52^e congrès national d'anesthésie et de réanimation Médecins. Conférences d'Actualisation © 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Transfusion massive et modalités d'administration des produits sanguins labiles

J.-S. David^{1,*}, F. Wallet¹, O Fontaine¹, T. Lieutaud¹, A. Levrat²

*Correspondant: js-david@univ-lyon1.fr

POINTS ESSENTIELS

- La transfusion massive se définit par l'administration de plus de 10 CGR les 24 premières heures ou de plus de 4 CGR en moins de 1 heure.
- Des protocoles de transfusion massive doivent être mis en place dans tous les centres recevant des urgences vitales.
- Le protocole de transfusion massive peut être déclenché sur des critères cliniques, biologiques ou à l'aide de score tel que le score TASH ou ABC.
- Un protocole de transfusion massive doit associer des CGR, des PFC, des concentrés plaquettaires et du fibrinogène. On peut proposer d'administrer des concentrés plaquettaires et de fibrinogène tous les 6 CGR.
- Dans le cadre d'un protocole de transfusion massive, il est proposé d'administrer les PFC avec les CGR dans un ratio de 1/1.
- En même temps qu'une transfusion massive doit être entreprit la correction de tous les paramètres susceptibles d'aggraver la coagulopathie : hypothermie, acidose et hypocalcémie.
- L'administration de PFC est associée à une augmentation du risque de SDRA et de défaillance multiviscérale.
- L'utilisation de concentrés prothrombinique et/ou de concentrés de fibrinogène pourrait être une alternative à l'utilisation des PFC. Le rFVIIa est à utiliser en seconde intention après l'hémostase chirurgicale et/ou radiologique.

¹Service d'Anesthésie-Réanimation-Urgence, Unité de Déchocage, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite cedex

²Service de Réanimation Polyvalente, centre hospitalier Général, 74000 Annecy

INTRODUCTION

Les hémorragies graves sont des complications régulièrement rencontrées aux urgences. Elles sont le plus souvent en relation avec un traumatisme sévère, une hémorragie d'origine digestive ou obstétricale, ou sont observées à la suite d'un acte chirurgical. Malgré l'amélioration des techniques de réanimation, elles sont responsables d'une mortalité importante. Ainsi, 40 % des décès dans les suites d'un traumatisme sévère peuvent être directement imputables à une hémorragie, qu'il pourrait être possible de prévenir par un contrôle efficace du saignement et de la coagulopathie qui l'accompagne [1, 2, 3]. On estime actuellement, au USA, que moins de 2 % des traumatisés sévères bénéficient d'une transfusion massive (TM) [4,5].

La réanimation des patients qui présentent une hémorragie grave, en particulier d'origine traumatique, répond désormais à différents concepts regroupés sous l'acronyme de "Damage Control Resuscitation" [6, 7, 8]. Cet acronyme regroupe l'association d'objectifs de pression artérielle stricts et d'hypotension permissive (en dehors d'un traumatisme crânien), de limitation de la quantité de cristalloïdes et colloïdes, d'hémostase précoce (chirurgicale et/ou radiologique) et de lutte contre la triade létale (hypothermie, acidose, coagulopathie) [6]. La correction de la coagulopathie comprend la transfusion précoce de PSL, l'utilisation de ratio PFC/CGR de 1/1, la transfusion précoce de concentrés de plaquettes (CP) et de fibrinogène (CF), la mise en place de protocole de transfusion massive et la correction d'hypocalcémie [4, 6, 7, 8, 9, 10].

Si la transfusion et la correction précoce des troubles de la coagulation peuvent potentiellement diminuer la mortalité des patients qui présentent un saignement sévère, il faut néanmoins remarquer que des arguments scientifiques s'accumulent depuis quelques années pour souligner les effets potentiellement néfastes des transfusions de produits sanguins (PSL) avec en particulier le risque augmenté d'infection, de SDRA et de défaillance multiviscérale [11, 12, 13, 14]. L'évolution des pratiques transfusionnelles va donc devoir également se faire dans le sens d'une épargne de PSL et de modifications de nos pratiques transfusionnelles afin de diminuer ces complications et espérer améliorer le pronostic des patients.

Nous aborderons successivement dans cet article les notions de transfusion massive, de stratégie globale de prise en charge, d'effets secondaires liés à la transfusion massive, enfin des options à la transfusion massive.

