

GESTION DE LA COAGULOPATHIE CHEZ LE TRAUMATISÉ

Delphine Garrigue-Huet, Sophie Susen, Anne Godier
Pôle de l'Urgence, Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU Lille, 59000 Lille,
France. E-mail : delphine.garrigue@chru-lille.fr

INTRODUCTION

La coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT) est rare et précoce [1]. Elle est favorisée principalement par la gravité des lésions et la présence d'un état de choc, c'est une entité propre [2]. Les principes de sa prise en charge thérapeutique évoluent rapidement en parallèle de la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques. Sa gestion inclut son diagnostic et son traitement. L'apparition d'une coagulopathie est un facteur indépendant de transfusion massive et de mortalité.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

1.1. CONSOMMATION DES FACTEURS DE COAGULATION ET FIBRINOLYSE

1.1.1. COAGULATION : INITIATION, AMPLIFICATION, PROPAGATION, INACTIVATION

Lors d'une lésion vasculaire, l'initiation de la cascade pro-coagulante se déclenche afin de limiter le saignement. Le traumatisme tissulaire démasque du sous-endothélium le facteur tissulaire (FT), qui via l'activation des facteurs VII, Willebrand, X et V génère la thrombine (facteur IIa), permettant la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Par rétrocontrôle positif, la thrombine active les facteurs V, VII et XI entraînant une boucle d'amplification et la production d'une grande quantité de thrombine (IIa), témoin de l'activité pro-coagulante [3]. Le ratio de temps de Quick (rTQ) ainsi que le taux de prothrombine (TP) explorent la classique « voie intrinsèque », voie de la coagulation activée par le facteur tissulaire. Le TCA explore la classique « voie extrinsèque » ou voie d'activation contact reposant sur les facteurs XII, XI, IX et VIII. Un déficit acquis en facteurs de la voie commune, V, X ou II peut ainsi entraîner une prolongation des deux tests TCA et rTQ.

1.2. PHASE PRO-FIBRINOLYTIQUE

Secondairement un équilibre entre activité pro-coagulante et pro-fibrinolytique va se créer. La lyse du caillot est activée par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase plasminogène activateur (uPA). Le tPA est libéré du sous endothélium, il permet la formation de plasmine à partir de plasminogène et active la dégradation du caillot. Sont donc libérés des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des DDimères, témoins de la lyse. La fibrinolyse est elle-même limitée par le plasminogène activator inhibitor-1 (PAI-1) et l' α 2-antiplasmin (α 2AP) qui sont les inhibiteurs du tPA et de la plasmine. Dans le plasma, la plasmine liée à l' α 2-antiplasmin forme les complexes plasmine anti-plasmin (PAP) dont le dosage reflète l'existence d'un processus fibrinolytique évolutif. L' α 2-antiplasmin représente donc l'inhibiteur principal qui évite l'extension du phénomène fibrinolytique à distance du caillot. Le troisième inhibiteur de la lyse est le Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI). Ces mécanismes complexes physiologiques s'opposent donc pour assurer un équilibre entre un effet pro-coagulant et un effet pro-fibrinolytique.

En parallèle de cette fibrinolyse, coexiste un effet anticoagulant par l'anti-thrombine et la thrombomoduline qui se lie à la thrombine et l'inhibent, ainsi ces complexes changent le rôle de la thrombine en anticoagulant.

1.2.1. COAGULOPATHIE : TRAUMATISME, HYPOPERFUSION TISSULAIRE ET PRO-TÉINE C

La consommation de facteurs de coagulation liée à l'activation du facteur tissulaire est dépendante de la gravité des lésions. L'intensité de la libération de facteur tissulaire est proportionnelle à la génération de thrombine. Néanmoins, en l'absence d'état de choc, les tests d'hémostase ne sont pas altérés quelle que soit la quantité de thrombine générée [4]. La consommation de facteur n'est donc pas le seul mécanisme en cause dans la coagulopathie du traumatisé.

