

L'acide tranexamique (Exacyl ®) au cours de l'hémorragie active du post-partum : pourquoi, comment, quand, et à quelle dose ?

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors¹

¹ CHU de Lille, Pôle d'anesthésie-réanimation, hôpital Jeanne de Flandre, F-59000 Lille, France

Aucun conflit d'intérêts

Points essentiels

- Monitorer la coagulopathie et en particulier la fibrinolyse au cours de l'hémorragie du post-partum sévère > 1000 mL
- Administrer le TA à la dose standard de 1 g
- Dans un délai court après le début du saignement : 1 à 3 heures.
- Renouveler la dose de TA initiale si le saignement reste actif ou si la fibrinolyse persiste.
- Eviter la perfusion continue de fortes doses de TA
- Utiliser le TA avec prudence en cas de prééclampsie sévère avec hémolyse et de HELLP syndrome grade III.

L'hémorragie du post-partum (HPP) est l'une des complications obstétricales les plus redoutées. Elle est définie par une perte de sang supérieure à 500 ml dans les 24 h suivant l'accouchement, quel que soit le mode d'accouchement [1]. Elle concerne 5 à 10 % des accouchements et représente la première cause de mortalité maternelle, considérée comme majoritairement évitable [1]. Si la prise en charge initiale de l'HPP par l'anesthésiste-réanimateur inclut l'administration d'utérotoniques (ocytocine puis sulprostone), la transfusion de concentrés érythrocytaires, l'expansion volémique pour le maintien de l'hémodynamique, l'oxygénothérapie et la prévention de l'hypothermie, en parallèle à la prise en charge obstétricale, la place de l'acide tranexamique (TA) a longtemps été débattue. En effet, si l'efficacité et la sécurité de TA sont bien établies en chirurgie [2] et en traumatologie [3,4], il reste difficile d'établir des preuves de haut grade dans l'HPP [5].

Cette revue d'actualisation analyse en détails les publications récentes et leurs limites.

1. Pourquoi l'acide tranexamique dans l'HPP ?

La coagulopathie de l'HPP est précoce et contribue à son aggravation. Elle comprend une fibrinolyse aiguë [1-5] et une fibrinolyse excessive [6] (Figure 1).

Figure 1 : Précocement dans l'HPP, élévation des D-dimères, baisse du fibrinogène et du facteur II

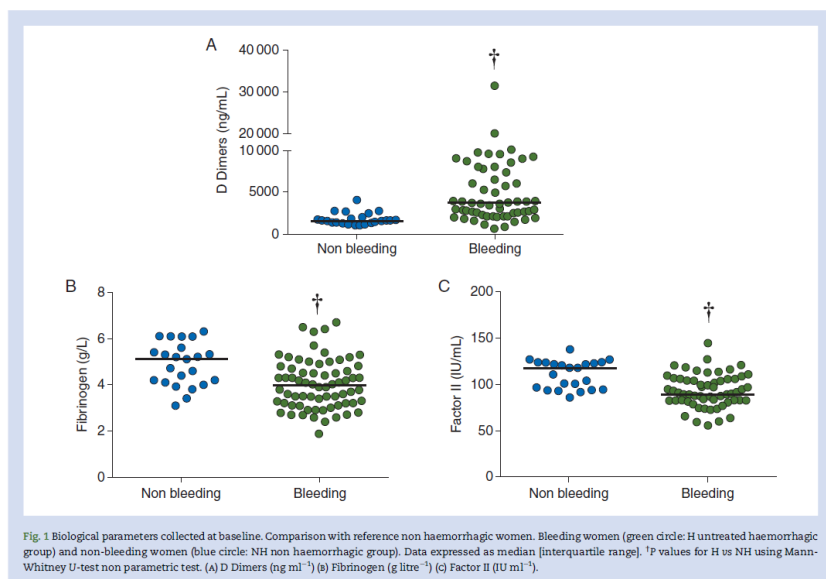
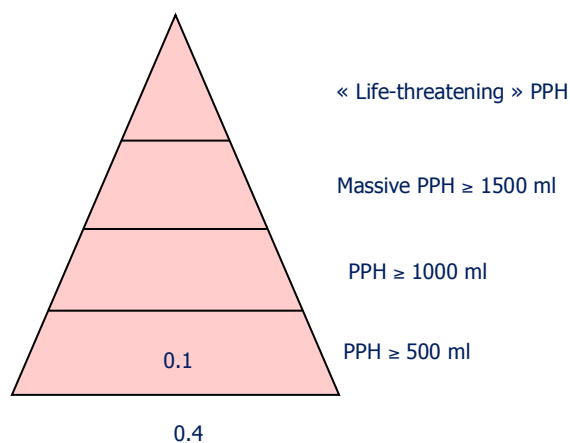


