

TRANSFUSION MASSIVE ET DYSFONCTION HEMOSTATIQUE:

PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

MASSIVE TRANSFUSION AND COAGULOPATHY: PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT

Jean-François Hardy MD, FRCPC

Professeur titulaire, Département d'anesthésiologie, Université de Montréal

Anesthésiologiste, Hôpital Notre-Dame du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Auteur correspondant: Jean-François Hardy MD, FRCPC

Département d'anesthésiologie

Hôpital Notre-Dame du CHUM, Pavillon Lachapelle

1560 rue Sherbrooke est,

Montréal, Qc, H2L 4M1, Canada

jean-francois.hardy@umontreal.ca

Téléphone: + 514 890 8000, poste 26876

Fax: + 514 412 7653

À RETENIR LES POINTS ESSENTIELS

- Le contexte de survenue et la physiopathologie de la dysfonction hémorragique seront très différents qu'il s'agisse de transfusion massive en chirurgie réglée ou en association avec un traumatisme majeur.
- Lors de chirurgie réglée, le traumatisme tissulaire est contrôlé, l'initiation de la transfusion est rapide, la normovolémie et la normothermie sont maintenues et il est possible de monitorer l'hémostase au décours de l'intervention. La dysfonction hémostatique est secondaire à la dilution des facteurs de coagulation, en particulier le fibrinogène. Par la suite, la dilution des plaquettes pourra contribuer au déficit hémostatique.
- Chez le polytraumatisé, le traumatisme tissulaire est massif et non contrôlé, la transfusion est initiée plus tardivement, le patient est souvent hypovolémique ou en choc, l'hypothermie est fréquente et le monitoring de la coagulation est tardif. Chez le quart des patients, la dysfonction hémostatique sera présente dès la prise en charge aux urgences. La "coagulopathie aigue du trauma" est caractérisée par une atteinte globale de la coagulation et une hyperfibrinolyse.
- Il n'existe pas, pour le moment, de moniteur simple, fiable et rapide de l'hémostase pour utilisation au chevet du malade polytransfusé à la salle d'urgence ou durant la période périopératoire.
- Il n'y a pas eu à ce jour de démonstration non équivoque que la transfusion de culots globulaires:plasma frais congelé:concentrés plaquettaires en mode 1:1:1 est associée à des bénéfices accrus en termes de morbidité ou de mortalité chez le polytraumatisé.

Le recours à la transfusion massive (TM) est fréquemment nécessaire dans le contexte de chirurgies hémorragiques mais survient, surtout, dans le cadre de traumatismes majeurs, qu'ils soient pénétrants (blessures par arme blanche, balle ou autre) ou non (accident de la route, typiquement).(1) Classiquement, la TM se définit par le besoin de remplacer une masse sanguine ou plus, donc par le besoin de plus de dix unités de globules rouges (concentrés globulaires-CG) chez l'adulte moyen. Une définition plus dynamique de l'hémorragie, et donc de la nécessité de recourir à la TM, implique la transfusion de quatre CG ou plus en une heure alors que le saignement persiste ou la perte de 50% d'une masse sanguine en moins de trois heures. La TM s'accompagne inévitablement d'un déficit hémostatique, mais celui-ci est différent selon le contexte: chirurgie réglée ou trauma. Dans cet article, nous reverrons les mécanismes physiopathologiques impliqués, en vue de recommander la prise en charge la plus appropriée selon les circonstances.

1. Transfusion massive et chirurgie programmée

Règle générale, lors de la chirurgie programmée, le traumatisme tissulaire est contrôlé (chirurgical), l'initiation de la transfusion est rapide, la normovolémie et la normothermie sont maintenues et il est possible de monitorer l'hémostase au décours de l'intervention. Dans ce contexte, la dysfonction hémostatique survient plutôt tardivement et est, principalement, secondaire à la dilution des facteurs de coagulation. Par la suite, la dilution des plaquettes pourra contribuer au déficit hémostatique.

La séquence des événements transfusionnels et hémostatiques survenant en chirurgie programmée est bien résumée dans la Figure 1.(2) Au décours de la réanimation, les préoccupations initiales sont le remplacement volémique par les crystalloïdes/colloïdes et le maintien de la normothermie. Par la suite, le malade recevra des CG, du plasma frais congelé

(PFC) et des concentrés plaquettaires (CP). Une dysfonction hémostatique pourra compliquer le tableau.

