ACIDE TRANEXAMIQUE : QUAND, POUR QUI, QUELLES DOSES ET QUELS RISQUES ?

Sébastien Tanaka
Réanimation polyvalente, Centre hospitalier Victor Dupouy, 95100 Argenteuil.

INTRODUCTION

L'acide tranexamique (AT) est utilisé depuis les années 1960 pour ses actions antifibrinolytiques [1-3]. Ses vertus hémostatiques furent utilisées initialement dans un certain nombre d'indications tels que les ménorragies, les épistaxis, les saignements survenant chez les hémophiles et plus largement en ORL pour des chirurgies potentiellement hémorragiques telles que l'amygdalectomie [4]. Un peu oublié face à l'essor de nouvelles molécules telles que l'aprotinine, l'AT, produit qui ne coûte pas cher et peu enclin à intéresser l'industrie pharmaceutique, a progressivement redoré son blason depuis la publication d'études qui ont montré son efficacité en termes de réduction du saignement en péri-opératoire de chirurgie hémorragique, et depuis le retrait du marché de l'aprotinine après l'étude BART démontrant des effets indésirables graves inhérents à l'utilisation de cette molécule [5]. Depuis les années 2000, l'utilisation de l'AT n'a cessé de croître tant dans un contexte d'utilisation prophylactique mais également thérapeutique comme par exemple lors d'hémorragie du post-partum ou de traumatisme grave. Le but de cet exposé est de revoir les indications de l'AT en fonction des différentes pathologies, d'expliciter les modalités de prescription et de faire état des potentiels risques inhérents à son utilisation.

1. ACIDE TRANEXAMIQUE : GÉNÉRALITÉS, MÉCANISMES D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

1.1. L'AT EST UN ANTIFIBRINOLYTIQUE DE SYNTHÈSE, ANALOGUE DE LA LYSINE

Une lésion tissulaire chirurgicale ou traumatique entraîne une activation du facteur tissulaire ; activation qui entraîne une cascade de la coagulation dont le but est de combler cette lésion tissulaire en formant un caillot de fibrine et de plaquettes [6]. De manière concomitante, un processus antagoniste fibrinolytique par l'action de la plasmine qui va dégrader la fibrine, va se mettre en place pour limiter l'extension de ce thrombus. L'AT va se lier de manière réversible aux sites de liaison lysine du plasminogène, sites qui sont destinés à la fixation du plasminogène à la

fibrine [7]. Le complexe plasminogène-fibrine-activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui entraîne dans les conditions normales la dégradation de la fibrine, ne va pas se former et in fine empêcher la fibrinolyse (Figure 1)