DEFINIR LA TRANSFUSION MASSIVE

La définition la plus communément admise dans la littérature est celle de plus de 10 CGR les 24 premières heures ou de plus de 4 CGR en mois de 1 heure [15]. Les patients avec une hémorragie incontrôlée qui nécessite une TM immédiate représentent un véritable test pour les centres de transfusion, car ces patients peuvent mourir dans les minutes qui suivent leur admission. Pour survivre, ils vont avoir besoin très rapidement de CGR et de PFC d'où la nécessité de mettre en place des protocoles de TM qui vont impliquer les prescripteurs et les centres de transfusion. Dans le protocole de TM devront être définis l'ensemble des

procédures conduisant à la délivrance et l'acheminement des PSL, la composition de la TM en PSL, enfin les critères de déclenchement de la TM [4].

Impact de la mise en place d'un protocole de TM

Différents travaux ont montré un impact en terme de survie ainsi que sur la réduction de défaillances multiviscérales et d'autres complications par la mise en place d'un protocole de TM [4]. Ainsi, Cotton et al. ont montré que la mise en place d'un tel protocole qui comportait un ratio CGR/PFC/CP (4/2/2) s'accompagnait d'une diminution de la mortalité à 30 jours de 66 % à 50 %, mais également d'une réduction de la consommation totale de PSL [8]. Dente et al. ont observé une diminution de la mortalité à 30 jours à 34 % au lieu de 55 % dans une série historique pré protocole [16].

Composition du protocole de TM

La tendance actuelle qui repose sur plusieurs études rétrospectives ou prospectives observationnelles, est de proposer un ratio CGR/PFC de 1/1 [7,9], avec une supplémentation systématique en concentrés plaquettaires et de fibrinogène tous les 6 CGR. D'un point de vue pratique, la première commande comportera des CGR O (4 à 6), associés à des PFC AB (4 à 6) plus, éventuellement, 1 CPA/MCP et 3 g de fibrinogène. L'objectif étant d'éviter de prendre du retard dans le traitement de la coagulopathie en attendant les résultats de la coagulation (45 à 90 minutes) et d'éviter en ne transfusant initialement que des CGR d'augmenter la dilution des facteurs de coagulation. Borgman et al. [17] ont ainsi montré sur une série rétrospective de 246 patients que la survie augmentait lorsque le ratio PFC/CGR approchait de 1. Après avoir défini 3 groupes de ratio PFC/CGR (faible, moyen, élevé) ils observaient également que plus le ratio était élevé, plus diminuaient la mortalité globale (respectivement 65, 34 et 19%) et la mortalité liée à l'hémorragie (respectivement 93, 78, 37%). Des résultats similaires sont retrouvés dans d'autres travaux ou en pratique civile [18,19,20,21]. Il faut néanmoins noter que ces résultats ne sont pas retrouvés dans tous les travaux [10,22].

Des résultats similaires sont observés avec la transfusion de plaquettes. Cosgriff et al. [23], sur une série de 58 patients, présentant un traumatisme sévère (sans trauma crânien associé) et ayant bénéficié d'une transfusion massive ont montré que 47 % d'entre eux avaient développé une coagulopathie sévère (survie 56 %) et que chez les survivants le ratio CP/CGR était plus élevé (0,79 vs 0,48 ; p < 0,01). Cinat et al. [24] sur 45 patients massivement transfusés retrouvent la même amélioration de la survie (45 % vs 16 %, p < 0,03) avec l'augmentation de l'utilisation des CP (ratio CP/CGR : 0,78 vs 0,50). En somme, ces deux travaux suggèrent que chez des patients qui présentent un état de choc hémorragique, il pourrait être utile de transfuser des plaquettes dès la huitième unité de CGR.

Enfin, en ce qui concerne le fibrinogène, peu de données sont disponibles dans le choc hémorragique en dehors du travail de Stinger et al. [25]. Dans ce travail, les auteurs ont observé que sur une population de 252 patients traumatisés (*Injury Severity Score* : 21 ± 10 ;

mortalité 30 %) la mortalité dépendait étroitement du ratio fibrinogène/CGR. Ainsi, dans le groupe avec un ratio élevé (> 0,2 g/CGR), la mortalité était de 24 % vs 52 % dans le groupe avec un ratio < 0,2 (p< 0,001). Ces données étaient confirmées par l'analyse multivariée qui montrait que le ratio fibrinogène/CGR était lié de manière indépendante avec la mortalité (odds ratio : 0,37 ; intervalle de confiance : 0,17-0,81, p = 0,01).

