.
34. Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V, Ker K, et al. HALT-IT - tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Dec;15(1):450.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Score IGS II

<b>Age (années)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 40</b> 0	<b>≥ 40 et &lt; 60</b> 7	<b>≥ 60 et &lt; 70</b> 12	<b>≥ 70 et &lt; 75</b> 15	<b>≥ 75 et &lt; 80</b> 16	<b>≥ 80</b> 18
<b>FC (bpm)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 40</b> 11	<b>≥ 40 et &lt; 70</b> 2	<b>≥ 70 et &lt; 120</b> 0	<b>≥ 120 et &lt; 160</b> 4	<b>≥ 160</b> 7	
<b>PAS (mm Hg)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 70</b> 13	<b>≥ 70 et &lt; 100</b> 5	<b>≥ 100 et &lt; 200</b> 0	<b>≥ 200</b> 2		
<b>T° (°C)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 39</b> 0	<b>≥ 39</b> 3				
<b>PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> (mm Hg)</b> si sous VM ou CPAP <i>points</i>	<b>&lt; 100</b> 11	<b>≥ 100 et &lt; 200</b> 9	<b>≥ 200</b> 6			
<b>Diurèse (l/24H)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 0,5</b> 11	<b>≥ 0,5 et &lt; 1</b> 4	<b>≥ 1</b> 0			
<b>Urée (mmol/)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 10</b> 0	<b>≥ 10 et &lt; 30</b> 6	<b>≥ 30</b> 10			
<b>Leucocytes (/mm<sup>3</sup>)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 1 000</b> 12	<b>≥ 1 000 et &lt; 20 000</b> 0	<b>≥ 20 000</b> 3			
<b>Kaliémie (mmol/l)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 3</b> 3	<b>≥ 3 et &lt; 5</b> 0	<b>≥ 5</b> 3			
<b>Natrémie (mmol/l)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 125</b> 5	<b>≥ 125 et &lt; 145</b> 0	<b>≥ 145</b> 1			
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b> <i>points</i>	<b>&lt; 15</b> 6	<b>≥ 15 et &lt; 20</b> 3	<b>≥ 20</b> 0			
<b>Bilirubine</b> si ictère (μmol/l) <i>points</i>	<b>&lt; 68,4</b> 0	<b>≥ 68,4 et &lt; 102,6</b> 4	<b>≥ 102,6</b> 9			
<b>Score de Glasgow</b> <i>points</i>	<b>&lt; 6</b> 26	<b>6, 7 ou 8</b> 13	<b>9 ou 10</b> 7	<b>11, 12 ou 13</b> 5	<b>14 ou 15</b> 0	
<b>Maladies chroniques</b> <i>points</i>	<b>aucune</b> 0	<b>cancer métastasé</b> 9	<b>mal. hémato. maligne</b> 10	<b>SIDA</b> 17		
<b>Type d'admission</b> <i>points</i>	<b>chir. urgente</b> 8	<b>chir. programmée</b> 0	<b>médecine</b> 6			
<b>TOTAL score IGS 2</b>						

Annexe 2 : Classification KDIGO de l'IRA

Stade de gravité	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation <math>\geq 0,3</math> mg/dl (26.5 <math>\mu\text{mol/l}</math>) sur 48 heures</li> <li>- augmentation de 1,5 à 1,9 fois la valeur de base sur une période de 7 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h pendant 6 h à 12 h</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation du taux de base de 2,0 à 2,9 fois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h pendant plus de 12h</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation <math>\geq 3</math> fois la valeur basale</li> <li>- élévation <math>\geq 4,0</math> mg/dl (<math>\geq 353,6</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) ou initiation de l'EER</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligurie <math>&lt; 0,3</math> ml/kg/h pendant plus de 24h</li> <li>- anurie pendant 12h</li> </ul>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate.*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai des soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*





# RESUME

**Titre :** Évaluation de l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'hémorragie digestive haute et son impact sur la morbi-mortalité.

**Introduction :** L'anesthésiste réanimateur est régulièrement confronté aux hémorragies digestives hautes. L'acide tranexamique est recommandé dans l'état de choc hémorragique d'étiologie traumatique afin de diminuer le saignement. La littérature actuelle n'apporte pas de réponse quant à son utilisation dans l'hémorragie digestive haute.

**Objectif :** Déterminer la prévalence de l'utilisation de l'acide tranexamique (ATX) au cours de la prise en charge d'une hémorragie digestive haute chez les patients hospitalisés en réanimation et évaluer ses effets en termes de morbi-mortalité.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective réalisée dans le service de réanimation de l'hôpital Archet 2 (CHU de Nice). Les patients majeurs ayant présenté une hémorragie digestive haute de Décembre 2013 à Février 2019 et ayant bénéficié d'une endoscopie oeso-gastroduodénale durant leur hospitalisation étaient inclus et comparés selon s'ils avaient reçus ou non de l'acide tranexamique.

**Résultats :** Sur 164 patients inclus, 54 (33%) ont reçu de l'acide tranexamique. Les patients du groupe ATX étaient plus graves en termes de mortalité en réanimation (26% vs 9%,  $p=0,004$ ) et au 28<sup>ème</sup> jour (31% vs 15%,  $p=0,018$ ), ainsi qu'en termes de taux transfusionnel (médiane de 6 CGR vs 4 CGR dans le groupe sans ATX  $p<0,001$ ). Les patients du groupe ATX ont nécessité plus d'embolisation (39% vs 15%,  $p<0,001$ ) et de chirurgie d'hémostase (17% vs 4%,  $p=0,01$ ) sans différence sur le taux de resaignement. En analyse de sous-groupe sur les patients en état de choc hémorragique, il n'y avait plus de différence sur la mortalité au 28<sup>ème</sup> jour ( $p=0,26$ ) ni sur la survenue de défaillances d'organe ou sur la nécessité d'embolisation ou de chirurgie d'hémostase. En analyse multivariée, l'acide tranexamique n'est pas une variable associée à la mortalité au 28<sup>ème</sup> jour dans la population générale ( $p=0,84$ ) ni dans le sous-groupe des patients en état de choc ( $p=0,78$ ). Il n'y avait pas plus d'effets indésirables chez les patients du groupe ATX.

**Conclusion :** L'acide tranexamique est administré aux patients les plus graves, sans risque d'évènements indésirable supplémentaire.