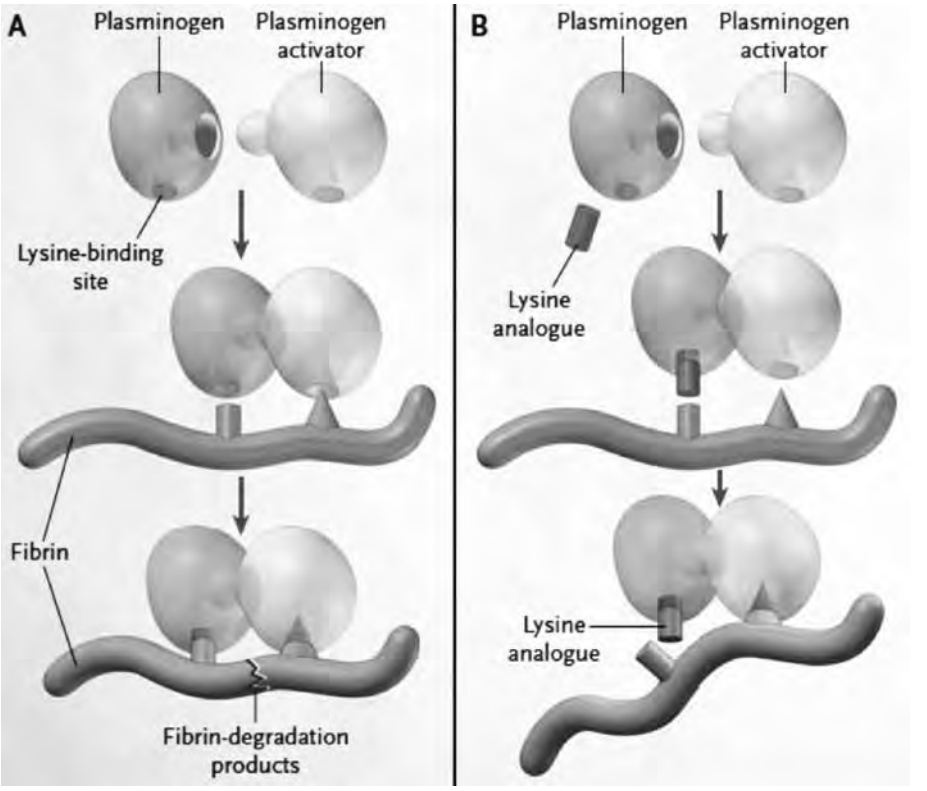

***Figure 1** : mécanismes d'action et pharmacocinétique d'après Mannucci et al [8].* A : activation du plaminogène ; B : action inhibitrice de l'acide tranexamique

1.2. PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES

En bloquant le plasminogène, l'AT va bloquer la génération de plasmine qui interagit avec un certain nombre de médiateurs de l'inflammation que sont les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles ou encore les cellules endothéliales ou les plaquettes. Cette interaction va entraîner en partie un état pro-inflammatoire [9, 10]. Bien qu'il n'existe pas d'étude explicitant clairement les mécanismes d'action, un essai contrôlé incluant des patients de chirurgie cardiaque a comparé la réponse inflammatoire chez des patients traités ou non par de l'AT [11]. Cette étude préliminaire a globalement enregistré moins de SIRS chez les patients traités par l'AT ; il y avait une tendance pour une diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires.

1.3. PHARMACOLOGIE

L'AT se présente sous forme de comprimé, de solution buvable ou sous forme injectable. L'AT est faiblement métabolisé par le foie. L'élimination est principalement urinaire (90 %) ce qui doit probablement motiver un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Un certain nombre de cas rapportés a mis en évidence des insuffisances rénales aiguës sur nécrose corticale à la faveur de thrombose

induite par l'AT [12-15]. Après une administration orale, sa biodisponibilité est de 30 à 50 % avec une demi-vie d'environ 2 h.

1.4. EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions anaphylaxiques sont exceptionnelles, des épisodes de troubles digestifs à type de nausées et vomissements ou de diarrhées ont été parfois décrits [16, 17]. A très fortes doses, des convulsions ont été rapportées ce qui proscrit habituellement le produit chez les patients aux antécédents de convulsions. L'AT est un antagoniste des récepteurs GABA et ainsi pourrait abaisser le seuil épileptogène [18]. Enfin, du fait même de sa principale action anti fibrinolytique, il est également à manier avec prudence chez les patients ayant des pathologies thrombo-emboliques artérielles et veineuses telles que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou encore l'embolie pulmonaire. Cependant, même si décrit fréquemment, il n'a pas été démontré de lien statistiquement significatif entre utilisation de l'AT et augmentation des évènements thrombo-emboliques dans les études cliniques contrôlées et randomisées [19, 20]. Cependant, il faut noter qu'il s'agissait assez souvent d'études de petits effectifs de patients et dont la réalisation était destinée en priorité à évaluer l'efficacité du produit et non pas les effets indésirables. Par ailleurs, lorsque les thromboses étaient recherchées, les modalités étaient très disparates selon les études, allant de la constatation clinique simple, en passant par la réalisation systématique ou selon un point d'appel clinique de doppler veineux [21]. Par exemple, une étude en chirurgie orthopédique retrouvait trois fois plus de complications thrombotiques chez les patients traités par AT mais de manière non significative ce qui préjuge probablement que d'autres études avec de plus amples effectifs et avec pour critère principal les évènements indésirables sont probablement à envisager dans le futur [22].

