



Haemorrhage alleviation with
tranexamic acid - Intestinal system

Réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

TITRE COMPLET DE L'ÉTUDE	Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo		
TITRE ABREGÉ	Haemorrhage AL leviation with Tr anexamic acid – IN Testinal system (Réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique – système intestinal)		
ACRONYME DE L'ÉTUDE	HALT-IT		
NUMERO DE PROTOCOLE	ISRCTN11225767		
NUMERO EUDRACT	2012-003192-19	CLINICAL TRIALS.GOV	NCT01658124
<p>CONTEXTE : Les saignements gastro-intestinaux (GI) sont une urgence médicale courante à l'origine d'une importante mortalité dans le monde entier. Les causes habituelles des saignements dans les voies digestives supérieures sont les ulcères gastro-duodénaux, les varices œsophagiennes et une affection érosive des muqueuses. Les saignements aigus dans les voies digestives supérieures représentent environ 60 000 hospitalisations par an au Royaume-Uni. Ils sont la cause du décès d'environ 10% de ces patients. Les saignements dans les voies digestives inférieures correspondent à 15 000 hospitalisations annuelles, avec 15% de décès. Les saignements gastro-intestinaux sont également fréquents dans les pays à revenus faibles et moyens, où les patients sont habituellement jeunes et pauvres. Les varices sont une source fréquente des saignements. Des saignements ultérieurs se produisent chez environ 10% des patients atteints de saignements dont l'origine n'est pas variqueuse, et jusqu'à 25% de ceux atteints de saignements variqueux. La mortalité est quatre fois plus élevée chez les patients ayant des saignements ultérieurs.</p> <p>La fibrinolyse peut jouer un rôle important dans les saignements gastro-intestinaux et les saignements ultérieurs en raison de la rupture prématurée de caillots sanguins sur le site des saignements. L'acide tranexamique (TXA) diminue la dissolution des caillots sanguins en bloquant l'action de la plasmine. Un examen systématique de l'effet du TXA chez les patients devant subir une intervention chirurgicale montre que celui-ci réduit la probabilité d'une transfusion sanguine d'environ un tiers (RR=0,62, 95% IC, soit 0,58 contre 0,65), sans que l'on constate une augmentation du risque d'événement thromboembolique. L'essai CRASH-2 a montré que l'administration précoce de TXA réduit la mortalité consécutive à des saignements (RR=0,85, 95% IC, soit 0,76 contre 0,96), de même que la mortalité toutes causes confondues (RR=0,91, 95% IC 0,85 contre 0,97) chez les patients traumatisés, sans augmentation de la fréquence d'événements thromboemboliques. Un examen systématique des essais cliniques sur le TXA en cas de saignements des voies digestives supérieures indique une réduction du risque de décès avec le TXA (RR=0,61, 95% IC, 0,42 contre 0,89) compte tenu, toutefois, de la médiocre qualité des essais et du manque de précision des estimations. Tous les essais sauf un ont été exécutés avant l'utilisation de l'endoscopie et des inhibiteurs de la pompe à protons, et ils étaient de trop faible envergure pour que l'on pût évaluer l'effet du TXA sur les événements thromboemboliques. Pour ces raisons, nous pensons que l'efficacité et la sécurité du TXA dans le traitement des saignements gastro-intestinaux sont incertaines et qu'il convient de mettre en œuvre un essai randomisé et contrôlé de qualité.</p>			
<p>OBJECTIF : L'essai HALT-IT déterminera l'effet de l'administration précoce de TXA sur la mortalité, la morbidité (saignements ultérieurs, événements vasculaires non mortels), les transfusions sanguines, les interventions chirurgicales et l'état de santé des patients souffrant de saignements gastro-intestinaux aigus.</p>			
<p>ISSUE PRINCIPALE : L'issue principale est la mort à l'hôpital dans un délai de 28 jours suivant la randomisation (la mortalité liée à une cause spécifique sera également enregistrée).</p>			

ISSUES SECONDAIRES :

- a) Saignements ultérieurs
- b) Nécessité d'intervention chirurgicale ou radiologique
- c) Transfusion de produit sanguin
- d) Événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde)
- e) Autres complications (événement cardiaque significatif, septicémie, pneumonie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, convulsions)
- f) Degré d'autonomie du patient mesuré par l'indice de Katz (autonomie dans les activités quotidiennes)
- g) Nombre de jours passés dans une unité de soins intensifs ou pour malades hautement dépendants

CONCEPTION DE L'ESSAI :

Essai pragmatique, randomisé, en double insu et contrôlé par placebo conduit sur 8 000 patients atteints d'importants saignements gastro-intestinaux.

DIAGNOSTIQUE ET CRITERES D'INCLUSION/EXCLUSION :

Adultes atteints de saignements gastro-intestinaux significatifs aigus dans les voies digestives supérieures ou inférieures. Le diagnostic de saignements significatifs est clinique mais il peut inclure des patients atteints d'hypotension, de tachycardie ou ceux devant vraisemblablement être transfusés, ou sur lesquels il convient de pratiquer en urgence une endoscopie ou une intervention chirurgicale. Le critère fondamental d'éligibilité est l'« incertitude » du clinicien responsable quant à l'administration ou non d'acide tranexamique chez un patient atteint de saignements gastro-intestinaux. Si le clinicien considère qu'il y a une indication/contre-indication claire d'administration d'acide tranexamique, le patient ne doit pas être randomisé. Il n'y a pas de critères prédéterminés d'exclusion.

PRODUIT A TESTER, TRAITEMENT TEMOIN, DOSE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Une dose de charge de l'acide tranexamique (1 gramme par injection intraveineuse) ou de placebo (chlorure de sodium à 0,9%) sera administrée dès que possible après la randomisation, puis suivie d'une perfusion intraveineuse de 3 grammes de TXA ou de placebo (chlorure de sodium à 0,9%) sur 24 heures.

CADRE :

La coordination de cet essai est assurée par l'Unité d'essais cliniques de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (Université de Londres). Il est conduit dans des hôpitaux du monde entier.

DUREE DU TRAITEMENT ET PARTICIPATION :

Les patients admissibles seront randomisés dès que possible. La dose de charge sera administrée immédiatement après la randomisation et la dose d'entretien immédiatement après celle d'attaque, sur 24 heures. La participation prendra fin au moment de la sortie de l'hôpital où aura eu lieu la randomisation, du décès ou 28 jours après la randomisation, selon le premier terme atteint.

CRITERES D'EVALUATION :

Tous les patients affectés par randomisation au groupe de traitement par administration d'acide tranexamique seront comparés avec ceux recevant un placebo, indépendamment du fait qu'ils reçoivent ou non le traitement correspondant au groupe auquel ils auront été affectés (analyse en « intention de traitement »).

PHASE CLINIQUE	3
DEBUT PREVU DE L'ESSAI	2 janvier 2013
DATE PREVUE DU RECRUTEMENT DU DERNIER PATIENT	30 novembre 2016