L'hypoperfusion tissulaire et l'état de choc sont décrits depuis longtemps comme les facteurs de risque d'évolution défavorable et d'augmentation des besoins transfusionnels lorsqu'ils sont présents à la phase précoce d'un traumatisme sévère [5]. Frith et al. démontrent dans une double étude, rétrospective et expérimentale, que la CAT est dépendante de l'association de lésions étendues et d'un état de choc [4]. Pour Brohi et al., 20 % des patients présentant un déficit en base > 6 mmol.l⁻¹ ont un temps de Quick allongé versus 2 % en l'absence d'acidose métabolique [6]. Le rôle de l'acidose est donc incontournable dans l'apparition d'une CAT. En 2012, une étude prospective multicentrique établit une corrélation entre les variations de la PC et le pronostic des traumatisés [7]. Plus la PC est diminuée, plus la PC activée (PCa) est élevée, la coagulation perturbée, la mortalité augmentée, le syndrome de défaillance multiviscérale fréquent et les besoins transfusionnels importants. L'hypoperfusion tissulaire entraîne une augmentation de la thrombomoduline soluble et de la PCa [6,8]. La thrombomoduline se lie à la thrombine et entraîne l'activation de la PC. La PCa a différents rôles, tout d'abord un effet anticoagulant par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Dans une étude de 300 patients traumatisés Davenport et

al., confirment les théories précédentes mais démontrent que l'inhibition des facteurs V et VIIIa, bien que proportionnelle à l'augmentation de la PCa n'a que peu d'influence sur le potentiel endogène de thrombine. Même si l'augmentation de la PCa est associée à une diminution de 50 % de l'activité du V, l'activité des facteurs non influencés par la PCa, II, VII, IX et X, est maintenue à plus de 80 % et la génération de thrombine est deux fois supérieure pour les patients présentant une CAT [9]. L'effet anticoagulant de la PCa n'est donc pas le mécanisme principal de la CAT. Le deuxième effet de la PCa, pro-fibrinolytique, est probablement prépondérant et explique en grande partie la coagulopathie du traumatisé. La PCa inhibe le PAI-1, inhibiteur puissant du tPA qui peut alors exercer son rôle fibrinolytique. Ce n'est que lorsque la PCa est élevée qu'apparaît une augmentation proportionnelle des complexes plasmine anti-plasmine et des DDimères parallèlement à une diminution de la concentration en fibrinogène (témoins d'une fibrinolyse). Ce travail montre une corrélation entre le taux de PCa et la mortalité qui est de 68 % pour une PCa supérieure à 9 ng.ml⁻¹ versus 2 % si la PCa est normale ($p < 0,001$). De même, le recours à la transfusion massive est plus fréquent pour des concentrations hautes de PCa. L'activation de la protéine C est donc à l'origine d'une fibrinolyse et d'une fibrinogénolyse préexistantes à l'inhibition de la cascade de coagulation et joue un rôle prédominant dans l'apparition de la CAT.

1.3. DYSFONCTIONS PLAQUETTAIRES

Les plaquettes ont un rôle essentiel dans l'hémostase. Les plaquettes semblent contribuer davantage à la force du caillot que le fibrinogène lors d'un traumatisme [10]. La numération plaquettaire à l'admission d'un traumatisé est inversement corrélée à la mortalité précoce et aux besoins transfusionnels [11]. Le développement des tests d'agrégation plaquettaire en biologie délocalisée a permis de récentes avancées. L'analyse de 101 patients traumatisés montre ainsi une dysfonction plaquettaire à l'admission pour 45 % d'entre eux, corrélée à la mortalité et à la présence d'un état de choc [12]. Wohlauer et al. ont également observé en thromboélastographie (TEG platelet mapping) que 86 % des traumatisés présentaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire en réponse à l'adénosine diphosphate (ADP) contre 4,2 % des volontaires sains. Ils ont décrit ce phénomène comme « syndrome des plaquettes épuisées » après hyperactivation par l'ADP par lésion des cellules endothéliales [13]. Des travaux ex vivo suggèrent que des plaquettes lysées auraient un rôle protecteur de la fibrinolyse par médiation des interactions entre le tPA et la plasmine [14]. En effet les plaquettes, contiennent du PAI-1 et de l' $\alpha 2$ -antiplasmine, qui inhibent l'action du tPA. Une étude complémentaire sur des traumatisés renforce cette hypothèse où, à l'inverse, les plaquettes « inhibées » ne peuvent plus jouer ce rôle protecteur de la fibrinolyse et montre une corrélation par thromboélastographie entre inhibition plaquettaire (non-réponse à l'ADP) et hypersensibilité au tPA [15]. L'inhibition plaquettaire favorise la fibrinolyse.