2. UTILISATION PÉRI-OPÉRATOIRE PROPHYLACTIQUE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE EN CHIRURGIE MAJEURE

2.1. ACIDE TRANEXAMIQUE EN PÉRI-OPÉRATOIRE DE CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE MAJEURE

Un grand nombre de publications en faveur de l'utilisation de l'AT en termes de réduction du saignement a été décrit dans cette spécialité. Wong et al. ont comparé l'utilisation d'AT contre placebo chez 147 patients adultes bénéficiant d'une arthrodèse rachidienne [23]. Cette étude a retrouvé une diminution significative des pertes sanguines d'environ 30 % dans le groupe AT par rapport au groupe placebo. Une étude s'intéressant à la chirurgie rachidienne chez l'enfant dans un contexte de scoliose a retrouvé les mêmes conclusions que l'étude précédente avec une diminution des pertes sanguines avec l'AT [24]. Cette diminution était encore plus importante dans le sous-groupe de patients souffrant de scoliose secondaire chez des patients ayant d'avantage de comorbidités associées que les patients opérés d'une scoliose idiopathique. De manière intéressante, malgré des différences de pertes sanguines, les deux études n'ont pas retrouvé de différence en termes de transfusion de globules rouges sauf dans le sous-groupe de patients opérés pour scoliose secondaire où il y a eu d'avantage de transfusions. Une méta-analyse plus récente a retrouvé les mêmes conclusions [25]. Une méta-analyse française incluant 1 084 patients s'est intéressée à l'utilisation de l'AT dans le cadre de la chirurgie du membre inférieur et en particulier la chirurgie du col fémoral et du genou [22]. Les auteurs ont retrouvé une diminution significative des besoins en transfusion et

des pertes sanguines dans le groupe AT. Cette méta-analyse a retrouvé un effet supérieur en termes de diminution du saignement dans la chirurgie de prothèse totale de genou (PTG) par rapport à celle de hanche (PTH) (OR = 0,29 [0,17-0,52] pour la PTH contre OR = 0,11 [0,06-0,18] pour la PTG). Les limites de cette publication étaient l'analyse d'études de faibles puissances dans l'ensemble et des modalités d'administration des produits qui étaient extrêmement variables selon les études. Plus récemment, dans une étude comparant l'utilisation de l'AT contre placébo chez des patients opérés pour fracture de hanche, la même équipe n'a pas trouvé de différence significative en termes de réduction des pertes sanguines ou du besoin en transfusion [21]. A l'instar de ce travail, les études dont les résultats étaient négatifs manquaient généralement de puissance et enregistraient un total de perte sanguine globalement plutôt faible. Enfin, une très large étude rétrospective américaine récente incluant plus de 872 416 patients ayant bénéficié d'une pose de prothèse fémorale ou de genou dont plus de 20 051 patients traités par AT ont retrouvé un bénéfice large à l'utilisation de l'AT en termes de réduction de transfusion de globules rouges [26].