Figure 2 : épidémiologie des HPP selon la sévérité



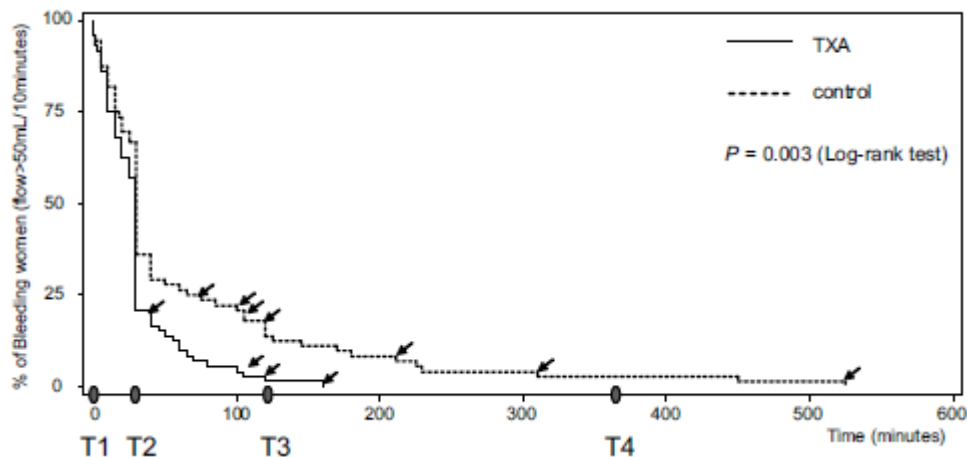
Cette coagulopathie peut être inaugurale dans l'embolie amniotique, l'HRP et les morts fœtales prolongées. Elle complique les HPP massives ou persistantes (figure 1) [7] alors que 80 % des HPP stoppent avec la première ligne d'utérotoniques [6,8].

2. Impact et sécurité de TA sur l'HPP active : état de nos connaissances

Deux essais vont dans le sens d'une efficacité de TA dans l'HPP [8, 9].

- Essai EXADELI (RCT open label n = 144) : TA à fortes doses inhibe la fibrinolyse excessive cliniquement (figure 3) [8] et biologiquement sans interférer avec la fibrinogénolyse (Figure 4) [5]. Cliniquement il réduit le volume et la durée du saignement, le besoin transfusionnel et l'évolution vers la sévérité sans effet secondaire majeur (thromboses ou convulsions ou insuffisance rénale) pour des effets secondaires mineurs et transitoires (17 % vs. 4 %) de nausées vomissements et de flou visuel et troubles de la vision des couleurs [8]. Biologiquement, il inhibe l'élévation des D-dimères et des complexes plasmine-antiplasmine dès la 30^{ème} minute avec un maximum d'action à la 2^{ème} heure [5].

Figure 3 : Effet clinique d'une forte dose de TA : réduction du volume et de la durée du saignement.



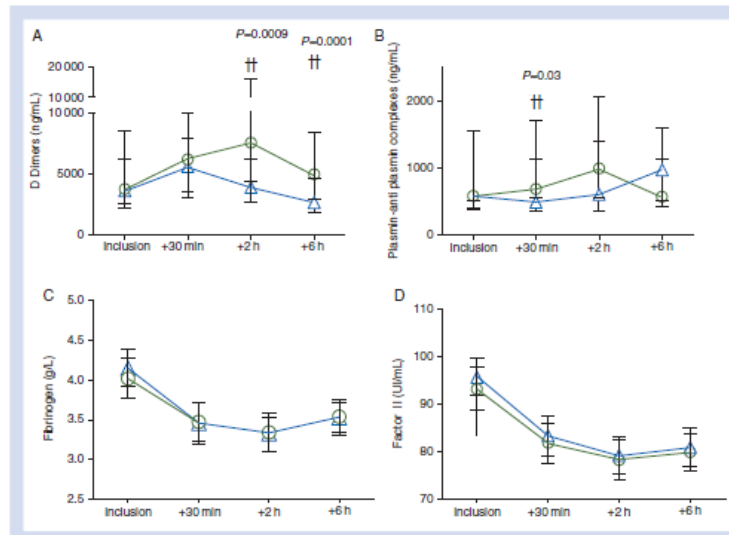


Figure 4 : effet biologique d'inhibition de la fibrinolyse (D-Dimères et PAP) sans interférence avec la fibrinogénolyse (Fibrinogène et facteur II).