1.1 Hémodilution

Lors de la chirurgie réglée, une hémodilution rapide par les crystalloïdes provoque une hypercoagulabilité au thromboélastographe. La significativité clinique de cette observation demeure incertaine.(3) Les effets des colloïdes de synthèse sur l'hémostase sont discutés ailleurs dans ce supplément.

1.2 Hypothermie

Le maintien d'une température normale permet de préserver l'hémostase et de diminuer les pertes sanguines durant la période périopératoire. Chez l'animal, il a été bien démontré que l'hypothermie ralentit l'activité enzymatique de la cascade de la coagulation, réduit la synthèse des facteurs de la coagulation, augmente la fibrinolyse et diminue la numération et la fonction plaquettaire. Ces anomalies sont cliniquement significatives: une hypothermie modeste ($35 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) augmente le saignement et les besoins transfusionnels en chirurgie de la hanche.(4) Le clinicien devra se rappeler qu'il est facile de sous-estimer la contribution de l'hypothermie à la diathèse hémorragique car, habituellement, les tests de coagulation sont réalisés à 37°C .(5) À l'inverse, si les tests de coagulation (réalisés à 37°C) sont normaux chez un malade hypothermique et qui saigne de manière excessive, il est permis de penser que la normalisation de la température corporelle pourra contribuer à la diminution du saignement.

1.3 Anémie, dilution des facteurs de coagulation et thrombocytopénie

Un effet souvent ignoré des érythrocytes est leur contribution à l'hémostase. Les globules rouges contiennent de l'ADP qui peut activer la plaquette. De plus, le globule rouge active la cyclooxygénase plaquettaire, augmente la génération de thromboxane A_2 et peut, en exposant des

phospholipides procoagulants, majorer la génération de thrombine. Ainsi, le globule rouge module la réactivité plaquettaire et est en mesure de contribuer à l'hémostase et à la thrombose, supportant le concept que la formation du thrombus est un événement pluricellulaire.

Un autre mécanisme par lequel le globule rouge contribue à l'hémostase est d'ordre rhéologique.

Lorsque l'hématocrite est normal, les érythrocytes circulent au centre de la lumière vasculaire, repoussant les plaquettes en périphérie afin de maximiser leur interaction avec l'endothélium lésé.

Expérimentalement, la concentration de plaquettes est sept fois plus importante près de la paroi.

Bien qu'il apparaisse clair que le globule rouge contribue à l'hémostase, l'hématocrite minimal requis pour prévenir/traiter la dysfonction hémostatique chez le malade qui saigne et est transfusé massivement demeure inconnu. Expérimentalement, un hématocrite de l'ordre de 35% semble nécessaire pour assurer une hémostase optimale.(1)

Il demeure difficile d'isoler avec précision le rôle des facteurs de coagulation dans la physiopathologie des déficits hémostatiques associés à la TM. En effet, ces déficits sont multiples et impliquent non seulement la réduction des facteurs de coagulation, mais également l'anémie et la thrombocytopenie.

Il est important de réaliser qu'à l'époque où le clinicien avait à sa disposition du sang total frais, de banque ou modifié ("Modified Whole Blood": sang duquel les plaquettes et/ou les cryoprécipités ont été retirés), une baisse des facteurs de coagulation était rarement responsable d'un déficit hémostatique.(6-9) Vers la fin des années 80, avec l'emploi de CG, la dilution ou la consommation des facteurs de coagulation est devenu un problème réel nécessitant une thérapie de remplacement, le plus souvent par le PFC.(10-13) Lors de chirurgie majeure, la concentration du fibrinogène atteint le seuil de 1.0 g/L lorsqu'une proportion de 1.42 volume sanguin a été perdue. Des pertes sanguines de plus de 2 volumes sanguins produisent, dans l'ordre, un déficit en prothrombine, en facteur V, en plaquettes et en facteur VII.(13)

Encore aujourd'hui les cliniciens ne transfusent pas des produits "purs": les CG contiennent de 30 à 60 mL de plasma et les CP environ 80 mL. Il est donc difficile de distinguer l'effet thérapeutique des différents produits sanguins transfusés.

