

ACTUALITÉS SUR LA COAGULOPATHIE DU CHOC HÉMORRAGIQUE TRAUMATIQUE

Samy Figueiredo, Jacques Duranteau

Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 9275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : samy.figueiredo@bct.aphp.fr

INTRODUCTION

Le traumatisme est une cause majeure de mortalité et de handicap à travers le monde et l'hémorragie, responsable de 33 % des décès précoces, représente la première cause de décès évitable chez ces patients [1]. L'hémorragie peut entraîner un décès précoce par exsanguination massive incontrôlée, ou un décès tardif par défaillance multi-viscérale secondaire à un état de choc prolongé. La prise en charge du choc hémorragique traumatique est multidisciplinaire, associant la réalisation précoce du (des) geste(s) d'hémostase indiqué(s) (chirurgie, radiologie vasculaire interventionnelle), la correction de l'état de choc (expansion volémique, catécholamines) et la transfusion de produits sanguins afin de prévenir ou de traiter les troubles de l'hémostase liés au traumatisme [2]. De très nombreux travaux ont récemment été réalisés dans le but d'améliorer la compréhension physiopathologique, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la « coagulopathie associée au traumatisme » (pour les anglo-saxons : trauma-induced coagulopathy ou acute traumatic coagulopathy) [3, 4].

1. EPIDÉMIOLOGIE ET IMPORTANCE CLINIQUE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU TRAUMATISME

La coagulopathie en contexte traumatique est un phénomène fréquent et associé à une mortalité élevée. En effet, la présence d'une coagulopathie, définie par une anomalie du bilan biologique standard (baisse du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA), du temps de thrombine (TT) ou thrombopénie) est observée chez 25 à 35 % des patients polytraumatisés à leur arrivée à l'hôpital [5-7]. Dans toutes ces études, les patients polytraumatisés présentant une coagulopathie avaient une mortalité significativement plus élevée (entre 3 et 4 fois), une incidence plus importante de défaillance multi-viscérale et de complications infectieuses, des besoins transfusionnels plus importants et des durées de séjour en réanimation plus longues, par rapport aux patients

polytraumatisés sans coagulopathie. Une prise en charge active visant à corriger cette coagulopathie est associée à une diminution de la morbi-mortalité [8].

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU TRAUMATISME

La physiopathologie de la coagulopathie en contexte traumatique (CoT), phénomène complexe et multifactoriel, n'est que partiellement connue et reste très débattue dans la littérature [4, 9]. Les différents facteurs impliqués dans la physiopathologie de la CoT sont présentés dans le Tableau I.

Tableau I

Mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la coagulopathie chez le patient polytraumatisé.

Lésions tissulaires
Etat de choc et hypoperfusion
Acidose
Hypothermie
Diminution des facteurs de coagulation (par perte, consommation ou dilution)
Inflammation
Hypocalcémie
Dysfonction plaquettaire
Anémie
Traitements ou maladies interférant avec l'hémostase
Facteurs génétiques (variabilité interindividuelle)

Plusieurs travaux ont montré que la CoT se développe immédiatement après le traumatisme, avant toute intervention thérapeutique. Floccard et al. [10] ont ainsi réalisé des prélèvements sanguins chez 45 patients traumatisés graves (ISS médian = 25) sur le lieu de l'accident (temps médian après le traumatisme = 25 min), avant tout remplissage vasculaire. L'analyse des tests d'hémostase standard a montré que 56 % des patients présentaient déjà des anomalies de la coagulation (TP bas, TCA allongé, thrombopénie). Une diminution significative de l'activité de la Protéine C (inhibiteur physiologique de la coagulation) était également observée.

2.1. DEUX CONCEPTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES S'OPPOSENT

Si la liste des différents facteurs pouvant être impliqués dans la physiopathologie de la CoT est assez peu débattue (Tableau I), c'est l'importance relative de chacun de ces facteurs qui est controversée. Brièvement, deux conceptions physiopathologiques s'opposent.

Pour Brohi et al., les 2 facteurs à l'origine de la coagulopathie sont le traumatisme tissulaire et l'hypoperfusion systémique : si l'un de ces 2 facteurs est absent, il n'y a pas de coagulopathie [11]. Pour ces auteurs, la CoT représente une nouvelle entité de trouble de la coagulation. Conséquence de l'action conjointe du dommage tissulaire et de l'hypoperfusion, elle est caractérisée par une anticoagulation systémique et une hyperfibrinolyse. Cette coagulopathie « endogène » serait médiée par l'activation de la Protéine C, un inhibiteur physiologique de la coagulation. Une fois activée, la Protéine C inhibe le Facteur Va et le Facteur VIIIa et entraîne ainsi une augmentation du t-PA (Activateur tissulaire

du Plasminogène), puissant fibrinolytique. Les facteurs de coagulation sont très peu diminués selon ces auteurs. Secondairement, l'acidose, l'hypothermie et l'hémomodilution aggravent cette coagulopathie endogène [12].