Ces données montrent qu'une numération plaquettaire normale n'exclut pas une dysfonction plaquettaire, qui participe à la CAT.

1.4. HYPOCALCÉMIE

Le calcium est le coenzyme de la plupart des facteurs de la coagulation. L'identification d'une hypocalcémie par le dosage du calcium ionisé est maintenant pratiquée en routine. Un calcium ionisé inférieur à 1 mmol.l^{-1} est un facteur indépendant de transfusion massive [16]. Son étiologie est mixte, l'hypocalcémie résulte à la fois de l'hémodilution liée au remplissage, de la transfusion et de l'apport de son chélateur, le citrate ainsi que de sa fixation sur certains colloïdes et sur les lactates plasmatiques libérés par l'état de choc.

1.5. HYPOTHERMIE, ACIDOSE ET HÉMODILUTION = LA CLASSIQUE TRIADE LÉTALE

Dans une analyse post-hoc de l'étude PROMMT, une acidose (Base Déficit < -6), un remplissage pré-hospitalier supérieur à 1 000 (450-2 000) ml, une température inférieure à $35,8^\circ \pm 1,2^\circ\text{C}$ sont des facteurs de risques indépendants de la présence d'une coagulopathie ($r\text{TQ} > 1,2$) [17]. Ex vivo, l'hémodilution par des cristalloïdes diminue l'adhésion plaquettaire au collagène du fait de l'absence de margination des plaquettes par les érythrocytes [18].

L'hypothermie interagit avec les plaquettes à la fois par séquestration, par altération des glycoprotéines membranaires et sur la synthèse de l'acide arachidonique. Elle favorise la dysfonction plaquettaire, réduit les réactions enzymatiques de la coagulation pour des températures inférieures à 33°C et entraîne une dysfonction endothéliale [19]. Une récente publication rapporte que l'absence de monitoring de la température au déchocage et au bloc opératoire est corrélée à une augmentation de la mortalité avec respectivement (RR 2,86 IC 95 % 1,64-4,99) (RR 4,66 IC 95 % 2,50-8,69) [20]. L'hémodilution, l'acidose et l'hypothermie aggravent en synergie la coagulopathie [21].

1.6. LÉSIONS ENDOTHÉLIALES

Le glycocalyx endothélial, sorte de barrière de protection de la surface endothéliale, peut être lésé lors de traumatismes associant des lésions tissulaires importantes à un état de choc. Une équipe danoise décrit des phénomènes d'anticoagulation endogène liés à la lésion du glycocalyx. L'altération de cette barrière entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et favorise l'adhésion cellulaire des polynucléaires. Le glycocalyx est constitué de glycoprotéines et de protéoglycanes qui jouent un rôle d'héparines endogènes. Elles accélèrent l'antagonisation de la thrombine par l'antithrombine en agissant comme cofacteur. Des phénomènes d'anticoagulation endogène liés à la lésion du glycocalyx ont été rapportés [22]. Le Syndecan-1 est un biomarqueur de l'altération du glycocalyx et est augmenté précocement en cas de choc chez les patients traumatisés [23]. Dans un modèle in vitro, l'injection précoce d'acide tranexamique pourrait être protecteur des lésions endothéliales par son action anti-inflammatoire [24]. Lors d'un traumatisme, les cellules endommagées libèrent des signaux de danger : des damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) qui vont déclencher une inflammation « stérile ». Une étude sur des enfants traumatisés montre une corrélation entre la libération de DAMPs,

l'augmentation de Syndecan-1, la gravité des lésions (ISS), l'apparition d'une coagulopathie, l'inhibition plaquettaire et la mortalité [25]. Le rôle physiologique et physiopathologique du glycocalyx, sa participation à une anticoagulation type heparine-like, à l'inflammation et son rôle dans la coagulopathie du traumatisé sont des voies de recherche dont découleront peut-être des propositions thérapeutiques.