- Essai WOMAN (RCT double aveugle n = 20 060) : TA réduit la mortalité par hémorragie (-36 décès/10 000 parturientes) et le nombre de reprises par laparotomie mais n'est pas positif sur le critère principal : mortalité globale et/ou nombre d'hystérectomies [9]

WOMAN est un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle, comparant l'administration d'1g TA ou d'un placebo chez des femmes présentant une HHP clinique pour laquelle l'anesthésiste ne considère pas l'administration de TA comme indispensable. Vingt mille soixante patientes ont été incluses dans 193 hôpitaux de 21 pays, majoritairement en voie de développement. Le critère de jugement principal était un critère composite associant mortalité maternelle globale et hystérectomie dans les 42 jours suivant la randomisation. Du point de vue méthodologique, WOMAN est un essai négatif puisque le critère de jugement principal n'était pas modifié par TA (5,3 % vs. 5,5 % ; RR 0.97 IC 95 % 0.87-1.09; p = 0.65). Cependant, en cours d'étude, les investigateurs ont dû rediscuter la pertinence du choix du critère de jugement. En effet, tandis que les hystérectomies sont positionnées tardivement dans les algorithmes de prise en charge de l'HPP des pays développés, dans les pays en voie de développement le recours à l'hystérectomie est précoce en raison des difficultés d'approvisionnement des autres ressources dont les produits sanguins. Les investigateurs ont donc observé que les cliniciens prenant en charge l'HPP décidaient souvent dans le même temps de réaliser une hystérectomie et d'inclure la patiente dans l'étude. L'effet de TA sur le recours à l'hystérectomie n'était donc pas évaluable. De plus, si la mortalité de l'HPP est

élevée et supérieure à 2 % dans WOMAN, plus d'un quart des décès relèvent d'autres causes que l'hémorragie et diluent donc l'effet de TA, ce qui explique que la baisse de mortalité globale liée à l'administration de TA ne soit pas significative.

Puisque l'effet attendu de TA est une réduction du saignement, les investigateurs se sont intéressés à la mortalité par hémorragie. Ils ont ainsi montré que TA réduit la mortalité par hémorragie comparativement au placebo (1,5 % vs. 1,9 %, RR 0.81 [0.65-1.00], $p = 0.045$), en particulier si le traitement était administré entre la première et la troisième heure (1,2 % vs. 1,7 % ; 0.69 [0.52-0.91] $p = 0.008$). Le nombre de laparotomies d'hémostase était lui aussi réduit.

WOMAN confirme, encore une fois, que TA est un traitement sûr : pas d'augmentation des convulsions comparativement au placebo (0,3 % vs. 0,4 %). Absence d'augmentation des événements thromboemboliques. Pas d'augmentation des insuffisances rénales (1,3 % vs. 1,2 %) [9]. Une série de cas avait suggéré que TA, en particulier administré de façon prolongée et à forte dose en infusion continue après la dose de charge, puisse être responsable d'insuffisance rénale chronique par nécrose corticale chez les patientes ayant une prééclampsie ou une embolie amniotique [10]. Si les biais étaient nombreux, la prééclampsie restait néanmoins le seul facteur de risque majeur d'insuffisance rénale, et les patientes hémorragiques recevaient de nombreux produits hémostatiques en association. Une autre cohorte de cas portant sur les admissions du post-partum dans trois réanimations adulte faisait état d'une association entre hémolyse, prééclampsie et insuffisance rénale [11]. Cette association hémolyse et atteinte viscérale était retrouvée dans une petite série de la littérature portant sur le diagnostic étiologique de l'hémolyse dans les HELLP syndrome [12]. Enfin, s'appuyant sur un suivi de registre, les néphrologues mettent en lumière la nécessité de mener une conduite diagnostique différentielle concernant les microangiopathies du post-partum et leur atteinte rénale. Dans WOMAN, l'absence de surrisque rénal évalué sur 20 000 patientes hémorragiques est un message fort en faveur de la sécurité rénale de TA.