Critères de déclenchement de la TM

Un protocole de transfusion massive peut être déclenché dans 4 circonstances :

- 1) Sur des critères cliniques en présence d'un état de choc hémorragique manifeste ;
- 2) À l'aide de score de prédiction de TM;
- 3) Au-delà de l'administration de 10 CGR si l'hémorragie se poursuit ;
- 4) En présence d'une coagulopathie biologique affirmée par un bilan de coagulation standard ou à l'aide de techniques de biologie délocalisée telles que la détermination rapide de l'INR (INRatio, CoaguCheck) ou les techniques de thrombelastométrie /thrombelastographie [26].

Score de prédiction de TM

On en distingue différents types selon qu'ils associent des paramètres exclusivement cliniques ou biologiques. Les paramètres qui sont le plus souvent rapportés comprennent la pression artérielle systolique (PAS), la fréquence cardiaque, le type de traumatisme, le base excess (BE) et la présence d'un épanchement liquidien. Pour Dente et al., la combinaison d'un BE \geq -10 et d'une PAS < 90 mmHg était associés à une probabilité de TM de 97 % [16]. Pour Schreiber et al., l'association d'un traumatisme pénétrant avec un INR > 1,5 et une hémoglobine < 110 g/L permettait de prédire correctement la TM (aire sous la courbe ROC 0,80) [27]. L'intérêt de ces scores est de pouvoir aider le clinicien dans le déclenchement d'un protocole de TM afin d'éviter des TM inutiles et surtout afin de déclencher un protocole de TM plus rapidement.

- Score TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage): comprends la PAS, l'hémoglobine, la présence d'un épanchement intrapéritonéal, une fracture complexe d'os long et/ou du bassin, la fréquence cardiaque, le BE et le sexe [28]. En utilisant un cutoff à 16, la prédiction de TM est bonne chez environ 89 % des patients. Ce score, coté de 0 à 28, nécessite une feuille de calcul (fournie dans l'article) pour être appliqué.
- Score de McLaughlin: Sur une série de 680 patients transfusés en médecine de guerre, 4 facteurs de risque indépendant de TM ont été identifiés: Fréquence cardiaque > 105 b/min, PAS < 110 mmHg, pH < 7,25 et hématocrite < 32 %. Si un de ces facteurs est présent, le risque de TM est de 20 % et si les 4 sont présents, il est de 80 % [29]. Ce score est simple, mais nécessite d'attendre les résultats des gaz du sang.</p>
- Score ABC: 4 paramètres simples composent ce score (coté de 0 à 4) et sont accessibles rapidement au lit du malade: traumatisme pénétrant, PAS < 90 mmHg,

- fréquence cardiaque > 120 b/min, présence d'un épanchement intrapéritonéal (FAST). Ce score possède la meilleure précision pour prédire la TM (aire sous la courbe ROC : 0,859), par comparaison avec le score TASH (0,842) et le McLauhglin (0,767) [30].
- Score ETS (Emergency Transfusion Score) : comprend 9 paramètres parmi lesquels : l'âge, l'admission directe depuis le lieu de l'accident, la présence d'un épanchement intra abdominal, la pression artérielle systolique, la mobilité du bassin et le mécanisme de l'accident. Le score ETS (coté sur 9,5) possède une très bonne valeur prédictive négative pour prédire l'absence de besoin en transfusion de CGR [31].

DEFINIR UNE STRATÉGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN ÉTAT DE CHOC HÉMORRAGIQUE SEVERE

La stratégie globale de prise en charge de ces patients en état de choc hémorragique s'intègre dans ce que nos collègues nord-américains appellent désormais le « *Damage Control Resuscitation* » [6,7]. Cette stratégie intègre tout un ensemble de concepts qui comprend :

Réduction des temps de prise en charge

Une réduction du temps pour obtenir l'hémostase par la réduction de toutes les étapes de la prise en charge, pré comme intrahospitalière. Chacune des étapes ne devant pas dépasser 30 minutes (règle des 4 trente) : 30 min sur les lieux de l'accident (sauf désincarcération), 30 min de transport, 30 min de déchocage, 30 min pour le scanner, et enfin, chirurgie d'hémostase la plus courte possible répondant aux règles du « Damage Control Surgery ». À l'instar de ce qui est proposé comme timing pour les ischémies coronaires (Door to Balloon), il pourrait être défini un temps « Scene to Hemostasis » qui devra être le plus court possible et pourrait servir d'indicateur. En préhospitalier, il est aussi proposé de mettre en place des stratégies de type « scoop and play ».