A l'inverse, pour Gando et al. la CoT ne constitue pas une nouvelle entité : il s'agit simplement d'un exemple de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec phénotype fibrinolytique et consommation des facteurs procoagulants [13]. Pour ces auteurs, les lésions tissulaires et la libération de cytokines proinflammatoires secondaires au traumatisme entraînent une libération importante de Facteur Tissulaire (FT) avec génération massive de thrombine. L'inflammation est de plus responsable d'une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation aboutissant à une extension systémique du processus de coagulation, à une consommation de facteurs de coagulation et à une hyperfibrinolyse qui peuvent devenir incontrôlables.

En pratique, des travaux expérimentaux et cliniques complémentaires sont nécessaires pour déterminer de manière plus précise les mécanismes contribuant au développement de la CoT, et ainsi pouvoir définir de nouvelles pistes thérapeutiques.

2.2. DES PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES À CONTRÔLER

2.2.1. HYPOTHERMIE ET ACIDOSE

L'hypothermie et l'acidose sont, avec la coagulopathie, les trois éléments constituant la « triade létale ». Sur des modèles porcins, Martini et al. [14] ont pu montrer qu'une hypothermie à 32°C inhibe principalement la phase d'initiation de la génération de thrombine (impliquant l'interaction FVIIa/FT), alors qu'une acidose (pH = 7,1) inhibe principalement la phase de propagation de la génération de thrombine. De plus, une hypothermie à 32°C chez le porc était associée à une diminution statistiquement significative de la synthèse du fibrinogène par rapport à celle des animaux normothermes, alors que la dégradation du fibrinogène n'était pas différente. A l'inverse, toujours en utilisant le même modèle expérimental, ces auteurs ont montré qu'une acidose à pH = 7,1 était associée à une augmentation de la dégradation du fibrinogène sans en modifier la synthèse. Ainsi, acidose et hypothermie semblent posséder des effets complémentaires d'altération de l'hémostase. De manière notable, la correction de l'acidose de pH 7,1 à 7,4 par administration d'une solution basique ne permettait pas de corriger les anomalies de l'hémostase induites par l'acidose.

2.2.2. HÉMODILUTION

La dilution des facteurs de coagulation secondaire à une expansion volémique utilisant des solutés dépourvus de facteurs de coagulation (cristalloïdes, colloïdes, concentrés globulaires) est associée à la survenue d'une coagulopathie [6]. La réanimation du choc hémorragique traumatique doit assurer l'apport de facteurs procoagulants afin de prévenir/corriger la survenue de la coagulopathie.

2.2.3. HYPOCALCÉMIE

Le calcium est le coenzyme de la plupart des facteurs impliqués dans la coagulation. Vivien et al. [15] ont montré qu'une hypocalcémie était fréquemment observée chez les patients polytraumatisés à leur arrivée à l'hôpital puisque 65 % des 212 patients inclus avaient une calcémie ionisée < 1,15 mM et 10 % des patients avaient une calcémie ionisée < 0,9 mM. Les patients présentant une hypocalcémie avaient significativement plus de troubles de l'hémostase.

Les facteurs associés à l'hypocalcémie étaient l'expansion volémique avec des solutés colloïdes, un état de choc sévère ou une ischémie/reperfusion. Des analyses thromboélastographiques réalisées *in vitro* ont montré que l'hémostase était perturbée de manière importante pour un taux de calcium ionisé $\leq 0,6$ mM, mais il est habituellement recommandé de maintenir la calcémie ionisée $> 0,9$ mM [16].

2.2.4. DYSFONCTION PLAQUETTAIRE

Le nombre de plaquettes est souvent peu diminué à la phase aiguë du traumatisme. En étudiant la fonction plaquettaire par agrégométrie chez 163 patients polytraumatisés, Solomon et al. [17] ont mis en évidence des différences mineures mais significatives de fonction plaquettaire entre les survivants et les non-survivants. D'autres travaux sont nécessaires pour évaluer précisément la contribution exacte de ces dysfonctions plaquettaires au développement d'une CoT.