On pourra dire, bien sûr, que des résultats observés dans les PVD ne sont pas extrapolables à nos patientes. La prise en charge de l'HPP y est en effet différente, tout comme l'accès aux ressources, et la mortalité y est plus élevée. Pour autant, TA est un médicament très peu coûteux et facile à administrer. Il a montré son efficacité dans de nombreuses situations hémorragiques en dehors de l'obstétrique, ainsi que sa sécurité d'emploi. WOMAN montre à présent que TA administré entre la première et la troisième heure de l'HPP réduit la mortalité

par hémorragie sans induire d'effets secondaires. Pour toutes ces raisons, WOMAN va modifier nos pratiques, et conduit à administrer TA dès la première heure après le début d'une HPP, et au plus tard dans les 3 heures.

WOMAN trial nous délivre donc des messages capitaux pour la prise en charge des HPP :

- sécurité de l'administration de TA dans le contexte de l'HPP active
- meilleur moment pour l'administrer : entre la première et la troisième heure.
- efficacité sur la mortalité due à l'hémorragie.

Sa portée est atténuée parce qu'il s'agit d'un critère de jugement secondaire, par l'absence de notion sur la dose réelle reçue et parce que l'essai a été réalisé dans les pays en voie de développement où il manque parfois les outils thérapeutiques nécessaires à la prise en charge de l'HPP.

3. Les limites de nos connaissances

Des questions restent posées, alimentées par le gap entre la réduction de mortalité attendue de 1 % [10] et celle obtenue de 0,36 % [9]. Par ailleurs, une étude en population menée aux Pays-Bas sur 61 hôpitaux et 1260 hémorragies persistantes (saignement initial 2000 mL), ne montre pas de supériorité à l'emploi précoce de TA comparé à son emploi tardif et/ou son absence dans le protocole thérapeutique complet de l'HPP [15]. Un total de 249 femmes recevaient TA (1 à 3 g) de façon précoce (1 h après le début de l'HPP) et 984 femmes recevaient TA tardivement (> 4 heures) ou pas du tout. Soixante-treize pour cent ne reçoivent qu'une injection de TA et 21 % en reçoivent deux. Il n'a pas été montré d'effet protecteur de TA sur la mortalité maternelle définie par les procédures invasives obstétricales et l'admission en réanimation ou la mort [15]. Cette étude a le mérite et les défauts des études épidémiologiques. Il existe un biais de sélection des patientes les plus graves dans group TA précoce : volume et débit de saignement initial quasi double par rapport au groupe contrôle. Dans ces conditions, l'anesthésiste a recours à TA plus rapidement que dans les hémorragies plus modérées. Ce biais fausse les résultats, c'est pourquoi les auteurs font une analyse de ce biais et l'intègrent dans leur modèle, mais les populations semblent différentes au départ en défaveur de TA.

Pour ces deux études, la dose de TA est uniforme, empirique et non adaptée à l'intensité de la fibrinolyse, expliquant peut être leurs échecs relatifs. Une étude dose effet est en cours

(TRACES) [16,17]. Elle vise à modéliser la pharmacocinétique de TA dans le contexte de l'HPP en césarienne et à établir la concentration puis la dose optimale pour inhiber la fibrinolyse mesurée directement par la réduction de la génération de plasmine [17].

4. TA prophylactique peut-il réduire l'incidence de l'HPP ?

L'administration prophylactique avant le saignement est faite de façon courante en chirurgie cardiovasculaire, car la CEC induit une fibrinolyse qui peut être anticipée. Les premières études ont testé TA 1 g en injection unique IV avant la césarienne. En méta-analyse [18, 19-26], il n'y a pas de réduction de l'incidence de l'HPP ni de la mortalité et de la morbidité maternelle, sauf chez les patientes présentant une anémie du pré-partum [26]. La plupart de ces études concerne la prévention de l'HPP au cours de césariennes programmées non hémorragiques et observe une réduction modérée du saignement non pas peropératoire mais postopératoire [19-25].

L'essai TRAAP publié récemment est une large étude randomisée en double aveugle, comparant une dose systématique uniforme unique de TA 1 g versus placebo, en prévention primaire de l'HPP après accouchement par voie basse [27]. L'objectif était de réduire l'incidence de l'HPP > 500 mL de 10 % à 7 %, soit 30 % de réduction. Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes : 156/1921 parturientes (8,1 %) dans le groupe TA et 188/1918 (9,8 %) dans le groupe placebo (RR 0.83; 95 % IC 0.68 à 1.01; p = 0.07). L'essai a cependant retrouvé une réduction de la fréquence des HPP évaluées par les professionnels de santé, ainsi que de la nécessité de réinjecter des utérotoniques. Il n'est noté aucun effet secondaire majeur, en particulier thromboembolique.