1.7. DIFFÉRENTS PHÉNOTYPES DE LA CAT

L'analyse d'une cohorte de 1 262 patients traumatisés a conduit à faire l'hypothèse qu'il existe différents phénotypes de coagulopathie, en divisant les patients en 3 groupes : ceux avec un allongement isolé du rTQ ($\geq 1,4$) ou un allongement isolé du TCA (≥ 35 s) et ceux avec un allongement des deux tests. Quatorze pourcents des patients présentent une coagulopathie, qui s'associe à des besoins transfusionnels plus importants, une mortalité augmentée et plus de syndrome de défaillance multiviscérale par rapport aux patients sans coagulopathie. La mortalité respective pour le groupe anomalie des deux tests, le groupe allongement isolé du TCA et le groupe allongement isolé du rTQ est de 71 %, 60 %, 41 %, ($p = 0,04$). Ces résultats suggèrent qu'en fonction de la coagulopathie altérant telle ou telle voie d'activation un traitement ciblé peut être proposé [26]. Les populations peuvent aussi, comme le suggère Savage et al. être distinguées en 4 groupes en fonction des besoins transfusionnels en volume et horaire [27]. Les auteurs suggèrent que l'application de protocoles de transfusion massive à haut ratio (1:1:1) est probablement excessive pour certains patients, insuffisante pour d'autres tandis que certains pourraient se suffire de thérapeutiques plus ciblées (concentré de fibrinogène, concentrés plaquettaires...).

L'essai randomisé PROPPR a inclus 680 traumatisés, à risque de transfusion massive, nécessitant au moins 1 CGR dans la première heure de prise en charge hospitalière [28]. Dans cet essai la stratégie thérapeutique d'un ratio 1:1:1 est comparée à un ratio 1:1:2 (PFC:Plaquette:CGR) en termes de mortalité à H24 et J30. L'essai, desservi par son manque de puissance, ne montre pas de différence de mortalité entre les groupes avec respectivement pour le groupe 1:1:1 vs 1:1:2 une mortalité à H24 de 12,7 % vs 17 % ($p = 0,12$) et à J30 de 22,4 % vs 26,1 % ($p = 0,26$). Cet essai suggère que la réanimation hémostatique standardisée, « unique pour tous », conduit probablement à « sous-traiter » certains et à « sur-traiter » d'autres.

Moore et al. distinguent enfin les populations en fonction du seuil de lyse détectée par thromboélastographie (LY30). Ils distinguent 3 populations les « hyperfibrinolytiques », les « physiologiques » et les « shutdown » dans une étude prospective multicentrique sur 2 540 traumatisés. Le phénotype hyperfibrinolytique est le plus rare (18 % de la population) et s'associe à la mortalité la plus élevée (34 %), la population « shutdown » représente 46 % des patients, avec une mortalité de 22 % supérieure à celle des patients « physiologiques » dont la mortalité est de 14 % [29]. Les patients hyperfibrinolytiques décèdent plus de choc hémorragique tandis que les patients « shutdown » meurent plus

de syndrome de défaillance multiviscérale mais ont une mortalité par exsanguination non négligeable de 15 %. Si cette classification a un intérêt prédictif, les mécanismes sur lesquels elle repose sont très spéculatifs et incluent, pour la population « shutdown » une inhibition trop forte par le PAI1, ou une insensibilité à l'action du tPA [30]. Néanmoins, cette hypothèse d'une « résistance » à la fibrinolyse est aussi mise en doute car cette population « shutdown » présente des stigmates d'hyperfibrinolyse avec une augmentation majeure des DDimères, suggérant plutôt une incapacité des techniques viscoélastiques à mettre en évidence ce mécanisme [31].

Dans une autre étude, Chin et al. décrivent 3 profils de coagulopathie, un avec altération des facteurs de coagulation, inhibition plaquettaire et hyperfibrinolyse, un avec uniquement fibrinolyse et le dernier ou prédomine une anticoagulation endogène [32]. Des travaux de modélisation dynamique permettent d'identifier, de suivre l'évolution d'un état physiologique et de prédire l'évolution clinique [33]. Ces avancées pourraient dans l'avenir fournir un soutien décisionnel et diriger nos thérapeutiques individualisées. A l'ère de l'avènement de la médecine personnalisée, il est maintenant essentiel d'envisager chaque patient comme possédant un état physiopathologique dynamique individuel qui doit être ciblé avec des thérapies spécifiques individualisées.