3. MOYENS DIAGNOSTIQUES DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU TRAUMATISME

3.1. TESTS DE COAGULATION STANDARD AU LABORATOIRE

La reconnaissance précoce d'une hémostase anormale permet de déclencher rapidement les actions thérapeutiques adaptées et permet ainsi de réduire les défaillances d'organes secondaires à un choc hémorragique prolongé. En dehors des signes cliniques de choc hémorragique (visualisation d'une hémorragie active importante, tachycardie, hypotension artérielle), le diagnostic de coagulopathie nécessite la réalisation d'examens complémentaires. Les tests de coagulation standard réalisés au laboratoire (TP, TCA, dosage des facteurs de coagulation, fibrinogène, numération plaquettaire) représentent toujours les examens de référence pour le diagnostic de coagulopathie. Mais ces examens ont des limites : ces tests sont réalisés sur le plasma (après centrifugation du sang total, négligeant les interactions entre facteurs de coagulation, globules rouges et plaquettes), à 37°C et à partir d'échantillons de sang recalcifiés de manière supraphysiologique puisque les prélèvements sont réalisés sur des tubes citratés. Le délai d'obtention des résultats de ces tests de coagulation standard (temps médian de 78 min [18]) remet en question leur utilité en contexte d'hémorragie aiguë.

3.2. BIOLOGIE DÉLOCALISÉE

Des examens de biologie délocalisée ont été développés pour le monitoring de la coagulation au lit du malade. Il en existe différents types : certains déterminent le TP et/ou l'INR (CoaguChek®, Roche ; HEMOCRON®, ITC ; INRatio®, HemoSense), d'autres étudient les propriétés viscoélastiques à partir du sang total : thromboélastométrie (ROTEM®, Tem International GmbH) et thromboélastographie (TEG®, Haemonetics). Les automates mesurant le TP au lit du patient sont validés pour la mesure de l'INR dans le cadre de la surveillance des traitements par AVK et sont donc recommandés pour la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK. En traumatologie, ils peuvent aider au triage des patients, mais leurs mesures peuvent se révéler imprécises, particulièrement en cas de coagulopathie ou d'anémie (29 % de faux négatifs dans une étude récente [18]), ce qui limite leur utilité.

ROTEM® et TEG® (Figure 1) utilisent tous les deux le même principe : la thromboélastographie/métrie. L'analyse se fait à partir d'un prélèvement de sang total natif ou citraté (qui nécessite alors d'être recalcifié). En conservant les interactions entre les activateurs de la coagulation et de la fibrinolyse, les plaquettes et les globules rouges, ces deux appareils fournissent une analyse globale sur la dynamique de formation du caillot, sa stabilisation et sa dissolution. Il est cependant important de noter un point : ROTEM® et TEG® incorporent de nombreux paramètres régissant l'hémostase, mais aucun de ces systèmes ne prend en compte l'endothélium vasculaire, acteur pourtant majeur de la coagulation. Les constantes mesurées par TEG® et ROTEM® sont très proches et quantifient les différentes phases de formation du caillot *in vitro*. Quelques exemples de tracés TEG® sont présentés dans la Figure 1.

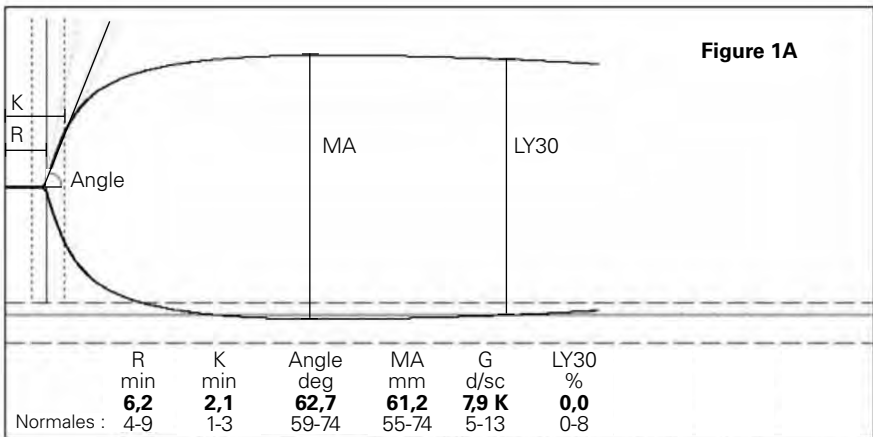


Figure 1A: Exemple de tracé thromboélastographique (TEG®) normal obtenu à partir de l'analyse de sang total non citraté avec test Kaolin.