2.2. ACIDE TRANEXAMIQUE EN PÉRI-OPÉRATOIRE DE CHIRURGIES DIGESTIVE ET UROLOGIQUE MAJEURES

La chirurgie hépatique et en particulier la greffe hépatique est une chirurgie réputée hémorragique où l'AT a possiblement une place de choix. En effet, lors de la phase d'anhépathie et également lors de la reperfusion, il y a une libération importante de t-PA ce qui augmente par conséquent la fibrinolyse. Malgré une méthodologie plutôt discutable, Dalmau et al. ont retrouvé une diminution de la transfusion peropératoire de globules rouges chez des patients traités par AT dans le cadre de greffe hépatique [27]. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence de transfusion cumulée à 24 h. Ce travail a fait également partie d'une méta-analyse regroupant trois études utilisant l'AT en péri-opératoire de transplantation hépatique ; cette dernière retrouvait les mêmes conclusions en faveur de l'utilisation de l'AT [28]. Une épargne transfusionnelle significative chez des patients traités par AT a été également retrouvée dans une étude en résection hépatique (aucun patient transfusé dans le groupe AT contre 17 % dans le groupe contrôle) bien que les pertes sanguines étaient globalement plutôt faibles dans les deux groupes [29]. Une analyse médico-économique rapportait également un gain non négligeable dans le groupe de patients traités par l'AT. Enfin, moins de perte sanguine et moins de patients étaient transfusés dans une étude randomisée comparant AT et placebo incluant 200 patients bénéficiant d'une prostatectomie radicale [30]. Il faut noter cependant dans cette étude monocentrique que les pertes sanguines étaient plutôt élevées par rapport à certains centres (1335 ± 686 ml dans le groupe placebo et 1103 ± 500 ml dans le groupe AT, p = 0,01).

2.3. ACIDE TRANEXAMIQUE EN PÉRI-OPÉRATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE (CEC)

A l'instar des études en chirurgie générale, celles évaluant l'AT en chirurgie cardiaque allaient dans le même sens avec une diminution statistiquement significative des pertes sanguines péri-opératoires et avec une diminution des besoins en transfusion [31-34]. Il s'agissait en général d'études avec de petits effectifs de patients et avec des schémas posologiques assez variés. Bien que retiré du marché depuis l'étude BART, l'aprotinine semblait être sensiblement plus efficace que l'AT en termes de réduction du saignement [5].

Pour résumer ainsi l'action bénéfique de l'AT lors de son utilisation prophylactique, une méta-analyse récente de Ker et al. reprenait 127 études prospectives randomisées contrôlées soit 7 838 patients toutes chirurgies confondues (orthopédie, chirurgies digestive et cardiaque) [19]. Elle a mis en évidence une diminution globale significative de la transfusion de globules rouges de 38 % chez les patients traités par l'AT.

3. UTILISATION CURATIVE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE

3.1. ACIDE TRANEXAMIQUE CHEZ LE PATIENT POLYTRAUMATISÉ

Une étude récente a fait changer les pratiques concernant l'utilisation d'AT chez les patients traumatisés graves. CRASH-2 est une large étude multicentrique dans 40 pays incluant plus de 20 000 patients polytraumatisés avec ou à risque de saignement [20]. Les patients étaient randomisés dans les 8 heures du polytraumatisme entre un bras AT à la dose de 1 g en 10 min puis 1 g en perfusion continue sur 8 h et un bras placebo. La mortalité globale à 4 semaines qui était le critère principal était moindre dans le groupe AT (14,5 % contre 16 % RR = 0.91 IC95 % [0,85-0,97], p = 0,0035). La mortalité par saignement massif était également diminuée dans le groupe AT (4,9 % contre 5,7 % RR = 0,85 IC95 % [0,76-0,96], p = 0.0077). Concernant les effets indésirables et notamment thrombotiques, il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes ; néanmoins, le taux d'infarctus du myocarde était moindre dans le groupe AT (0,3 % contre 0,5 % RR = 0,64 IC95 % [0,42-0,97], p = 0,035). L'effet anti-inflammatoire de l'AT via l'inactivation de la plasmine est une des pistes pour expliquer cet effet [35, 36]. Par ailleurs, bien que l'AT diminuait la mortalité et en particulier par saignement massif, de manière paradoxale, il n'y avait pas de différence en termes de transfusion de globules rouges entre les deux groupes. Et d'ailleurs, seuls environ 50 % des patients étaient transfusés ce qui signifie que certains patients étaient au final des patients plutôt stables sans réels critères de gravité. Il s'agissait en particulier de ceux qui étaient traumatisés mais à risque hémorragique au moment de l'inclusion dans l'étude. Une analyse complémentaire des données a montré que l'effet bénéfique sur la mortalité par hémorragie était intimement lié au délai entre le traumatisme et l'initiation de l'AT [37]. Lorsque ce délai était inférieur à une heure, la mortalité par saignement était plus basse dans le groupe AT (5,3 %) versus placebo (7,7 % p = 0,03), pour un délai compris entre une et trois heures également (4,8 % vs 6,1 % p = 0,03), alors que lorsque ce délai était supérieur à trois heures, il y avait une surmortalité dans le groupe AT (4,4 %) versus placebo (3,1 %, p = 0,004). A l'instar de cette étude prospective de forte puissance, une étude américaine rétrospective à forte puissance incluant 896 blessés de guerre retrouvait un bénéfice à l'utilisation de l'AT avec une diminution de la mortalité à 48 heures et à l'hôpital [38]. Enfin une méta-analyse regroupant l'étude CRASH-2 et une étude prospective randomisée thaïlandaise de faible effectif retrouvait les mêmes conclusions [39].