Limitation du remplissage vasculaire non sanguin

Afin de limiter les phénomènes de dilution mais également de refroidissement par des solutés non réchauffés, il est actuellement fortement suggéré de réduire les quantités de cristalloïdes et de colloïdes perfusés au patient par exemple en respectant des objectifs de pression artérielle pour guider la réanimation (PAS < 80-90 mmHg en l'absence de traumatisme crânien sévère). En plus des phénomènes de dilution et de refroidissement, les cristalloïdes (sérum physiologique) sont responsables d'acidose métabolique hyperchlorémique [32], et les colloïdes, tout particulièrement les hydroxyéthylamidons, sont responsables de coagulopathie par l'altération du facteur de von Willebrand dans le plasma [33,34]. De manière récente, il a également été montré qu'une hémodilution (30 %), avec des HEA de dernière génération, était responsable d'une véritable coagulopathie avec une diminution de la formation du caillot (maximum clot formation, ROTEM) sans atteinte de la génération de thrombine. Cette

coagulopathie n'était reversée que par l'administration de concentrés de fibrinogène [35]. Pour toutes ces raisons, certains auteurs suggèrent de limiter l'utilisation des cristalloïdes et des colloïdes (HEA) en cas de traumatisme sévère ou d'hémorragie massive [36].

Hypotension artérielle permissive

D'un point de vue strictement mécanique, il est proposé de tolérer un certains degré d'hypotension afin de limiter le débit de fuite sur la ou les zones qui saignent. Cette stratégie qui peut être appliquée en dehors d'un traumatisme crânien est bien tolérée sur le plan viscéral [6]. L'objectif de maintenir une PAS < 90 mmHg et une PAM < 65 mmHg est aussi de se situer en dessous du point de resaignement. Il a été montré, à l'aide d'un modèle animal d'hémorragie aortique que le resaignement était observé pour des PAS > 94 mmHg, PAM > 64 mmHg et PAD > 45 mmHg. Ce point n'était pas affecté par le timing de la réanimation ou la vitesse de remplissage vasculaire [37].

Correction de la triade létale

Il est indispensable en parallèle de corriger l'acidose métabolique, l'hypothermie et la coagulopathie.

- *Acidose*: Différents travaux ont montré à la fois des altérations fonctionnelles sur l'agrégation des plaquettes, la diminution de la formation du caillot ou de la génération de thrombine mais également une baisse des concentrations de fibrinogène en présence d'un pH acide. Enfin, sur des séries cliniques, une relation négative a été observée entre acidose et le pronostic [6]. L'acidose est traitée avant tout par la restauration d'une pression de perfusion tissulaire suffisante ainsi qu'un apport d'oxygène au tissu, en particulier grâce à la transfusion de CGR. L'apport de solution de bicarbonate de sodium peut être discuté si le pH est < 7,10 et/ou la réserve alcaline est < à 15. L'utilisation de solutés concentrés sera à privilégier pour limiter la dilution.
- *Hypothermie*: La encore, une relation claire existe entre la température et la survenue d'anomalie des fonctions plaquettaires ou de l'activité des facteurs de la coagulation [38]. L'objectif de la réanimation sera de limiter le refroidissement mais surtout de réchauffer activement le patient par tous les moyens possibles: réchauffeur de perfusion, couverture à air pulsé ...
- Coagulopathie: Celle-ci doit bénéficier d'un traitement agressif avec le déclenchement très précoce du protocole de TM, tel que détaillé ci-dessus. Il sera également indispensable de corriger une hypocalcémie qui est fréquemment observée dans ces situations de choc hémorragique sévère [39]. Il paraît également indispensable de pouvoir détecter cette coagulopathie le plus vite possible en utilisant des techniques de biologie délocalisée simple telle que la détermination rapide de l'INR et de l'hémoglobine ou par une étude viscoélastique de l'hémostase (ROTEM, TEG) [26]. L'avantage de ces techniques viscoélastiques est d'étudier la formation du caillot, de

détecter une fibrinolyse [40], mais aussi d'adapter la prescription de PSL très rapidement [41].

PRECISEZ LA MORBIDITE ET LA MORTALITE LIEES A LA TRANSFUSION MASSIVE

De nombreux problèmes sont liés à la TM, incluant des complications infectieuses [12,42,43], respiratoires [11,13,44], immunologiques et physiologiques liées aux conditions de prélèvement, de traitement ou de conservation des PSL [5]. Ces complications sont par elles-mêmes susceptibles d'exacerber les pathologies sous-jacentes et une relation indépendante a été établie entre le nombre de transfusions nécessaires et un mauvais pronostic [4]. Il a également été montré pour des patients traumatisés qu'il existait une relation significative entre le nombre de PFC reçu et le risque de SDRA et de défaillance multiviscérale [14].