L'hémostase primaire est caractérisée par la formation du clou plaquettaire. Le mécanisme en est complexe, nécessite la présence de fibrinogène et de facteur von Willebrand et résulte de l'activation de plusieurs récepteurs plaquettaires. Bien que la plaquette exerce un rôle central dans le processus hémostatique, dans le contexte de la TM en chirurgie réglée, la thrombopénie dilutionnelle demeure un événement tardif. Chez les soldats blessés, Simmons a observé une chute et une stabilisation du décompte plaquettaire à 100 G/L avec la transfusion de 6L de sang complet et plus.(7) Le taux de prothrombine (TP) ou Temps de Quick (TQ), le temps de céphaline + activateur (aPTT ou TCA) et la concentration de fibrinogène étaient moins affectés. Ces anomalies ne s'accompagnaient pas de saignement périopératoire excessif. Counts a estimé que seulement 43% de la variabilité de la numération plaquettaire pouvait être attribuée au volume transfusé.(6) Reed a montré que la numération plaquettaire était semblable chez les opérés recevant une transfusion prophylactique de plaquettes ou non.(14) Qui plus est, les deux groupes avaient une numération plaquettaire supérieure à celle prédite par simple hémodilution. La libération de plaquettes immatures ou séquestrées dans la rate ou le poumon pourrait expliquer ces observations.

En résumé, lors de chirurgie réglée, le traumatisme chirurgical est contrôlé, la normovolémie est maintenue et les pertes érythrocytaires sont remplacées en temps réel. Dans ce contexte, un déficit en facteurs de coagulation est la première anomalie à survenir et le rôle du fibrinogène est prépondérant.(10, 13) Par exemple, une thrombopénie (83 G/L ou moins) était présente chez 4 malades présentant une dysfonction hémostatique dans l'étude de Murray mais la transfusion de

CP est demeurée inefficace en présence d'un fibrinogène abaissé.(15) La transfusion de PFC a corrigé le déficit hémostatique.

Ainsi, le déficit hémostatique est multifactoriel et implique à la fois les plaquettes et les facteurs de la coagulation, particulièrement le fibrinogène. L'approche thérapeutique visera donc à caractériser et traiter chacune des anomalies impliquées (Figure 1).

2. Diagnostic de la dysfonction hémostatique

Malheureusement il n'existe pas, pour le moment, de moniteur simple, fiable et rapide de l'hémostase pour utilisation au chevet du malade polytransfusé à la salle d'urgence ou durant la période périopératoire. La numération plaquettaire est la seule variable que l'on peut obtenir rapidement grâce aux analyseurs automatisés. Les tests conventionnels de la coagulation requièrent, au minimum, 30 min puisqu'une centrifugation est nécessaire. La numération plaquettaire ne devrait pas être interprétée isolément mais à la lumière de la fonction attendue des plaquettes (e.g en présence de traitement antiplaquettaire, post circulation extracorporelle, etc.), du taux de fibrinogène, du TP, du TCA et de la concentration d'hémoglobine, en vue de poser un diagnostic aussi précis que possible.

Le temps de saignement s'allonge précocement durant la chirurgie et les transfusions et demeure élevé durant plusieurs jours par la suite. De plus, ce n'est pas un bon prédicteur du risque de saignement.(16) Le temps de saignement n'est donc pas utile dans cette situation.

Les allongements du TP et du TCA sont usuels durant la TM. Les allongements modestes ne prédisent pas le risque de saignement. Par contre, lorsque le ratio du TQ ou du TCA excédait 1.8 par rapport à la normale, les taux de facteur V et VIII étaient < 30% et le risque de saignement microvasculaire de 80-85% dans l'étude de Ciavarella et coll.(9) En présence d'un fibrinogène abaissé, un ratio du TQ ou du TCA de 1.5 par rapport à la normale est associé à des taux de

facteur V et VIII < 20%.⁽¹⁵⁾ En résumé, seuls des allongements importants du TQ ou du TCA (x 1.5 si le fibrinogène est abaissé et x 1.8 s'il est normal) sont significatifs en pratique clinique.

Enfin, malgré un intérêt croissant pour ces technologies, l'utilité diagnostique du thromboélastographe (TEG) ou du PFA-100® n'a pas encore été démontrée clairement dans la gestion de la dysfonction hémostatique associée à la TM.

3. Transfusion massive et trauma

3.1 Physiopathologie

Chez le polytraumatisé, la physiopathologie de la dysfonction hémostatique associée à l'hémorragie (et à la transfusion) massive est très différente. Dans ce contexte, le traumatisme tissulaire est massif et non contrôlé, la transfusion est initiée plus tardivement, le patient est souvent hypovolémique, voire en choc, l'hypothermie est fréquente et le monitoring de la coagulation est tardif. Chez le quart des patients, la dysfonction hémostatique sera présente dès la prise en charge aux urgences.⁽¹⁷⁾ Les principales différences entre la TM survenant dans un contexte de chirurgie réglée vs. trauma sont présentées dans le Tableau 1.