A contrario, un essai indien dessiné sur le même modèle (n = 100 césariennes programmées) montre qu'une dose unique de 1 g induit une réduction du volume du saignement et de l'incidence de l'HPP de 18 % à 4 % (p < 0.05) [28].

Au total, les données contradictoires ne permettent pas de recommander 1 g TA pour prévenir l'HPP a priori et amènent à repenser les conditions d'administration. De plus, il sera nécessaire de vérifier le ratio de passage transplacentaire et celui de diffusion dans le lait maternel.

5. Perspectives

Deux grands essais cliniques sont en cours :

- TRAAP 2 est un essai RCT en double aveugle, versus placebo, visant à étudier l'administration prophylactique de TA 1 g à l'induction de césariennes programmées avec un objectif de réduction du saignement.

WOMAN 2 trial est un essai international multicentrique randomisé, en double aveugle, versus placebo, visant à quantifier les effets de TA (1 g IV après la délivrance) sur la réduction du saignement chez des patients présentant une anémie modérée à sévère [30]. D'autres essais sont en cours dans les pays en voie de développement.

Parce que l'HPP a un caractère multifactoriel, les études s'attachant aux effets biologiques de TA dans le contexte d'HPP commencent à voir le jour :

- L'étude WOMAN ETAC est une étude ancillaire de l'essai WOMAN dans un centre (31). Elle montre une inhibition de l'élévation des D-Dimères et ne retrouve pas de marqueur sur la thromboélastométrie. Elle confirme les résultats de l'étude ancillaire de l'essai EXADELI [6].
- L'étude WOMAN-ETaPlat est une étude ancillaire de l'essai WOMAN dans un centre [32]. Elle s'attache à mesurer l'influence sur la génération de thrombine et l'activation plaquettaire.
- L'essai TRACES est une étude dose-effet (TA 1 g et TA 0,5 g) randomisée, en double aveugle, versus placebo [33,34]. Elle vise à mesurer la réduction du saignement par l'administration en cours de césarienne hémorragique. Elle vise surtout à développer un modèle pharmacocinétique de TA dans le contexte de l'hémorragie obstétricale, puis à créer un modèle pharmacodynamique en reliant, à chaque temps, la concentration d'acide tranexamique et la génération de plasmine selon la dose.

Au total, on ne peut que saluer l'énergie de recherche ciblée sur cette molécule efficace, aisée à conserver et à administrer, et sûre. Les essais cliniques se montrant souvent complexes et ciblant parfois mal leur recrutement, d'autres travaux viendront compléter nos connaissances et adapter nos pratiques.

Références

1. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5:266–73.
2. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012; 108:984–9.
3. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicenter severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1816–25.
4. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:135–41.
5. Collins Blood 2004.
6. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br. J. Anaesth*. 2016;116:641–8.
7. Subtil, D., Sommé, A., Ardiet, E., Depret-Mosser, S., 2004. [Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 33, 4S9–4S16.
8. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit. Care*. 2011;15:R117.
9. WOMAN Trial Collaborators, 2017. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389, 2105–2116.
10. Shakur, H., Elbourne, D., Gülmezoglu, M., Alfirevic, Z., Ronsmans, C., Allen, E., Roberts, I., 2010. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 11, 40.
11. Frimat, M., Decambon, M., Lebas, C., Moktefi, A., Lemaitre, L., Gnemmi, V., Sautenet, B., Glowacki, F., Subtil, D., Jourdain, M., Rigouzzo, A., Brocheriou, I., Halimi, J.-M., Rondeau, E., Noel, C., Provôt, F., Hertig, A. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am. J. Kidney Dis*. 2016;68:50–57.
12. Jonard, M., Ducloy-Bouthors, A.-S., Boyle, E., Aucourt, M., Gasan, G., Jourdain, M., Mignaux, V., Tillouche, N., Fourrier, F. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care* 2014 ;4 : 36.
13. Sabau, L., Terriou, L., Provot, F., Fourrier, F., Roumier, C., Caron, C., Susen, S., Ducloy-Bouthors, A.S. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thromb. Res.* , 2016;142, 40–43.
14. Fleuria Meibody, Matthieu Jamme, Vassilis Tsatsaris, François Provot, Mercédès Jourdain, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Yahsou Delmas, Pierre Perez, Julien Darmian, Alain Wynckel, Jean-Michel Rebibou, Jérôme Lambert, Véronique Frémeaux-Bacchi, Paul Coppo, Cédric Rafat, Luc Frimat, and Alexandre Hertig. Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;5 :585-617.
15. Gillissen, A., Henriquez, D.D.C.A., van den Akker, T., Caram-Deelder, C., Wind, M., Zwart, J.J., van Roosmalen, J., Eikenboom, J., Bloemenkamp, K.W.M., van der Bom, J.G., TeMPOH-1 study group, 2017. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: A nationwide retrospective cohort study. *PLoS ONE* 12, e0187555.
16. Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., Baptiste, A.-S., Saidi, I., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen. Therapeutic and pharmaco-biological, dose-ranging multicentre