Ainsi, la coagulopathie est reconnue comme un trouble endogène précoce provoqué par l'association d'un traumatisme et d'un état de choc. La première avancée a été la reconnaissance du rôle primordial de l'activation de la protéine C menant à l'activation de la fibrinolyse, entraînant un état de coagulopathie augmentant le saignement et la morbi-mortalité. Les travaux actuels nous montrent l'importance des perturbations de la coagulation majorées par l'inhibition plaquettaire et les lésions endothéliales, de l'inflammation et de l'immunité innée, avec les interactions complexes de ces processus. La réanimation rapide est ciblée, doit permettre de dépasser un seuil biologique ou physiologique d'un dysfonctionnement irréversible de l'inflammation ou de la coagulation.

2. DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique de CAT sur l'apparition de saignement anormal aux points de ponction ou pendant un acte chirurgical est certain, mais trop tardif. Il n'existe pas de score clinique prédictif de CAT mais des scores prédictifs de transfusion massive et de mortalité précoces qui sont non spécifiques.

2.1. TESTS STANDARDS

La CAT est classiquement définie par un rTQ > 1,2, traduit dans la littérature internationale par un INR > 1,2 [2].

Les tests classiques de laboratoire incluant le TQ, le TCA, et le fibrinogène nécessitent un délai de réalisation limitant leur impact. Actuellement des méthodes de centrifugation rapide permettent de réduire ces délais. Des procédures associant les hémobiochimistes doivent être mises en place dans les protocoles de transfusion massive.

La mesure de l'INR par des appareils de biologie délocalisé de type Coagucheck® ou INR Ratio® dans le cadre du traumatisme grave ne peut être recommandée [34].

2.2. TECHNIQUES VISCO-ÉLASTIQUES

Les techniques visco-élastiques, thromboélastométrie (TEM) ou thromboélastographie (TEG) ont permis de transformer l'approche diagnostique et thérapeutique de l'hémorragie sévère, avec des premiers résultats disponibles en dix minutes. Elles permettent le diagnostic d'une CAT, prédisent un risque de transfusion massive et sont envisagées pour guider la thérapeutique [35-37]. Les seuils proposés ne sont pas tous validés et nécessitent d'être discutés dans chaque centre.

3. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

3.1. ANTIFIBRINOLYTIQUE : ACIDE TRANEXAMIQUE

3.1.1. *Fibrinogène et fibrinolyse*

Dans l'essai CRASH-2, 20 000 patients traumatisés à risque hémorragique ont été randomisés pour recevoir un placebo ou de l'acide tranexamique, inhibiteur compétitif qui se lie au plasminogène sur le site lysine et inhibe l'activation du tPA, exerçant ainsi un effet antifibrinolytique. L'acide tranexamique diminue la mortalité globale (RR 0,91 IC 95 % 0,85-0,97) et la mortalité par hémorragie (RR 0,85 IC 95 % 0,76-0,96) [38], conduisant à recommander l'administration systématique d'acide tranexamique pour les patients traumatisés avec une hémorragie active ou à risque hémorragique [36, 39]. La précocité de l'injection apparaît essentielle, le bénéfice sur la survie de l'injection d'acide tranexamique diminue de 10 % chaque quart d'heure perdu lors des trois premières heures [40]. Une seconde analyse de CRASH-2 souligne que la mortalité par hémorragie est réduite lorsque l'acide tranexamique est injecté dans les trois premières heures alors qu'ensuite, le risque de décès par exsanguination augmente [41]. Des hypothèses ont été proposées pour expliquer cet effet paradoxal, potentiellement lié au mode d'action de l'acide tranexamique sur les activateurs du plasminogène. Alors qu'il se fixe sur le plasminogène et empêche sa dégradation en plasmine par le tPA, il accélère l'activation médiée par l'urokinase plasminogène activateur (uPA) [42]. Dans un modèle animal de traumatisme crânien isolé, le pic de tPA apparaît dans les trois premières heures tandis que celui de l'uPA à la huitième heure, lorsque le taux de tPA a diminué [43]. Ce modèle doit être confirmé chez l'Homme.

Suite aux travaux décrivant le profil « shutdown » de fibrinolyse, des auteurs ont proposé d'administrer l'acide tranexamique uniquement en cas de diagnostic biologique de fibrinolyse plutôt que systématiquement [44, 45]. Cette attitude ne repose sur aucune donnée robuste, le mécanisme du shutdown pourrait n'être lié qu'aux caractéristiques techniques des tests viscoélastiques, et toute perte de temps majore la mortalité. L'administration empirique, systématique et précoce d'acide tranexamique reste donc recommandée.