Les principales données fournies par le TEG® sont :

- R (reaction time) : mesure le temps entre le dépôt du sang dans la cupule et le début de la formation du caillot et reflète l'activation des facteurs de coagulation.
- Angle qui évalue la formation de fibrine (reflet du fibrinogène).
- MA (amplitude maximale) qui mesure la taille maximale du caillot (reflet du nombre de plaquettes, leur activité et le fibrinogène).
- LY30 (lyse), qui calcule la réduction de l'amplitude du caillot 30 minutes après l'atteinte du MA (reflet de la fibrinolyse).
- Des tests supplémentaires permettent d'avancer dans la démarche diagnostique : l'ajout d'abciximab (Reopro®) inhibe la GPIIb/IIIa plaquettaire et permet la mesure du « fibrinogène fonctionnel » (en g.l⁻¹), permettant de différencier une thrombopénie d'une hypofibrinogénémie devant un MA diminué (données non montrées).
- L'exploration plus spécifique des fonctions plaquettaires peut être réalisée par le Platelet mapping (données non montrées).

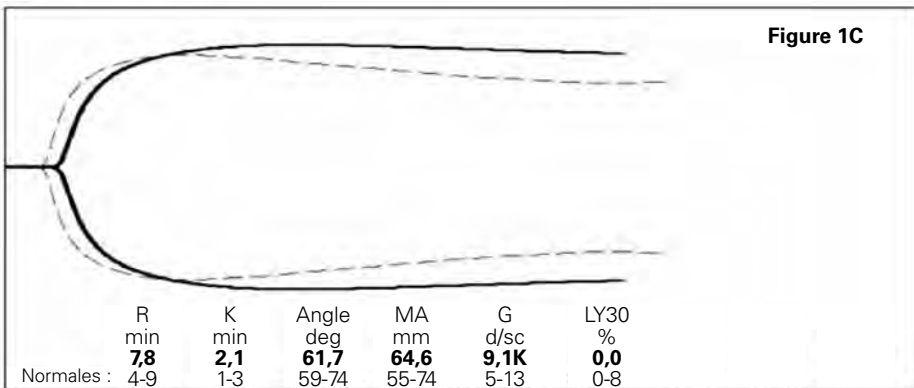
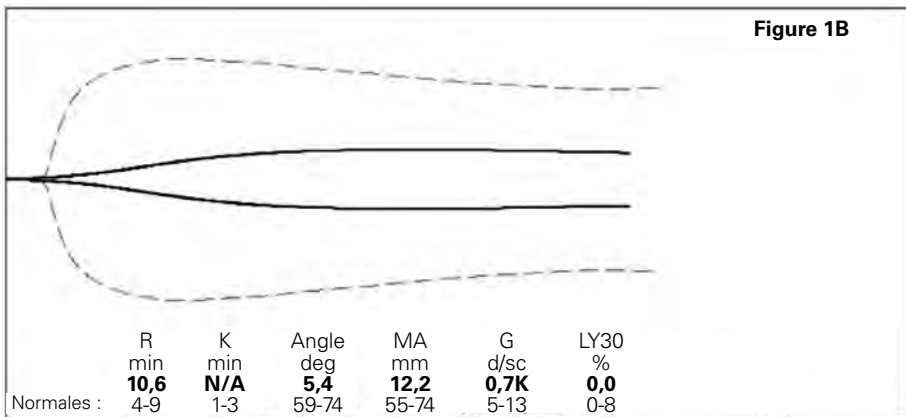


Figure 1B-1C. Tracés TEG® obtenus chez un patient polytraumatisé en choc hémorragique (fractures fémorales bilatérales, fractures humérale droite et costales multiples) **à l'arrivée (Figure 1B), puis après transfusion** de 3 concentrés globulaires (CG), 3 Plasmas frais congelés (PFC), 3 g de fibrinogène (Clottafact®) et 1 g d'acide tranexamique (TXA) **(Figure 1C)**. Le tracé TEG® normal est représenté en pointillés. Le tracé TEG® à l'arrivée (Figure 1B) met en évidence un temps R allongé en faveur d'un déficit en facteurs de coagulation, un angle et un MA très diminués en faveur d'un taux de fibrinogène bas ± associé à un déficit en plaquettes. La transfusion de PFC, de fibrinogène, d'antifibrinolytique (TXA) et de CG a permis de restaurer une coagulation satisfaisante (Figure 1C).