Réactions directement liées à la transfusion

La transfusion de CGR O en extrême urgence est en général très bien supportée avec en particulier l'absence de réaction hémolytique immédiate, bien que des réactions différées puissent être observées. Elles sont alors probablement en relation avec la présence à taux élevée d'isoagglutinine anti-A ou anti-B dans le sang du donneur [5]. Néanmoins, ces réactions sont d'une sévérité bien moindre que celles en relation avec l'absence de transfusion ou encore celles observées en cas de transfusion de CGR du mauvais groupe. D'une manière générale, les conséquences immunologiques de la transfusion sont les mêmes que celles rencontrées en transfusion en général et incluent également les phénomènes de microchimérisme, qui consiste en la colonisation par des globules blancs du donneur de la moelle du receveur. La persistance d'une population mineure de cellules allogéniques est ainsi détectable de nombreuses années après la transfusion initiale comme le montrent des prélèvements effectués sur des vétérans ayant été transfusés pendant la Deuxième Guerre mondiale ou la guerre de Corée. Ce phénomène est mal connu et pourrait être responsable de GVH et/ou de maladies auto-immunes [45].

Hyperkaliémie

Complication classique de la TM en relation avec le fait que, durant la phase de stockage des CGR, une augmentation de la concentration de potassium extracellulaire se développe atteignant 12 mmol/L à 7 jours et 32 mmol/L après 21 jours [4]. Si une partie de ce potassium est recaptée par les CGR au cours de la transfusion, une partie est libérée dans la circulation ou il peut être responsable d'arythmie ventriculaire (effet bolus). L'hyperkaliémie est aussi facilitée par l'acidose métabolique et la rhabdomyolyse, fréquente en traumatologie. Dans un travail récent, il a ainsi été montré que cette hyperkaliémie s'observait chez 39 % des traumatisés transfusés versus 3 % chez les non transfusés et que le risque apparaissait dès 7

CGR [46].

Hypocalcémie

Les risques de l'hypocalcémie sont avant tout représentés par une baisse de la contractilité myocardique, une hypotension, des anomalies de la coagulation, enfin, une potentialisation des troubles du rythme ventriculaire en relation avec une hyperkaliémie. L'hypocalcémie peut apparaître très tôt lors de la prise en charge [39], et être en relation avec la dilution, la déperdition ou en raison de l'apport de citrate. Bien que la concentration de citrate soit actuellement très faible dans les CGR distribués, il existe un risque de chélation du calcium qui sera d'autant plus important que le nombre de CGR transfusé augmente. Le citrate est également rencontré en concentration plus forte dans les PFC et les CP. La TM apparaît ainsi comme une situation à risque d'hypocalcémie en raison des quantités parfois importante de citrates apportés. Le métabolisme du citrate est diminué par l'hypothermie et l'hyperfusion avec un risque d'accumulation qui pourrait être responsable de diverses manifestations parmi lesquelles des phénomènes de tétanie, d'hypotension, de baisse de la contractilité myocardique, d'allongement du QT [47].

DISCUTER LES TRAITEMENTS ALTERNATIFS A LA TRANSFUSION MASSIVE

Deux types de produits semblent extrêmement prometteurs pour les années à venir et concernent l'utilisation des concentrés prothrombiniques (PCC) et les concentrés de fibrinogène (CF) dans le choc hémorragique [10,48]. L'avantage du premier est d'avoir une action forte sur la génération de thrombine (évalué par le temps de génération de la thrombine, TGT) alors que le second a un effet plutôt sur la fermeté du caillot (évaluation thrombélastométrique) [15]. La question reste ensuite de savoir si ces traitements doivent être utilisés isolement ou en association, mais également de savoir comment en suivre les effets biologiques avec un intérêt probablement très important des techniques viscoélastiques (ROTEM/TEG) et du TGT [15].

Concentrés prothrombiniques

Les PCC (Kaskadil[®], Octaplex[®] et Beriplex[®]) contiennent des facteurs de coagulation (F II, FVII, FIX et FX) essentiels pour la génération de thrombine. En raison de leur utilisation initiale comme traitement de l'hémophilie ils ont été standardisés en fonction de la concentration de F IX mais leur composition en F II, F VII, F X, Protéine C et S diffère [49]. Les PCC sont utilisés depuis de nombreuses années pour antagoniser l'effet des AVK et il a été montré que leur utilisation était efficace avec un bon profil de sécurité. Il semblerait également que les produits récents aient un potentiel thrombogénique moins important que par le passé [50]. Plusieurs travaux expérimentaux chez le cochon en état de choc hémorragique et avec une coagulopathie (déperdition/dilution) ont permis d'observer la