3.2. FIBRINOGENÈ

Le fibrinogène est un facteur indispensable à la formation du caillot. Il facilite l'agrégation plaquettaire via le récepteur glycoprotéine IIb/IIIa et forme le réseau de fibrine qui stabilise le caillot. De nombreuses études *in vitro* rapportent l'impact d'une concentration basse en fibrinogène sur la qualité du caillot et sa restauration après supplémentation en fibrinogène [46, 47]. Dans la CAT, la concentration en fibrinogène est précocement abaissée [46]. Plus les valeurs sont basses et plus le saignement est important et cette baisse est prédictive de la sévérité du pronostic.

Cependant, l'intérêt des concentrés de fibrinogène, utilisés pour maintenir une concentration en fibrinogène, n'est pas établi [36]. Sept études randomisées en double aveugle dont une en traumatologie, ne montrent aucune diminution du saignement ni épargne sanguine après traitement par fibrinogène [48]. Seule une étude monocentrique randomisée chez le traumatisé grave suggère un bénéfice en termes de saignement et d'épargne sanguine [49]. Les études en faveur de l'utilisation de fibrinogène rapportent des posologies initiales de 25 à 50 mg.kg⁻¹ souvent guidées par les tests visco-élastiques [47]. Des études prospectives sont en cours sur l'intérêt éventuel d'un traitement précoce par fibrinogène (FlinTIC et FEISTY). Malgré l'absence de données robustes, l'administration de concentrés de fibrinogène est recommandée dans l'hémorragie sévère du traumatisé pour maintenir une concentration au-dessus de 1,5 à 2,0 g.l⁻¹ [36, 50].

3.3. PLASMA FRAIS CONGELÉ

Les plasmas disponibles en France incluent le PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se), le PFC traité par amotosalem (PFC-IA), le plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA (PLYO) du Centre de Transfusion Sanguine de l'Armée (CTSA) et PFC traité par solvant-détergent (PFC-SD), à présent distribué par les pharmacies [19]. Les plasmas apportent l'ensemble des protéines plasmatiques en particulier les facteurs de la coagulation et les fractions du complément en quantité physiologique. Les PFC sont conservés à -25°C, ils nécessitent un délai de décongélation de 30 minutes pour des volumes inférieurs à 400 ml et doivent être transfusés dans les 6 heures. Ils nécessitent le respect de la compatibilité ABO. En cas de CAT ou de choc hémorragique, des quantités importantes de PFC (de 30 ml.kg⁻¹) doivent être administrées en association avec des concentrés de globules rouges avec un ratio PFC : CGR compris entre 1:2 et 1:1 [51, 52]. Le citrate, chélateur du calcium contenu dans les PFC participe à l'hypocalcémie et nécessite parfois l'administration de chlorure de calcium en association [36].

Le CTSA a mis au point un plasma cryodesséché Sécurisé Déleucocyté (PLYO) de caractère innovant car viro-atténué, universel pour le groupage sanguin, bien toléré et efficace du fait du poolage de plusieurs plasmas unitaires, avec risque de TRALI atténué par rapport au plasma unitaire du fait de la dilution. Sa reconstitution est obtenue en moins de 6 minutes par addition de 200 ml d'eau pour préparation injectable. Son utilisation jusque-là réservée à la médecine militaire, s'est étendue récemment en France dans le cadre de l'accueil massif de victimes. De par sa disponibilité rapide et son efficacité, il

peut devenir un traitement de choix dans la phase initiale de traitement d'une hémorragie massive [53, 54].

L'efficacité du PLYO et du PFC a été comparée dans un essai randomisé sur la restauration d'un taux de fibrinogène à 45 minutes, les délais de transfusion et quantité de produits sanguins transfusés lors de la prise en charge initiale de l'hémorragie sévère [55]. Les résultats montraient une diminution majeure des délais de transfusion de plasma dans le groupe PLYO de 14 [5-30] vs 77 [64-90] min dans le groupe PFC, une concentration en fibrinogène supérieure dans le groupe PLYO et une diminution des concentrés de fibrinogène administrés dans le groupe PLYO.