3.2. ACIDE TRANEXAMIQUE ET HÉMORRAGIE DU PÉRI-PARTUM

Concernant les hémorragies du péri-partum, des utilisations aussi bien prophylactiques que curatives ont été décrites dans la littérature [40]. Dans le premier cas, les études comprenaient souvent de petits effectifs de patientes et la méthodologie (et en particulier l'évaluation des pertes sanguines) était souvent discutable. Par exemple, Goswami et al. ont randomisé, entre 2009 et 2011, 90 parturientes bénéficiant de césarienne programmée en trois groupes :

- Un groupe ou était administré 10 mg.kg^{-1} d'AT 20 minutes avant l'incision.
- Un second groupe 15 mg.kg^{-1}.
- Un groupe contrôle qui ne recevait pas de thérapeutique [41].

Bien qu'il y ait une diminution significative des pertes sanguines dans les deux groupes traités par AT avec une meilleure efficacité dans le groupe traité avec 15 mg.kg^{-1}, cette étude reste discutable sur le plan méthodologique puisqu'il n'y avait pas de critère principal clairement établi, qu'il existait des différences de durée de procédure entre les différents groupes avec notamment un temps prolongé dans le groupe traité par 15 mg.kg^{-1} d'AT et enfin qu'il existait également des différences de volume des pertes sanguines avant le décompte (c'est-à-dire avant la délivrance du placenta) entre les groupes. D'autres études retrouvaient des résultats similaires [42-46]. Un certain nombre de ces études faisait partie de la méta-analyse de Ferrer et al. qui retrouvait un bénéfice à l'utilisation prophylactique de l'AT dans le cadre de césariennes programmées [47]. Il faut noter cependant qu'en plus de problème d'homogénéité patente entre les études, la différence de saignement observée entre les groupes traités par l'AT et les groupes non traités était très faible (92 ml).