normalisation des paramètres de la coagulation par l'injection de PCC [51,52]. Par contre, il n'existe qu'un seul travail clinique publié en situation de choc hémorragique réfractaire périopératoire ou, après l'échec de PFC et de CP, il a été observé que l'injection de PCC permettait d'obtenir une hémostase chez 78 % des patients et était associée à une diminution des besoins en transfusion [53]. Les PCC sont actuellement intégrés dans les algorithmes de prise en charge des traumatisés sévères dans certains centres, en particulier lorsqu'il existe une diminution de TP < 30 % et/ou un allongement des temps de coagulation (TEG/ROTEM). Nous utilisons les PCC dans notre centre en association avec des CF dans ce cas de figure, mais également d'emblée en présence d'une hémorragie massive. Nous avons ainsi pu observer (données non publiées), chez 8 patients, que l'administration en moyenne de 1500 UI de Kaskadil entrainait une augmentation significativement plus importante du TP que celle de 4 PFC (44 % vs. 3 %), sans effet secondaire notable. Cette attitude reste néanmoins à être validée à l'aide de travaux prospectifs.

Concentrés de fibrinogène

Une diminution précoce des concentrations de fibrinogène est observée en cas de traumatisme sévère ou d'hémorragie de la délivrance (HPP), avant même toute transfusion sanguine [48,54]. Cette diminution est en relation avec des phénomènes de déperdition, dilution et de consommation. L'administration d'HEA de dernière génération (> 1000 ml) est également responsable dans ce contexte d'anomalie de la polymérisation du fibrinogène qui va participer au développement d'une coagulopathie [35]. La valeur critique de fibrinogène en dessous de laquelle il est utile d'administrer du fibrinogène est actuellement débattue. Les recommandations actuelles (www.has-sante.fr) font état d'un seuil de 0,8 à 1 g/L. Cependant, des données cliniques de plus en plus nombreuses, obtenues au cours de différentes chirurgies (cardiaque, urologique, gynécologique et neurochirurgie) montrent que les pertes sanguines sont moins importantes quand le niveau de fibrinogène est maintenu au-delà de 1,5 à 2,0 g/L [54, 55, 56, 57]. Il faut néanmoins observer que dans la plupart des travaux, l'adaptation des posologies de fibrinogène s'est faite selon des seuils fonctionnels déterminés par une analyse viscoélastique (ROTEM) correspondant à un seuil de 1,5 à 2 g/L [41,48,58]. Il existe également un ensemble de données cliniques et expérimentales qui montre que l'administration de CF entraine une augmentation de la fibrinogénémie et améliore la solidité du caillot [48, 52, 59, 60, 61], entraine l'arrêt du saignement [62] ainsi qu'une réduction de la transfusion en CGR [63]. Une amélioration de la survie a également été décrite avec des ratio élevés (fibrinogène/CGR: > 0,2 g/CGR) mais dans un contexte de blessés de guerre et d'analyses rétrospectives [25]. Enfin, un premier cas clinique vient d'être publié où une coagulopathie majeure en relation avec une déchirure de l'aorte abdominale n'a été gérée qu'avec des CF guidés par le ROTEM, sans PFC ni CP [58].

Facteur XIII

Le facteur XIII intervient dans la formation du caillot et augmente sa résistance contre la

fibrinolyse. Certains auteurs germaniques proposent actuellement de supplémenter les patients en état de choc hémorragique. Néanmoins dans un récent travail in vitro, il a été observé que sur des échantillons de sérum dilués, l'adjonction de F XIII ne corrigeait pas les anomalies observées par le ROTEM ni les paramètres de coagulation standard [64].

Facteur VII recombinant (Novoseven®)

Il est proposé d'administrer le rFVIIa dans des situations de choc hémorragique non contrôlé après que les techniques d'hémostase classique, chirurgicale ou radiologique, aient échoué. Néanmoins, dans la seule grande étude réalisée en traumatologie, pour les traumatismes fermés ou pénétrants, il n'a pas été montré de bénéfice en terme de survie [65]. La posologie actuellement recommandée en traumatologie est de 200 µg/kg, suivie éventuellement de 2 autres injections (à 1 h et 3 h) de 100 µg/kg [66]. Ce traitement sera d'autant plus efficace que l'acidose, l'hypothermie, la thrombopénie et l'hypofibrinogénémie sont corrigés. La principale limite est représentée par le cout exorbitant de cette prescription.