Les données fournies par les techniques de thromboélastographie sont donc qualitativement différentes et théoriquement plus complètes (notamment concernant la fibrinolyse) et surtout plus rapides pour l'exploration de l'hémostase que les tests classiques (5 minutes vs 78 minutes [18]). De plus, l'utilisation de ROTEM® a été associée à une moindre transfusion de produits sanguins sans affecter la mortalité et certaines équipes utilisent un algorithme basé sur TEG®/ROTEM® pour assurer une prise en charge thérapeutique individualisée des troubles de l'hémostase chez le patient polytraumatisé [19]. Une étude prospective, randomisée, contrôlée a récemment montré que l'utilisation de la thromboélastométrie pour guider la gestion de l'hémostase en chirurgie cardiaque était associée non seulement à une diminution de la consommation de produits sanguins, mais aussi à une diminution significative de la mortalité par rapport à une prise en charge standard sans utilisation du ROTEM® [20].

Aucune étude n'a montré un bénéfice aussi important de l'utilisation de ces techniques en traumatologie et des études complémentaires dans ce domaine sont donc nécessaires.

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA COAGULOPATHIE DU CHOC HÉMORRAGIQUE TRAUMATIQUE

Chez le patient polytraumatisé en état de choc hémorragique, le traitement de la coagulopathie est indissociable de celui du choc hémorragique lui-même et doit donc être mené de manière simultanée. Les 3 grands axes de cette prise en charge thérapeutique sont présentés sur la Figure 2 et comprennent :

- Le contrôle rapide du saignement.
- L'administration de produits sanguins.
- La réanimation de l'état de choc et le maintien de l'homéostasie.

4.1. LE CONTRÔLE RAPIDE DU SAIGNEMENT

Le traitement de première ligne dans la prise en charge du choc hémorragique traumatique et de la coagulopathie est, en priorité, le contrôle rapide de l'hémorragie par la réalisation du (des) geste(s) d'hémostase indiqué(s). Ces gestes d'hémostase peuvent être une simple suture de plaie du scalp, la mise en place d'un garrot sur un membre, un geste de radiologie vasculaire interventionnelle (artériembolisation) ou un geste chirurgical qui devra être le plus simple et efficace possible (« damage control »).

4.2. L'ADMINISTRATION DE PRODUITS SANGUINS

4.2.1. TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES (CE)

La transfusion érythrocytaire est indispensable en cas de choc hémorragique afin de maintenir un transport en O_2 suffisant et de prévenir la survenue de défaillance d'organes. Même si leur contribution exacte n'est pas parfaitement connue, les globules rouges sont par ailleurs des acteurs de l'hémostase, notamment par un effet rhéologique permettant la margination des plaquettes et en participant à la génération de thrombine. Les recommandations européennes [16] préconisent ainsi de maintenir un taux d'Hb entre 7 et 9 g.dl⁻¹.

4.2.2. TRANSFUSION DE PLASMAS FRAIS CONGELÉS OU DE CONCENTRÉS DE FACTEURS DE COAGULATION ?

La compensation en facteurs procoagulants est débattue et deux stratégies s'opposent : la transfusion de plasmas frais congelés (PFC) d'un côté et la transfusion de concentrés de fibrinogène et de complexe prothrombinique (PPSB) de l'autre.

4.2.2.1. Transfusion de PFC

Les données récentes de la littérature semblent montrer qu'une transfusion de PFC avec un haut ratio PFC:CE (entre 2:3 et 1:1) est associée à une mortalité plus faible qu'une transfusion avec des ratio plus faibles. Ces données sont essentiellement issues d'analyses rétrospectives de larges bases de données militaires [21] et civiles [8] qui comportent de nombreux biais. Le plus important est le biais de survie : le délai de mise à disposition des PFC étant plus long que celui des CE (nécessité de décongélation), les patients décédant rapidement n'ont pas le temps de recevoir un ratio PFC:CE proche de 1:1. Il est donc licite de dire que ces patients décèdent donc avec, mais pas nécessairement à cause d'un ratio PFC:CE bas. En l'absence d'essais randomisés contrôlés de bonne qualité, les

données de la littérature sont trop discordantes [22, 23] et les recommandations européennes préconisent une transfusion rapide de PFC, sans préciser le ratio PFC:CE optimal, qui sera déterminé par les tests de coagulation [16].