Il existe une seule étude randomisée contrôlée s'intéressant à l'utilisation curative d'AT dans le contexte d'hémorragie du postpartum [48]. L'étude multicentrique française EXADELI a inclus entre 2005 et 2008, 144 parturientes ayant une hémorragie du post-partum d'un volume supérieur à 800 ml dans les deux heures après un accouchement par voie basse. Après randomisation, un groupe de patientes recevait une dose élevée d'AT (4 g en dose de charge suivie de 1 g.h^{-1} sur 6 h), l'autre groupe ne recevait rien. Le critère principal était la quantité totale de perte sanguine ; les critères secondaires étaient la durée du saignement, la concentration d'hémoglobine ainsi que le recours à des procédures invasives (hystérectomie ou embolisation des artères utérines). Cette étude a montré que l'AT diminuait significativement le saignement, la durée et la gravité de l'hémorragie évaluée par la concentration d'hémoglobine, la transfusion massive ou le besoin en procédure invasive. Par ailleurs, d'avantage d'effets indésirables ont été décrits dans le groupe AT. Cette étude innovante comportait cependant un certain nombre de limites. L'absence d'aveugle et de placebo était une limite majeure ; par ailleurs, la faible différence de saignement entre les groupes (170 ml contre 221 ml) n'apparaissait pas très relevante sur le plan clinique. Les très hautes doses d'AT étaient également une limite à prendre en considération. L'étude WOMAN, très attendue, est actuellement en phase de finalisation [49]. Il s'agit d'une large étude multicentrique randomisée contre placebo incluant des patientes souffrant d'hémorragie du post-partum ou les critères d'évaluation sont la mortalité, le taux d'hystérectomie ou encore les complications tels que les évènements thrombo-emboliques.

4. POSOLOGIES, MODALITÉ D'ADMINISTRATION ET COÛT

La posologie et la durée optimales du traitement restent des questions débattues. Dans la littérature, les doses utilisées sont très variables selon les études et les pathologies. Sont décrits des utilisations de dose nettement plus élevées dans le contexte de chirurgie cardiaque avec pour cette chirurgie en particulier une pharmacocinétique difficile à évaluer compte tenu de la CEC. Une étude in vitro a corrélé une concentration plasmatique d'AT avec une inhibition de l'activation plaquettaire par la plasmine [50]. Or in vivo il n'existe pas d'étude pharmacocinétique

comparant différentes concentrations plasmatiques d'AT avec leurs efficacités cliniques respectives. Dans ce contexte, les choix de dose dans les différentes études cliniques sont très hétérogènes et parfois même la limite haute de la posologie d'administration est seulement guidée par les risques de complication tels que l'insuffisance rénale aiguë ou le risque convulsif. Un grand nombre d'auteurs a privilégié une administration en bolus de 10 à 100 $mg.kg^{-1}$ le plus précocement possible c'est-à-dire en pratique à l'incision ou juste avant, en associant une perfusion continue minimale de 1 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ en général jusqu'à la fermeture cutanée associée plus ou moins à des bolus supplémentaires en période postopératoire. Une étude plutôt ancienne concluait qu'un bolus de 1 $mg.kg^{-1}$ suivi d'une perfusion continue de 1 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ était probablement suffisant sur le saignement sans bénéfice particulier avec des doses plus élevées [51]. La méta-analyse de Zufferey et al. met en exergue un effet-dose avec une meilleure efficacité sur le saignement avec une dose cumulée d'au moins 30 $mg.kg^{-1}$ en associant bolus et perfusion continue ou bolus secondaire [22]. Concernant la durée de traitement, il n'y a pas non plus de manière formelle de consensus clair quant à la prolongation de l'AT en postopératoire. La fibrinolyse a lieu lors de l'agression tissulaire en peropératoire mais est décrite également en postopératoire dans les 24 premières heures. Par exemple, dans le cadre de la chirurgie prothétique de hanche et de genou, Blanié et al. ont mesuré l'activation de la fibrinolyse via les D-Dimères, le temps de lyse des euglobulines et la génération de thrombine chez des patients ayant reçu 15 $mg.kg^{-1}$ d'AT associé à une perfusion continue de 15 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ jusqu'à la fin de la chirurgie puis chaque 4 h jusqu'à 16 h en postopératoire [52]. Chez les patients non traités par l'AT, le pic de fibrinolyse augmentait dès 6 h après la chirurgie et cet état se maintenait pendant au moins 18 h. Chez les patients traités par AT, le taux de D-Dimères n'augmentait pas de manière significative, reflétant ainsi l'efficacité de cette molécule. Bien qu'il s'agisse d'une étude observationnelle avec un petit effectif de patients, ces résultats mettent en exergue à la fois l'efficacité de cette molécule mais aussi nous indiquent que son action pourrait être bénéfique en postopératoire prolongé compte tenu de la fibrinolyse observée en postopératoire. D'autres études sont nécessaires dans ce contexte.