Antifibrinolytiques

Les antifibrinolytiques permettent en cas d'hyperfibrinolyse de limiter les pertes sanguines. Leur efficacité a été explorée dans différentes situations chirurgicales (orthopédie, chirurgie cardiaque). Les données en provenance d'hémorragies aigues en particulier traumatique manquent encore pour recommander fortement son usage en pratique quotidienne. Un essai multicentrique international est actuellement en cours (http://www.CRASH2.LSHTM.ac.uk) et concerne l'acide tranéxamique, seul antifibrinolytique très bien toléré actuellement. Il s'administre à la posologie de 1 g en 20 min, éventuellement à renouveler. L'idéal étant de guider son administration avec un outil comme le ROTEM qui permet de mettre en évidence l'hyperfibrinolyse et de tester l'effet des antifibrinolytiques [40]. Une méta-analyse récente portant sur 20781 patients vient de montrer que l'administration d'acide tranéxamique permettait de réduire les transfusions sanguines péri opératoires de manière similaire à l'aprotinine [67].

Plasma frais congelé

Les PFC sont disponibles depuis les années 40 et ont été initialement utilisés comme produit de remplissage. La plupart des recommandations [9] proposent de les utiliser pour traiter les troubles de la coagulation rencontrés dans les chocs hémorragiques à la posologie de 10 à 15 ml/kg. Néanmoins, leur efficacité est très discutable et de très nombreux effets secondaires sont désormais répertoriés : TRALI, infection, défaillance multiviscérale, aggravation de l'hypothermie et/ou de l'hémodilution, hypocalcémie, choc anaphylactique au bleu de méthylène, ... [11, 12, 13, 14]. D'autre part, leur efficacité semble également être discutée et des travaux cliniques et expérimentaux ont montré que l'effet sur l'hémostase résultant de l'administration de plusieurs PFC était très réduit [35, 68]. Cela correspond également à nos

observations (données non publiées). Les posologies qui permettraient d'obtenir un effet dans 100 % des cas, dans une situation de coagulopathie sur choc septique seraient de 30 ml/kg [69].

CONCLUSION

Tous services recevant des patients en état de choc hémorragique devraient avoir un protocole de transfusion massive prêt à l'emploi. Toutefois, à la vue de données scientifiques récentes, la composition de ce protocole est susceptible d'évoluer dans les années futures avec l'incorporation de produits tels que les concentrés de fibrinogène et les concentrés prothrombiniques. Enfin, l'utilisation de techniques de biologie délocalisée telles que le ROTEM ou le TEG prendra probablement une place importante pour guider ces nouvelles thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- 1. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. Crit Care 2004; 8 Suppl 2: S57 S60
- 2. Hoyt DB. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. Semin Hematol 2004; 41: 40-3
- 3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 1995; 38: 185-93
- 4. Perkins J, Cap AP, Weiss BM, et al. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. Crit Care Med 2008; 36:[Suppl.]: S325-S339
- 5. Murthi SB, Dutton RP, Edelman BB, et al. Transfusion medicine in trauma patients. Expert Rev Hematol 2008; 1: 99-109
- 6. Beekley AC. Damage control resuscitation: A sensible approach to the exsanguinating surgical patient. Crit Care Med 2008; 36[Suppl.]: S267–S274
- 7. Greer SE, Rhynhart KK, Gupta R, Corwin HL. New developments in massive transfusion in trauma. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23: 246-50
- 8. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. J Trauma 2008; 64: 1177-82
- 9. Spahn DR, Cerny V, Timothy J Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care 2007; 11: R17
- 10. Griffee MJ, DeLoughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23: 263-8
- 11. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al: Transfusion-related Acute Lung Injury in the Critically Ill. Prospective Nested Case-Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 886-91
- 12. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. J Trauma 2003; 54: 908-14

- 13. McIntyre MA, Hebert PC. Can we safely restrict transfusion in trauma patients? Curr Opin Crit Care 2006; 12: 575-83
- 14. Watson GA, Sperry JL, Rosegart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. J Trauma 2009; 67: 221-7
- 15. Schols SEM, Heemskerk JWM, van Pampus ECM. Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. Transf Med Rev 2010; 24: 44-52
- 16. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. J Trauma 2009; 66: 1616-24
- 17. Borgman MA, Spinella PC, Perkins J, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma 2007; 63: 805-13
- 18. Holcomb JB, Wade C, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 2008; 248: 447-58
- 19. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. J Trauma 2008; 64: S69-S78
- 20. Ketchum L, Hess JR, Hiippala ST. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. J Trauma 2006; 60: S51-S58
- 21. Gonzales EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 2007; 62: 112-9
- 22. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al.Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcomes in critically injured trauma patients. Ann Surg 2008; 248: 578-84
- 23. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited. J Trauma 1997; 42: 857-61
- 24. Cinat ME, Wallace WC, Natanski F, et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. Arch Surg 1999; 134: 964-8
- 25. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. J Trauma 2008; 64: S79-S85
- 26. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost 2007; 5: 289-95
- 27. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, et al. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. J Am Coll Surg 2007; 205: 541-5
- 28. Yücel N, Lefering R, Maegele M, et al. Trauma associated severe hemorrhage (TASH)-score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma 2006; 60: 1228-36