En plus des facteurs mentionnés précédemment, la physiopathologie du trauma a ses propres spécificités. La nature et la sévérité de l'atteinte (trauma crânien; "Injury Severity Score > 25), l'hypotension et l'anoxie tissulaire (pH < 7,10; tension artérielle systolique < 70 mmHg) ainsi que l'hypothermie (température < 34°C) sont, de longue date, des facteurs aggravants bien connus de la dysfonction hémostatique chez le polytraumatisé.⁽¹⁸⁾ Lorsque les trois sont présents, la dysfonction hémostatique survient dans près de 100% des cas (18) et majore le risque de mortalité de façon importante.⁽¹⁹⁾

Plus récemment, Brohi et coll. ont décrit la coagulopathie aigue du trauma (CAT - "Acute Coagulopathy of Trauma" des anglophones) qui est présente, comme nous l'avons mentionné,

chez près de 25% des traumatisés admis à la salle d'urgence. Lorsque la CAT est présente, les besoins transfusionnels sont accrus et la mortalité est quadruplée.(20) La CAT survient chez les patients en choc (hypoperfusion systémique) et est caractérisée par une anticoagulation et une hyperfibrinolyse. Dans ce contexte, la dilution, l'acidose et la consommation des facteurs de la coagulation ne semblent pas impliqués de manière significative.(20)

En bref, les mécanismes physiopathologiques invoqués pour expliquer la CAT sont les suivants. L'hypoperfusion induit une augmentation des concentrations de thrombomoduline soluble (libérée par l'endothélium) qui se lie à la thrombine et diminue l'utilisation du fibrinogène, et à l'activation de la protéine C qui réduit encore davantage la génération de thrombine.(20-22) En parallèle, suite au trauma et à l'hypoperfusion, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) est libéré par l'endothélium, clive le plasminogène et, donc, initie la fibrinolyse. Par ailleurs, la protéine C activée consomme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). La diminution de concentration du PAI-1 résulte en une activité accrue du tPA et à l'hyperfibrinolyse.(20, 22)

3.2 Diagnostic

Le diagnostic de la CAT repose essentiellement sur les tests de coagulation conventionnels (TP-TQ et TCA). Malheureusement, les résultats de ces tests sont longs à obtenir, ils ne décrivent que les premières secondes du processus hémostatique et ne nous donnent aucun renseignement sur la qualité du caillot, la fonction plaquettaire ou l'activité fibrinolytique. Macleod et coll. ont observé que le TQ était plus souvent prolongé que le TCA (28% vs 8% des patients) mais que le TCA était un meilleur prédicteur du risque de mortalité. En présence d'un TCA allongé, le risque de mortalité était 4,26 fois plus important, comparé à 1,35 fois plus lorsque le TQ était allongé.(23) Quelques publications récentes suggèrent que la thromboélastographie pourrait être utile dans le diagnostic de la CAT.(24-26) En présence d'hyperfibrinolyse, la mortalité augmente de façon

dramatique, atteignant 100% si l'hyperfibrinolyse est fulminante, i.e. si elle survient en moins de 30 min au TEG.(25) Deux cas cliniques rapportent un contrôle efficace de la CAT par l'administration de produits dérivés du sang (fibrinogène, concentré du complexe prothrombinique) et d'acide tranexamique.(27, 28) Bien qu'intéressantes, ces observations devront être validées par des études prospectives chez le polytraumatisé. Ces études nous permettront, à terme, d'évaluer l'intérêt diagnostique de ce type de test et son utilité dans la prise en charge thérapeutique (transfusion de produits sanguins hémostatiques ou autres).

3.3 Prise en charge

La prise en charge de la transfusion massive chez le polytraumatisé a beaucoup évolué au cours des dernières années, en particulier suite aux publications rapportant l'expérience militaire américaine en Irak. En 2005, une conférence d'experts internationaux mettait de l'avant le concept du "Damage Control Resuscitation" selon lequel il faut fournir au polytraumatisé sévère non seulement un transporteur d'oxygène mais également des produits sanguins hémostatiques.(29) Les experts recommandaient de minimiser l'apport de cristalloïdes en vue d'éviter l'hémodilution et de transfuser les CG, les PFC et les CP dans un ratio de 1:1:1.(30, 31) Ces recommandations ont été adoptées dans les centres de trauma militaires et par certains centres civils. L'expérience de ces centres a fait l'objet de nombreuses publications au cours des trois dernières années mais leurs recommandations/publications méritent d'être réexaminées de manière critique.(32-34) Il faudra se rappeler que toutes les études dont nous parlons ici sont rétrospectives et sujettes à différents biais/limites. De plus, le contexte civil est bien différent du contexte militaire où les sujets sont jeunes, préalablement en excellente santé et subissent des traumas à la fois par balle et par déflagration d'explosifs.