Si la quantité optimale de PFC à transfuser n'est pas connue, les contraintes et les effets secondaires de ces produits sanguins sont parfaitement décrits. Il s'agit essentiellement de leur disponibilité et du délai de distribution, des problèmes de compatibilité ABO, de la grande variabilité de leur composition (ils contiennent activateurs et inhibiteurs de la coagulation), exposition au risque de TRALI/TACO (Transfusion-Related Acute Lung Injury et Transfusion-associated Cardiac Overload), d'anaphylaxie et d'infections, contre-indication en cas de déficit en IgA (1/650) ou de maladie des agglutinines froides.

4.2.2.2. *Transfusion de concentrés de fibrinogène et de PPSB*

Le fibrinogène, constituant majeur du caillot de fibrine, est un des premiers facteurs procoagulants à diminuer de manière significative au cours de la réanimation de patients présentant une hémorragie massive [24]. Le diagnostic d'hypofibrinogénémie repose sur le dosage au laboratoire (méthode de Clauss) ou, plus rapidement et au lit du malade, à partir d'analyse TEG (Fibrinogène Fonctionnel) ou ROTEM® (FIBTEM). Il existe 3 modalités thérapeutiques d'apport de fibrinogène : le PFC, le concentré de fibrinogène et, essentiellement en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, le cryoprécipité. Une étude récente réalisée chez 517 patients polytraumatisés a montré que l'administration de PFC seuls ne permettait pas de corriger un taux bas de fibrinogène [25], seule l'administration de concentré de fibrinogène ou de cryoprécipité permettait une correction de l'hypofibrinogénémie *ex vivo*. Le cryoprécipité contient des quantités variables de fibrinogène et nécessite d'être décongelé, alors que le concentré de fibrinogène en contient une quantité fixe et est rapidement administrable après simple reconstitution. La concentration plasmatique optimale de fibrinogène n'est pas précisément connue mais il est actuellement recommandé de maintenir un taux de fibrinogène autour de 1,5-2 g.l⁻¹ chez le patient traumatisé avec hémorragie active [16]. La dose initiale est de 3 à 4 g de concentré de fibrinogène, avec possibilité d'administrations itératives au mieux guidées par ROTEM®/TEG®.

L'administration de concentrés de complexe prothrombinique (PPSB) est une alternative théoriquement intéressante à la transfusion de PFC en raison d'une meilleure disponibilité (pas de nécessité de compatibilité ABO, ni de décongélation) et d'une diminution des risques liés à la transfusion de produits sanguins allogéniques. La principale indication du PPSB est la réversion en urgence des AVK, mais certaines équipes utilisent l'administration de PPSB + concentré de fibrinogène en traumatologie, au mieux guidée par ROTEM®, comme alternative [26], ou en association à l'administration de PFC [27]. Dans ces études rétrospectives, non contrôlées, comparant chacune le plus souvent des patients pris en charge à des périodes et en des lieux différents, l'administration de PPSB était associée à une moindre transfusion de produits sanguins allogéniques, sans modification du pronostic. Ces résultats doivent être confirmés par des essais contrôlés, randomisés plus robustes avant de recommander l'utilisation de PPSB dans le choc hémorragique traumatique. Il est important de noter que le PPSB possède aussi quelques désavantages : apport d'une partie seulement des facteurs de la coagulation déficitaires (ni fibrinogène, ni Facteur V, ni Facteur XIII) ; apport d'une quantité variable d'inhibiteurs de la coagulation (Protéine C, Protéine S, héparine, antithrombine) ; apport d'un faible volume liquidien imposant une expansion volémique parallèle, source possible d'hémodilution ;

risque thromboembolique. Il n'y a pas de recommandation actuelle pour utiliser le PPSB en dehors de la réversion des AVK.

Quels que soient les produits choisis pour corriger la coagulopathie du choc hémorragique traumatique, l'ensemble des auteurs s'accordent pour dire qu'un protocole de transfusion massive spécifique doit être élaboré et appliqué dans chaque établissement en prenant en compte les contraintes et particularités locales afin de réduire le délai prescription-administration. Le plasma lyophilisé (PLYO), fabriqué et utilisé par l'armée française, est une autre solution permettant de raccourcir ce délai.

4.2.3. TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Les recommandations européennes préconisent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50000/\text{mm}^3$ en l'absence de traumatisme crânien (TC) ou médullaire (TM) associé, et supérieur à $100000/\text{mm}^3$ en cas de TC ou TM associé. Tout comme la transfusion de PFC, la transfusion de plaquettes doit être précoce en cas de choc hémorragique traumatique.