3.4. CONCENTRÉS DE COMPLEXE PROTHROMBINIQUE (CCP)

Les CCP quatre facteurs (Kanokad®, Octaplex®, Confidex®) sont des concentrés lyophilisés dérivés du plasma humain, contenant des facteurs II, VII, IX et X et des concentrations variables en protéines C et S, en antithrombine III et en héparine. Ils sont recommandés pour l'antagonisation en urgence des anti-vitamine K. Cependant quelques équipes utilisent les CCP dans la phase initiale de la prise en charge d'un choc hémorragique car leur disponibilité est rapide, ils ne nécessitent pas de compatibilité ABO, et leur volume est petit. Néanmoins, ils n'ont fait l'objet que de peu de publications et aucun essai randomisé n'a fait la preuve de leur efficacité. Ils ne suppléent que les facteurs II, VII, IX et X mais ne contiennent ni fibrinogène ni facteur V. Une étude rétrospective suggère l'intérêt de l'association des CCP aux PFC sur la correction plus rapide de l'INR et une épargne sanguine [56]. Quelques études rétrospectives observationnelles, dont les plus récentes utilisent les PCC seuls guidés par les techniques viscoélastiques, suggèrent un intérêt sur le saignement [57]. Une seule étude, prospective monocentrique, compare sur 100 patients l'efficacité du PFC versus CCP à réduire les défaillances multiviscérales chez des traumatisés graves présentant une coagulopathie au ROTEM [58]. Mais seuls 16 % des patients reçoivent des PCC. L'étude est négative sur le critère de jugement principal et ne montre pas de supériorité des CCP sur les PFC à réduire les défaillances multiviscérales. De plus, les compositions différentes en facteurs pro et anticoagulants des CCP impliquent un risque thrombotique et une action sur la génération de thrombine variable [58]. Deux études randomisées animales montrent un sur-risque thromboembolique et des signes de coagulation intravasculaire disséminée [59, 60]. Des études complémentaires, évaluant et comparant les CCP sur des critères de jugement robustes et prédéfinis avec rigueur sont nécessaires. Les recommandations européennes actuelles proposent de ne les utiliser en dehors de la réversion des anticoagulants que si le taux de fibrinogène est normal, guidé par les temps d'initiation de la coagulation au TEM ou TEG [36]. Les recommandations de l'ISTH sont de ne pas utiliser les PCC en monothérapie lors d'un saignement péri-opératoire [50].

3.5. FACTEUR XIII

Activé par la thrombine, le facteur XIII est responsable de la stabilité du caillot de fibrine. Il est impliqué dans les systèmes hémostatiques et fibrinolytiques.

Dans des modèles ex vivo, il inhibe la fibrinolyse via la voie du tPA [51]. Bien qu'utilisé par certaines équipes à la phase aiguë du choc hémorragique, son rôle et son bénéfice propre ne sont pas démontrés [49]. Son administration n'est pas recommandée lors d'un saignement péri-opératoire [50].

3.6. FACTEUR VIIA RECOMBINANT (RFVIIA)

Il est indiqué en prévention et en traitement du saignement dans l'hémophilie A et B avec inhibiteurs. Lors d'un choc hémorragique en dehors de ces indications, le rFVIIa a été évoqué pour ses interactions avec le facteur tissulaire, sa capacité à générer de la thrombine et son rôle dans l'activation plaquettaire. Le rFVIIa est proposé hors AMM en cas d'hémorragie réfractaire malgré une réanimation bien conduite [36]. Pour espérer une efficacité, il doit être injecté lorsque le fibrinogène est $> 1,5 \text{ gr.l}^{-1}$, les plaquettes $> 50 \times 10^9 \text{.l}^{-1}$, un pH $> 7,2$ et une température $> 34^\circ\text{C}$. Ses effets indésirables thrombotiques et son efficacité thérapeutique discutée limitent son indication [61, 62].