Dans leur revue de la question publiée en 2009, Stansbury et coll. décrivent quatre grandes études sur la TM et le trauma civil.(34) Deux de ces études (35, 36) suggèrent un bénéfice indéniable de

la transfusion en mode 1:1:1 tandis que les deux autres (37, 38) sont moins concluantes. Hormis les différences de clientèle (patients plus âgés et souvent en moins bonne santé), toutes ces études rétrospectives sont limitées par la difficulté à colliger des données valides dans l'environnement extrême que constitue le trauma ("Ascertainment Bias").(34) Le biais du survivant ("Survivorship Bias") limite également l'interprétation des résultats.(32) En effet, les patients survivant moins de deux heures étaient plus gravement atteints et n'ont, le plus souvent, pas eu le temps de recevoir du PFC, ou très peu, en raison de la non disponibilité immédiate du produit décongelé. Enfin, comme nous l'avons écrit ailleurs, les études rétrospectives, contrairement à l'essai randomisé contrôlé par placebo, ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre une intervention et le devenir des malades.(39)

Les arguments en faveur et contre la transfusion en mode 1:1:1 sont résumés dans le Tableau 2. La plupart parlent d'eux-mêmes et nous n'en détaillerons que trois. Les tenants de la transfusion en mode 1:1:1 invoquent le traitement précoce de la CAT, présente chez le quart des patients avant même leur prise en charge. Lorsque présente, la CAT majore le risque de mortalité de manière importante (46% vs. 10,9% lorsqu'elle est absente).(17) Par contre, nous ne savons pas encore si la CAT est simplement un marqueur de la sévérité du trauma ou un déterminant du pronostic vital. Autrement dit, personne n'a encore fait la démonstration que le traitement de la CAT améliore le pronostic des malades. En fait, certains ont postulé que l'hyperfibrinolyse fulminante observée chez les polytraumatisés sévères et associée à une mortalité de 100% pourrait être le marqueur d'un processus physiopathologique dépassé.(25)

Chez le polytraumatisé, l'initiation inappropriée de la transfusion en mode 1:1:1, alors que la transfusion de CG aurait suffi, peut être associée à des complications secondaires à la transfusion de PFC et de CP. Il faut se rappeler qu'approximativement 17% des traumas civils requièrent une transfusion (40) et que, au total, de 2 à 5% des patients auront besoin de 10 unités ou plus de

CG.(40, 41) Ainsi, la transfusion en mode 1:1:1 ne s'applique qu'à une très petite proportion des patients polytraumatisés. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, la transfusion en mode 1:1:1 ne s'applique pas à la chirurgie réglée, ni aux situations médicales où les saignements sont habituellement plus lents. La prise en charge demeure celle décrite par Erber (Figure 1) et l'initiation de la transfusion en mode 1:1:1 procéderait du seul effet de mode ("Bandwagon Effect" des anglophones), sans démonstration aucune de son efficacité ou de son innocuité dans ces contextes.

En résumé, il n'y a pas eu à ce jour de démonstration claire (non équivoque) que la transfusion en mode 1:1:1 est associée à des bénéfices accrus en termes de morbidité ou de mortalité chez le polytraumatisé, comparativement à l'approche traditionnelle basée sur le monitoring et le traitement des anomalies hémostatiques. Nonobstant les difficultés associées à la recherche en médecine transfusionnelle dans le contexte du trauma majeur, des études prospectives randomisées seront nécessaires pour établir les bénéfices et les risques de cette stratégie transfusionnelle. De plus, les études devront nous permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la CAT et de la TM chez ces malades. La disponibilité et la validation d'outils diagnostiques performants, au chevet du malade, nous aideront certainement à atteindre ces objectifs.

3.4 Rôle du facteur VII activé recombinant dans la prise en charge de l'hémorragie majeure

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé couramment au front chez les blessés militaires. L'utilisation du rFVIIa a aussi été rapportée chez le polytraumatisé civil (42) mais il faut savoir que l'efficacité et la sécurité du rFVIIa pour le traitement de la CAT ou de la dysfonction hémostatique associée à la TM ne repose sur aucune donnée probante.(39) Deux études randomisées contrôlées par placebo, publiées au sein d'un même article, rapportent l'utilisation du rFVIIa dans le traitement de l'hémorragie majeure chez le