- 29. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. J Trauma 2008; 64: S57-S63
- 30. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? J Trauma 2009; 66: 346-52
- 31. Kuhne CA, Zettl RP, Fischbacher M, et al. Emergency Transfusion Score (ETS): A useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. World J Surg 2008; 32: 1183-8
- 32. Ho AM, Karmakar MK, Contardi LH, et al. Excessive use of normal saline in managing traumatized patients in shock: A preventable contributor to acidosis. J Trauma 2001; 51: 173-7
- 33. Treib J, Haass A, Pindur G: Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. Thromb Haemost 1999; 78: 974-83
- 34. Treib J, Baron JF, Grauer MT, et al. An international view of hydroxyethyl starches. Int Care Med 1999; 25: 258-68
- 35. Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. J Thromb Haemost 2009; 7: 1099-105
- 36. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: Directly addressing the early coagulopathy of trauma. J Trauma 2007; 62: 307-10
- 37. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. J Trauma 2003; 54: S110-S7
- 38. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 680-685
- 39. Vivien B, Langeron O, Morell E, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 2005; 33: 1946-52
- 40. Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. Br J Anaesth 2008; 100: 792-7
- 41. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, et a. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. Ann Surg 2010; Mar 10. [Epub ahead of print]
- 42. Chang H, Hall GA, Geerts WH, et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. Vox Sang 2000; 78: 13-8
- 43. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Engl J Med 2008; 358: 1229-39
- 44. Sachs UJ. Pathophysiology of TRALI: current concepts. Int Care Med 2007; 33 Suppl 1: S3-S11
- 45. Utter GH, Lee TH, Rivers RM, et al. Microchimerism decades after transfusion among combat-injured US veterans from the Vietnam, Korean, and World War II conflicts. Transfusion 2008; 48: 1609-15
- 46. Aboudara MC, Hurst FP, Abbott KC, Perkins RM. Hyperkalemia after packed red blood cell transfusion in trauma patients. J Trauma 2008; 64: Suppl 1: S86-S91

- 47. Bunker JP, Bendixen HH, Murphy AJ. Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. N Engl J Med 1962; 266: 372-7
- 48. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22: 267-74
- 49. Samama CM: Prothrombin complex concentrates: a brief review. Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 784-9
- 50. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage from theory to practice. Crit Care 2009; 13: 209
- 51. Dickneite G, Doerr B, Kaspereit F. Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. Anesth Analg 2008; 106: 1070-7
- 52. Fries D, Haas T, Klingler A, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy: a porcine model. Br J Anaesth 2006; 97: 460-7
- 53. Bruce D, Nokes TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. Crit Care 2008; 12
- 54. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 5: 266-73
- 55. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. Thromb Haemost 2005; 93: 1101-7
- 56. Gerlach R, Tolle F, Raabe A, et al. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. Stroke 2002; 33: 1618-23
- 57. Ucar HI, Oc M, Tok M, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. Heart Surg Forum 2007; 10: E392-E396
- 58. Brenni M, Worn M, Brüesch M, et al. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 111-7
- 59. Fries D, Innerhofer P, Reif C, et al. The effect of fibringen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. Anesth Analg 2006; 102: 347-51
- 60. Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, et al. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. Brit J Anaesth 2005; 94: 324-29
- 61. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, et al: Fibrinogen in craniosynostosis surgery. Anesth Analg 2008; 106: 725-31
- 62. Fries D, Krismer A, Klingler A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. Br J Anaesth 2005; 95: 172-7
- 63. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. Brit J Anaesth 2008; 101: 769-73

- 64. von Heymann C, Rosenthal C, Keller MK, et al. The effect of the addition of FXIII to fresh frozen plasma on coagulation and clot firmness in a model of dilutional coagulopathy. J Thromb Haemost 2009; 7: PP-MO-241
- 65. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebocontrolled, double-blind clinical trials. J Trauma 2005; 59: 8-15
- 66. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommandations européennes pour l'utilisation du facteur VII activé recombinant comme thérapeutique adjuvante du saignement majeur. Ann Fr Anesth Réanim 2007; 26: 145-56
- 67. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al: Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001886
- 68. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 2006; 46: 1279-85
- 69. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol 2004; 125: 69-73