Ainsi, il semble licite et raisonnable de proposer un schéma thérapeutique alliant une dose de charge minimale à l'incision (10 à 15 $mg.kg^{-1}$) associé à une perfusion continue minimale (1 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$) au moins jusqu'à la fin de la chirurgie. Cette modalité de prescription peut également être appliquée lors de l'utilisation curative de l'AT ; l'étude CRASH-2 utilisant l'AT chez le patient traumatisé utilisait ce même schéma thérapeutique (1 g sur 10 min puis 1 g en 8 h), l'étude WOMAN en cours dans le contexte de l'hémorragie du post-partum également [20, 49]. Avec des études contradictoires, le rapport bénéfice-risque n'encourage pas forcément une utilisation de haute dose d'AT mis en exergue dans certains travaux notamment en chirurgie cardiaque ou dans l'hémorragie du post-partum [32, 48]. Enfin, à 1,05 euros l'ampoule de 500 mg, son coût apparaît extrêmement favorable à son utilisation.

CONCLUSION

L'AT a démontré son efficacité en termes de réduction du saignement lors de son utilisation prophylactique en péri-opératoire de chirurgies hémorragiques et la balance bénéfice/risques/coût encourage largement son utilisation. Restent

cependant toujours débattues les doses et les modalités d'administration de l'AT ; une utilisation précoce est cependant plutôt à privilégier, sous forme de bolus en associant une perfusion continue jusqu'au moins la fin de la chirurgie. Concernant les doses, une posologie minimale (10 à 15 $mg.kg^{-1}$ en bolus puis 1 $mg.kg^{-1}$ IVSE) semble acceptable en termes d'efficacité. Le traumatisme reste pour le moment la seule indication curative qui a fait l'objet d'une vaste étude randomisée mettant en avant l'efficacité de l'AT en démontrant une diminution de la mortalité ; les résultats de l'étude WOMAN qui concerne son utilisation lors des hémorragies du post-partum sont attendus avec impatience. Bien que non réalisées à cet effet ou avec des méthodologies discutables, les études ne retrouvent pas dans l'ensemble d'effets indésirables majeurs chez les patients traités par l'AT ; des précautions sont cependant probablement à prendre en cas d'insuffisance rénale ou d'antécédents de convulsions. D'autres études sont nécessaires notamment pour évaluer la rationalité de la prolongation de son utilisation en postopératoire dans le cadre de chirurgies hémorragiques ; par ailleurs, les effets anti-inflammatoires qui lui sont imputés et notamment dans l'étude CRASH-2 méritent davantage d'investigations.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Ro JS, Knutrud O, Stormorken H: Antifibrinolytic treatment with tranexamic acid (AMCA) in pediatric urinary tract surgery. Journal of pediatric surgery 1970, 5(3):315-320.
[2] Kobayashi T, Sugiura J: The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. Journal of the Japanese Obstetrical & Gynecological Society 1966, 13(3):158-167.
[3] Kjellman H, Schannong M: [Tranexamic acid, a new antifibrinolytic agent]. Nordisk medicin 1970, 83(6):166-168.
[4] Verstraete M, Tyberghein J, De Greef Y, Daems L, Van Hoof A: Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy. Acta clinica Belgica 1977, 32(2):136-141.
[5] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA et al: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. The New England journal of medicine 2008, 358(22):2319-2331.
[6] Chandler WL: The human fibrinolytic system. Critical reviews in oncology/hematology 1996, 24(1):27-45.
[7] Cesarman-Maus G, Hajjar KA: Molecular mechanisms of fibrinolysis. British journal of haematology 2005, 129(3):307-321.
[8] Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. The New England journal of medicine 2007, 356(22):2301-2311.
[9] Medcalf RL: Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2007, 5 Suppl 1:132-142.
[10] Syrovets T, Simmet T: Novel aspects and new roles for the serine protease plasmin. Cellular and molecular life sciences : CMLS 2004, 61(7-8):873-885.
[11] Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R et al: Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. Crit Care 2007, 11(6):R117.
[12] Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH: Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1999, 14(3):750-752.
[13] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Kaya H, Coskun U: Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001, 16(1):189-190.