polytraumatisé civil.(43) Brièvement, les malades étaient inclus dans l'étude après la transfusion de 8 CG et recevaient une dose totale de 400 mcg/kg de rFVIIa. Les traumas étaient divisés en pénétrants et non pénétrants ("Blunt trauma"). Globalement, l'analyse des résultats en intention de traitement révèle que l'utilisation du rFVIIa n'a pas permis d'économie de CG et n'a pas modifié la mortalité dans les deux groupes. L'analyse *post hoc* des données des survivants à 48h a montré une réduction d'environ 2,5 unités de CG chez les malades ayant subi un trauma non pénétrant. Ainsi, malgré l'utilisation d'une dose importante de rFVIIa, les besoins transfusionnels n'ont pas été réduits de manière cliniquement significative: en effet, il est impossible de savoir, lors de la prise en charge du malade, si celui-ci fera partie ou non du groupe des survivants à 48h. Également, les auteurs postulaient qu'une réduction des besoins transfusionnels s'accompagnerait d'une réduction de mortalité, ce qui ne s'est pas avéré.

Les résultats partiels d'une troisième étude commanditée par Novo Nordisk (NCT 00184548) sont disponibles sur le site clinicaltrials.gov mais n'ont pas encore été publiés.¹ Les résultats disponibles montrent une diminution des transfusions de CG chez les malades traités par 400 mcg/kg de rFVIIa dans le contexte d'un trauma non pénétrant ($6,9 \pm 10,4$ vs. $8,1 \pm 10,9$ dans le groupe placebo; $p = 0,038$). Malgré tout, l'étude fut abandonnée au tiers du recrutement (554 sur 1502 prévus) pour des raisons de futilité, la mortalité (l'issue primaire) n'étant pas diminuée dans le groupe traité par rFVIIa.

L'utilisation du rFVIIa ne peut donc être recommandée pour le traitement de l'hémorragie associée à la CAT. Hors trauma, le rFVIIa a été utilisé en vue de prévenir ou de traiter l'hémorragie associée à différentes chirurgies à haut risque de saignement ou à certaines pathologies/procédures médicales. Les données disponibles n'appuient pas son utilisation dans

¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00184548?term=NCT00184548&rank=1§=Xca76015>
référence vérifiée le 19 mars 2010

ces différents contextes.(39) Par ailleurs, le rFVIIa a été associé à une incidence accrue d'événements thrombotiques, et plus particulièrement en chirurgie cardiaque.(39, 44-46) Advenant un cas particulier où le clinicien jugerait cette option thérapeutique essentielle, il devra donc, impérativement, obtenir le consentement éclairé du malade ou de ses proches avant d'administrer le rFVIIa.(47)

Conclusions

Le contrôle de la dysfonction hémostatique associée à la TM dépendra du contexte où survient l'hémorragie: chirurgie réglée ou trauma. En effet, le contexte de survenue et la physiopathologie de la dysfonction hémorragique seront très différents dans les deux cas (Tableau 1).

Malheureusement, nous connaissons encore mal la CAT et, conséquemment, les meilleures stratégies pour une prise en charge optimale. La disponibilité future de moniteurs performants de l'hémostase au chevet du malade nous permettra de mieux caractériser la dysfonction hémostatique associée à la TM et au trauma. Nous serons ainsi en mesure de mieux comprendre les phénomènes impliqués, de mettre sur pied des études randomisées et contrôlées et, à terme, de gérer la prise en charge de ces malades, à risque élevé de morbidité et de mortalité, de manière efficace et sécuritaire.

Tableau 1: Principales différences entre la transfusion massive (TM) survenant dans un contexte de chirurgie réglée vs. trauma

	Chirurgie réglée	Trauma
Traumatisme tissulaire	Contrôlé	Massif et non contrôlé
Initiation de la transfusion	Sans délai	Très variable, souvent tardive
Volémie/choc	Normovolémie	Hypovolémie et choc
Maintien de la température corporelle	Normothermie maintenue	Hypothermie
Monitoring de l'hémostase	Précoce, au décours de la TM	Tardif
Dysfonction hémostatique	Initialement: ↓ facteurs de la coagulation Tardivement: thrombocytopénie	"Coagulopathie aigue du trauma", souvent précoce. Physiopathologie demeure imprécise.