4.2.4. ANTIFIBRINOLYTIQUES

L'étude multicentrique, prospective, randomisée, en double-aveugle CRASH-2 [28] a récemment montré que l'administration précoce (< 3 h après le traumatisme) d'acide tranexamique (ATX) était associée à une diminution significative de la mortalité chez plus de 20000 patients polytraumatisés à travers 40 pays. Les patients inclus présentaient ou étaient à risque de présenter une hémorragie importante et recevaient soit l'ATX (1 g en 10 minutes IV puis 1 g en 8 heures) soit le placebo. La mortalité toutes causes confondues à J28 était de 14,5 % dans le groupe ATX vs 16 % dans le groupe placebo ($P = 0,0035$). La mortalité due à une hémorragie était significativement plus basse dans le groupe ATX (4,7 %) par rapport au groupe placebo (5,7 %) ($P = 0,0077$). Il n'y avait pas de différence en termes de quantité de produits transfusés entre les 2 groupes. La tolérance clinique de l'ATX était bonne puisque la survenue d'événements thrombotiques n'était pas différente dans les 2 groupes. Une analyse complémentaire des données [29] a montré que l'effet bénéfique sur la mortalité par hémorragie dépendait étroitement du délai entre le traumatisme et l'initiation de l'ATX. En effet, lorsque ce délai était < 1 heure, la mortalité par saignement était significativement plus basse dans le groupe ATX (5,3 %) vs placebo (7,7 %, $P = 0,03$), et un résultat similaire était noté pour un délai compris entre 1 et 3 heures, alors que lorsque ce délai était > 3 heures, il y avait une surmortalité dans le groupe ATX (4,4 %) vs placebo (3,1 %) ($P = 0,004$). Ces données conduisent à recommander l'administration précoce d'ATX (< 3 heures après le traumatisme) pour tous les patients polytraumatisés présentant, ou à risque de présenter, une hémorragie importante. Le faible coût et la facilité de conservation de l'ATX rendent son utilisation possible voire souhaitable dès la prise en charge pré-hospitalière.

4.2.5. FACTEUR VIIa RECOMBINANT (rFVIIa)

Le rFVIIa (Novoseven®) est un puissant facteur procoagulant dont l'indication est le saignement chez le patient hémophile ayant acquis des anticorps. Ce traitement a été largement utilisé, « off-label », chez le patient polytraumatisé en choc hémorragique mais son efficacité clinique en terme de mortalité n'a jamais été démontrée [30]. Son utilisation vs placebo a été associée à une diminution de la consommation de produits sanguins et de l'incidence de SDRA (pour les

traumatismes fermés) [30], mais aussi à plus d'événements thromboemboliques, notamment artériels. Ce traitement possède un coût très élevé et la posologie optimale est débattue. Au total, le rFVIIa doit rester un traitement de deuxième ligne, lorsque toutes les mesures conventionnelles de contrôle de l'hémorragie ont échoué (notamment le geste d'hémostase chirurgical ou radiovasculaire) [16].

4.3. LA RÉANIMATION DE L'ÉTAT DE CHOC

Le maintien d'une perfusion tissulaire adéquate avant, pendant et après l'arrêt du saignement est indispensable pour limiter la survenue de défaillances d'organes. Néanmoins, une réanimation trop agressive utilisant d'importants volumes d'expansion volémique, notamment avec des solutés salés isotoniques, a été associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité (syndrome du compartiment abdominal, syndrome de détresse respiratoire aiguë, défaillance d'organe), et peut favoriser la persistance de la coagulopathie par hémodilution. Ceci a conduit à recommander un objectif de pression artérielle systolique entre 80 et 100 mmHg (hypotension artérielle permissive), dans l'attente du contrôle du saignement et en absence de traumatisme crânien ou médullaire associé [16]. Le soluté de remplissage optimal n'est pas clairement défini, les cristalloïdes restent recommandés en première intention, les colloïdes semblant être réservés en cas de persistance d'une instabilité hémodynamique. Les solutés salés hypertoniques peuvent représenter une option intéressante, surtout en cas de nécessité d'associer osmothérapie et expansion volémique. Finalement, la transfusion de produits sanguins doit être rapidement mise en œuvre afin de maintenir un transport en O₂ suffisant et de corriger la coagulopathie. Du fait de la pénurie des produits sanguins, des transporteurs d'oxygène synthétiques dérivés de l'hémoglobine ont été développés. L'un de ces transporteurs (MP4OX) a récemment été évalué dans un essai randomisé, contrôlé, réalisé chez des patients polytraumatisés en choc hémorragique avec acidose lactique et dont les résultats seront publiés prochainement.