[14] Levin MD, Betjes MG, TH VdK, Wenberg BL, Leebeek FW: Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2003, 88(6):ECR21.
[15] Charytan C, Purtilo D: Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-amino caproic acid therapy. The New England journal of medicine 1969, 280(20):1102-1104.
[16] Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, Delaval P, Ecoffey C: [A case of anaphylactic shock with tranexamique acid (Exacyl)]. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation 2004, 23(6):607-609.
[17] Levy JH: Hemostatic agents and their safety. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 1999, 13(4 Suppl 1):6-11; discussion 36-17.
[18] Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H: Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2002, 301(1):168-173.
[19] 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, 344:e3054.
[20] Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010, 376(9734):23-32.
[21] Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, Mismetti P, Molliex S: Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. British journal of anaesthesia 2010, 104(1):23-30.
[22] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S: Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology 2006, 105(5):1034-1046.
[23] Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, Abrishami A, Baig N, McBroom RJ, Chung F: Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. Anesthesia and analgesia 2008, 107(5):1479-1486.
[24] Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F: Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. Anesthesiology 2005, 102(4):727-732.
[25] Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB: Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. The Cochrane database of systematic reviews 2008(3):CD006883.
[26] Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, Boettner F, Memtsoudis SG: 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, 349:g4829.
[27] Dalmau A, Sabate A, Koo M, Bartolome C, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E: The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2004, 10(2):279-284.
[28] Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ: Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007, 7(1):185-194.
[29] Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, P'Eng F K: Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. Annals of surgery 2006, 243(2):173-180.
[30] Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, Briganti A, Montorsi F, Rigatti P, Zangrillo A: Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ 2011, 343:d5701.
[31] Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA: Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. BMC cardiovascular disorders 2005, 5:19.
[32] Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT: Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007, 115(22):2801-2813.

[33] Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2008, 34(1):73-92.
[34] Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeysundera DN, Fedorko L, Yau TM: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 2006, 46(3):327-338.
[35] Godier A, Roberts I, Hunt BJ: Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? Crit Care 2012, 16(3):135.
[36] Levy JH: Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. Lancet 2010, 376(9734):3-4.
[37] Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C et al: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet 2011, 377(9771):1096-1101, 1101 e1091-1092.
[38] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ: Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. Arch Surg 2012, 147(2):113-119.
[39] Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T: Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. The Cochrane database of systematic reviews 2011(1):CD004896.
[40] Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, Goffinet F, Deneux-Tharaux C: Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. British journal of anaesthesia 2015.
[41] Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S: Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial. Saudi journal of anaesthesia 2013, 7(4):427-431.
[42] Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K: Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2004, 112(2):154-157.
[43] Gungorduk K, Yildirim G, Asicioglu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C: Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. American journal of perinatology 2011, 28(3):233-240.
[44] Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A: Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2011, 115(3):224-226.
[45] Xu J, Gao W, Ju Y: Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. Archives of gynecology and obstetrics 2013, 287(3):463-468.
[46] Senturk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P: Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Archives of gynecology and obstetrics 2013, 287(4):641-645.
[47] Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H: Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. BMC pregnancy and childbirth 2009, 9:29.
[48] Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F et al: High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Crit Care 2011, 15(2):R117.
[49] Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts I: The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials 2010, 11:40.
[50] Soslau G, Horrow J, Brodsky I: Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. American journal of hematology 1991, 38(2):113-119.
[51] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL: The dose-response relationship of tranexamic acid. Anesthesiology 1995, 82(2):383-392.
[52] Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, Rosencher N: Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. Thrombosis research 2013, 131(1):e6-e11.