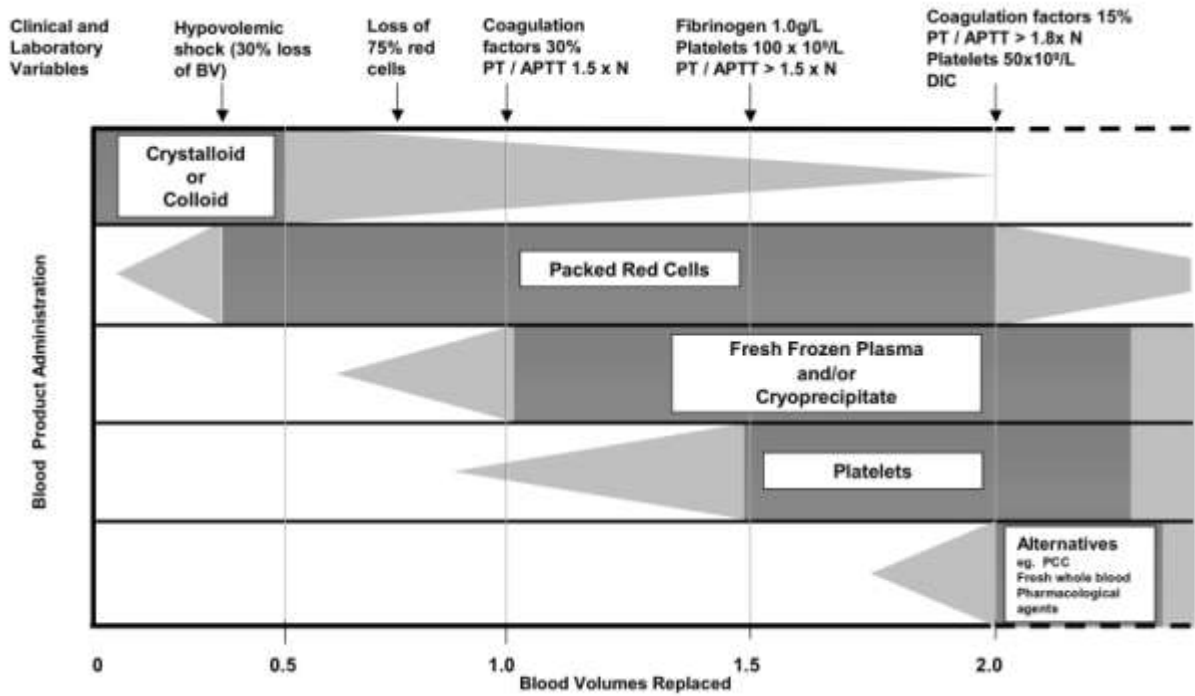
Tableau 2: Arguments en faveur et contre la transfusion en mode 1:1:1

En faveur	Contre
Évite l'utilisation excessive de cristalloïdes et leurs effets néfastes, incluant le syndrome du compartiment abdominal	Utilisation inappropriée de la transfusion en mode 1:1:1 chez le traumatisé qui ne saigne pas massivement et chez qui les CG auraient suffi
Prévient la coagulopathie aigue du trauma; la traite d'emblée si présente	L'utilisation de CP non ABO compatibles augmentera le risque de réaction hémolytique secondaire à la transfusion d'anti-A, B
Diminue globalement le nombre de produits sanguins transfusés et accélère le contrôle de l'hémorragie, diminuant ainsi le risque de défaillance multisystémique	L'utilisation accrue de PFC et de CP augmentera le risque de ALI, de défaillance multisystémique, de sepsis et de décès
Diminue le risque de décès par exsanguination	Utilisation inappropriée de la transfusion en mode 1:1:1 en dehors du trauma sans en connaître les bénéfices ou les risques
Accélère l'accès aux produits sanguins en ayant du PFC décongelé disponible en tout temps	Le gaspillage de PFC va augmenter; le PFC pourra ne plus être disponible pour d'autres indications
Facilite l'accès aux produits sanguins en les rendant immédiatement disponibles en mode 1:1:1	Exposition inutile chez certains patients au plasma AB; risque accru de TRALI secondaire au plasma de donneurs féminins
Diminue la nécessité d'avoir à communiquer avec la banque de sang en période de crise	
Diminue la nécessité de monitorer la fonction hémostatique à la phase initiale de la réanimation	Le monitoring de l'hémostase en temps réel, au chevet du malade, nous permettra de mieux cibler l'utilisation des produits sanguins

CG: concentré globulaire; PFC: plasma frais congelé; CP: concentré plaquettaire; ALI: "acute lung injury"; TRALI: "transfusion related acute lung injury"

Inspiré librement de Callum JL, Nascimento B, Tien H, Rizoli S. Editorial: "formula-driven" versus "lab-driven" massive transfusion protocols: at a state of clinical equipoise.(32)

Figure 1: Prise en charge de la transfusion massive dans le contexte de la chirurgie programmée



Tiré de Reproduit à partir de Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting.