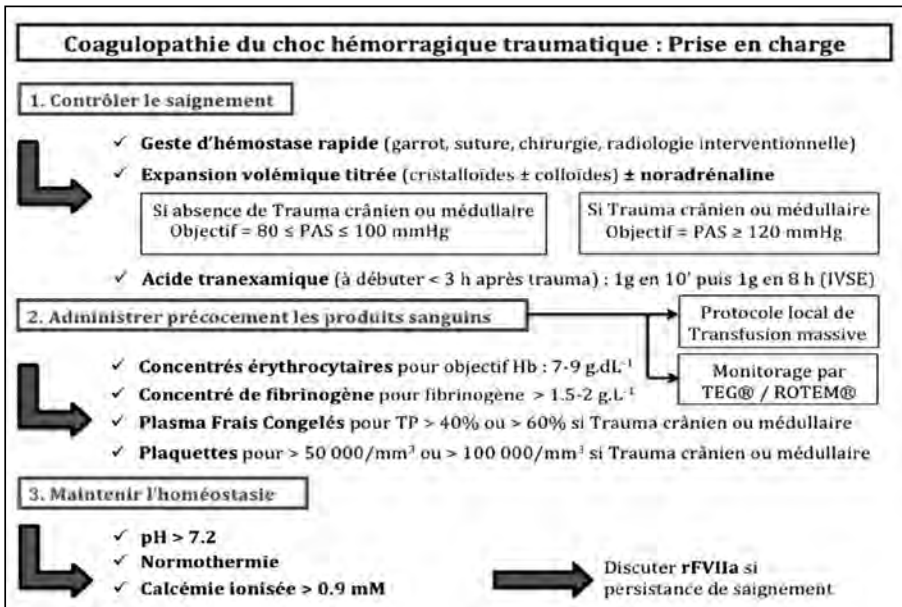


Figure 2: Stratégie de prise en charge de la coagulopathie du choc hémorragique traumatique.

CONCLUSION

La coagulopathie du choc hémorragique traumatique est un phénomène complexe et multifactoriel. Des progrès ont été réalisés concernant la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués, les outils diagnostiques disponibles et l'éventail des possibilités thérapeutiques. Cependant, la plupart des connaissances actuelles reposent sur des études observationnelles ou précliniques. Des essais cliniques de méthodologie plus robuste sont nécessaires afin de déterminer les bénéfices réels des nouveaux moyens de monitoring (TEG®/ROTEM®) et l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques (PFC et/ou concentrés de facteurs de coagulation).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Evans JA, van Wessel KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World journal of surgery* 2010;34:158-63
- [2] Bougle A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Annals of intensive care* 2013;3:1
- [3] Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet* 2012;380:1099-108
- [4] Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Current opinion in anaesthesiology* 2012;25:229-34
- [5] MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *The Journal of trauma* 2003;55:39-44
- [6] Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38:298-304
- [7] Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *The Journal of trauma* 2003;54:1127-30
- [8] Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Annals of surgery* 2008;248:447-58
- [9] Gando S, Wada H, Kim HK, et al. Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/acute coagulopathy of trauma-shock. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2012;10:2593-5
- [10] Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26-32
- [11] Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2010;8:1919-25
- [12] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *The Journal of trauma* 2008;64:1211-7; discussion 7
- [13] Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Annals of surgery* 2011;254:10-9
- [14] Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *The Journal of trauma* 2009;67:202-8; discussion 8-9
- [15] Vivien B, Langeron O, Morell E, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Critical care medicine* 2005;33:1946-52
- [16] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52
- [17] Solomon C, Trautinger S, Ziegler B, et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thrombosis and haemostasis* 2011;106:322-30
- [18] Davenport R, Manson J, DeAth H, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Critical care medicine* 2011;39:2652-8

- [19] Schochl H, Maegele M, Solomon C, Gorlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2012;20:15
- [20] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47
- [21] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *The Journal of trauma* 2007;63:805-13
- [22] Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Critical care medicine* 2011;39:1507-13
- [23] Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, et al. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:358-64; discussion 64
- [24] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesthesia and analgesia* 1995;81:360-5
- [25] Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2012;10:1342-51
- [26] Schochl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83
- [27] Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury* 2013;44:209-16
- [28] Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32
- [29] Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096-101, 101 e1-2
- [30] 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, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *The Journal of trauma* 2005;59:8-15; discussion -8