- trial to determine the optimal dose of TRAnexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2018. 19, 148.
17. Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre, E., Saidi, I., Baptiste, A.-S., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen, S., Hennart, B. TRAnexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 ;19, 149.
 18. Faraoni, D., Carlier, C., Samama, C.M., Levy, J.H., Ducloy-Bouthors, A.S., 2014. [Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 33, 563–571.
 19. Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36:590–2.
 20. Gai M, Wu L, Su Q, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:154–7.
 21. Sekhavat L, Tabatabaïi A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J MaternoFetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009;22:72–5.
 22. Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int JGynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2011;115:224–6.
 23. Gungorduk K, Asıcıoğlu O, Yıldırım G, Ark C, Tekirdağ Aİ, Besımoğlu B. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol*. 2013;30:407–13.
 24. Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:641–5.
 25. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:463–8.
 26. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: a double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth*. 2013;7:427–31.
 27. Sentilhes, L., Winer, N., Azria, E., Sénat, M.-V., Le Ray, C., Vardon, D., Perrotin, F., Desbrière, R., Fuchs, F., Kayem, G., Ducarme, G., Doret-Dion, M., Huissoud, C., Bohec, C., Deruelle, P., Darsonval, A., Chrétien, J.-M., Seco, A., Daniel, V., Deneux-Tharaux, C., Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie, 2018. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N. Engl. J. Med.* 379, 731–742.
 28. Sentilhes, L., Daniel, V., Darsonval, A., Deruelle, P., Vardon, D., Perrotin, F., Le Ray, C., Senat, M.-V., Winer, N., Maillard, F., Deneux-Tharaux, C., 2015. Study protocol. TRAAP - TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, 135.
 29. Sahu, J., Mishra, N., 2019. Role of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss during caesarean section: Study at tribal-dominated area hospital in Chhattisgarh, India. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 45, 841–848.
 30. Ker, K., Roberts, I., Chaudhri, R., Fawole, B., Beaumont, D., Balogun, E., Prowse, D., Pepple, T., Javaid, K., Kayani, A., Arulkumaran, S., Bates, I., Shakur-Still, H., WOMAN-2 trial collaborators, 2018. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 19, 712.
 31. Shakur, H., Fawole, B., Kutu, M., Olayemi, O., Bello, A., Ogunbode, O., Kotila, T., Aimakhu, C.O., Huque, S., Gregg, M., Roberts, I., 2016. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Wellcome Open Res* 1, 31.
 32. Dallaku, K., Shakur, H., Roberts, I., Edwards, P., Beaumont, D., Delius, M., Siegmund, B., Gliozheni, O., Tasha, I., Cenameri, S., Mansmann, U., 2016. Effects of tranexamic acid on

- platelet function and thrombin generation (ETAPlaT): WOMAN trial sub-study. Wellcome Open Res 1, 29.
33. Bouthors, A.-S., Hennart, B., Jeanpierre, E., Baptiste, A.-S., Saidi, I., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen, S., 2018. Therapeutic and pharmacobiological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRAnexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 19, 148.
 34. Ducloy-Bouthors, A.-S., Jeanpierre, E., Saidi, I., Baptiste, A.-S., Simon, E., Lannoy, D., Duhamel, A., Allorge, D., Susen, S., Hennart, B., 2018. TRAnexamic acid in hemorrhagic CESarean section (TRACES) randomized placebo controlled dose-ranging pharmacobiological ancillary trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 149.