Transfus Apheresis Sci 2002;27:83-92 avec la permission de Elsevier.

1. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2004 Apr;51(4):293-310.
2. Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apheresis Sci.* 2002 Aug;27(1):83-92.
3. Ruttman TG. Haemodilution enhances coagulation. *Br J Anaesth.* 2002 Apr;88(4):470-2.
4. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet.* 1996 Feb 3;347(8997):289-92.
5. Downing LK, Ramsay MA, Swygert TH, Hicks KN, Hein HA, Gunning TC, et al. Temperature corrected thrombelastography in hypothermic patients. *Anesth Analg.* 1995 Sep;81(3):608-11.
6. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg.* 1979;190(1):91-9.
7. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA, Mills DE, Andren R, Phillips LL. Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. 3. Post-resuscitative changes. *Ann Surg.* 1969;169(4):455-82.
8. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg.* 1971;174(5):794-801.
9. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *British Journal of Haematology.* 1987;67(3):365-8.
10. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg.* 1995;80(2):336-42.
11. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang.* 1998;74(Suppl 2):399-407.
12. Leslie SD, Toy PT. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol.* 1991;96(6):770-3.
13. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995 Aug;81(2):360-5.
14. Reed 2nd RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg.* 1986;203(1):40-8.
15. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology.* 1988;69:839-45.
16. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16(1):1-20.
17. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003 Jun;54(6):1127-30.
18. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma.* 1997;42(5):857-61.

19. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg.* 1990;160(5):515-8.
20. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Dec;13(6):680-5.
21. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg.* 2007 May;245(5):812-8.
22. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma.* 2008 May;64(5):1211-7; discussion 7.
23. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003 Jul;55(1):39-44.
24. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17(1):45.
25. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma.* 2009 Jul;67(1):125-31.
26. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Le T, Johnson J, Biffl WL, et al. Postinjury Coagulopathy Management: Goal Directed Resuscitation via POC Thrombelastography. *Ann Surg.* Mar 10.
27. Schochl H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM((R))) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia.* 2009 Nov 30.
28. Brenni M, Worn M, Bruesch M, Spahn DR, Ganter MT. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand.* Jan;54(1):111-7.
29. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma.* 2007 Feb;62(2):307-10.
30. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma.* 2006 Jun;60(6 Suppl):S51-8.
31. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma.* 2006 Jun;60(6 Suppl):S91-6.
32. Callum JL, Nascimento B, Tien H, Rizoli S. Editorial: "formula-driven" versus "lab-driven" massive transfusion protocols: at a state of clinical equipoise. *Transfus Med Rev.* 2009 Oct;23(4):247-54.
33. Nascimento B, Callum J, Rubenfeld G, Neto JB, Lin Y, Rizoli S. Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers. *Crit Care.* Jan 28;14(1):202.
34. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Bochicchio GV, Scalea TM, Hess JR. Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev.* 2009 Oct;23(4):255-65.

35. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008 Sep;248(3):447-58.
36. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft fur Unfallchirurgie. *Vox Sang.* 2008 Aug;95(2):112-9.
37. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma.* 2008 Aug;65(2):272-6; discussion 6-8.
38. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, Dutton R, Pyle A, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):578-84.
39. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in nonhemophiliac patients: a review of 17 randomized controlled trials. *Ann Thorac Surg.* 2008 Sep;86(3):1038-48.
40. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, Salim A, Demetriades D, Brown C, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma.* 2009 Mar;66(3):693-7.
41. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma.* 2007 Oct;63(4):805-13.
42. Cameron P, Phillips L, Balogh Z, Joseph A, Pearce A, Parr M, et al. The use of recombinant activated factor VII in trauma patients: Experience from the Australian and New Zealand haemostasis registry. *Injury.* 2007 Sep;38(9):1030-8.
43. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma.* 2005 Jul;59(1):8-15; discussion -8.
44. Pichon N, Bellec F, Sekkal S, Marsaud JP, Laskar M, Francois B, et al. Fatal thrombotic event after infusion of recombinant activated factor VII after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jul;136(1):220-1.
45. Warren OJ, Darzi AW, Athanasiou T. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery - first, do no harm. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:50.
46. Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, McNeil J, Cameron P. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Intern Med J.* 2008 Mar;38(3):156-65.
47. Hebert PC, Stanbrook M. Indication creep: physician beware. *CMAJ.* 2007 Sep 25;177(7):697, 9.