3.7. CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES

En cas d'hémorragie sévère la posologie souhaitée est de $0,5 \text{ à } 0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids. Les plaquettes doivent être administrées rapidement, dès le 4^{ème} CGR, ou faire partie au minimum du second pack transfusionnel. L'apport de plaquettes doit être alors systématique dans le rapport suivant : 1 CP (CPA ou MCP) pour 4 à 6 CGR/PFC [63]. Les recommandations européennes proposent de maintenir une numération de plaquettes supérieure à $50 \times 10^9 \text{.l}^{-1}$ et supérieure à $100 \times 10^9 \text{.l}^{-1}$ en cas de traumatisme crânien associé ou de saignement incontrôlé [36]. Malgré une numération plaquettaire normale, une dysfonction plaquettaire favorisant la coagulopathie est incriminée lors des traumatismes sévères [12], suggérant l'intérêt de la transfusion plaquettaire. Ce point reste débattu. L'analyse de 161 patients traumatisés graves nécessitant la transfusion de plus de 4 CGR a montré que la transfusion de plaquettes diminue la fibrinolyse en augmentant la concentration de PAI-1 qui inactive le tPA donc la fibrinolyse mais ne restaure pas l'agrégation plaquettaire [64]. Le bénéfice d'une transfusion précoce de plaquettes en cas de transfusion massive est suggéré par l'étude PROPPR. Néanmoins, le bénéfice des ratios élevés CGR:PFC:Plaquettes et celui de la transfusion précoce de plaquettes ne peuvent être distingués dans cette étude [28].

CONCLUSION

La recherche reposant sur la compréhension de la physiologie et physiopathologie post-traumatique s'oriente vers le développement de thérapeutiques et de méthodes diagnostiques ciblées. Deux approches thérapeutiques sont envisagées, reposant sur des produits sanguins labiles massivement transfusés ou sur des produits sanguins stables guidés par des tests visco-élastiques. Plutôt que d'être opposées, ces deux approches pourraient être complémentaires mais nécessitent d'être évaluées avec rigueur. La transfusion de PFC à ratio élevé reste la technique de choix, en particulier en cas d'afflux massif, de choc

hémorragique, d'impossibilité de guider la thérapeutique par les techniques visco-élastiques. Sa principale limite en France est le délai nécessaire à la décongélation du plasma qui devrait trouver une solution grâce soit à l'autorisation récente des stocks de plasma décongelés pendant 24 h dans les EFS soit par la délivrance de PLYO, autant d'avancées organisationnelles qui participent à l'amélioration de la prise en charge des traumatisés sévères.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Floccard B, Rugeri L, Faure A et al. Early coagulopathy in trauma patient : an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43(1):26-32
- [2] Frith D, Goslings JC, Gaarder C et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1919-192
- [3] Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65
- [4] Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma : mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680-685.
- [5] Davis JW, Parks SN, Kaups KL et al. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996;41:769-774.
- [6] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy : initiated by hypoperfusion : modulated through the protein C pathway ? *Ann Surg* 2007;245:812-818
- [7] Cohen MJ, Call M, Nelson M et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012;255(2):379-85
- [8] Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathy : from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. *J Trauma* 2001;70(5):47-9
- [9] Davenport RA, Guerreiro M, Frith D et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology* 2017;126 :115-27
- [10] Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ et al. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:255-63
- [11] Brown LM, Call MS, Knudson M et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011;71(2):337-42
- [12] Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73: 13-9
- [13] Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012;214: 739-46
- [14] Moore HB, Moore EE, Gonzalez E et al. Hemolysis exacerbates hyperfibrinolysis, whereas plateletolysis shuts down fibrinolysis: evolving concepts of the spectrum of fibrinolysis in response to severe injury. *Shock* 2015;43:39-46
- [15] Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Viscoelastic measurements of platelet function, not fibrinogen function, predicts sensitivity to tissue type plasminogen activator in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2015;13:1878-87
- [16] Magnotti LJ1, Bradburn EH, Webb DL et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2011;70(2):391-5
- [17] Cohen MJ, Kutcher M, Redick B et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:40-7
- [18] Li R, Elmongy H, Sims C et al. Ex vivo recapitulation of trauma-induced coagulopathy and assessment of trauma patient platelet function under flow using microfluid technology. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80(3):440-9
- [19] Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221-8

- [20] Mitrophanov AY, Rosendaal FR, Reifman J. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contributions of hypothermia to coagulopathy. *Anesth Analg* 2013;117:565-74
- [21] Shenkman B, Budnik I, Einav Y et al. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(2):287-92
- [22] Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(1):60-6
- [23] Haywood-Watson RJ1, Holcomb JB, Gonzalez EA et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One* 2011;6(8):e23530
- [24] Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Early tranexamic acid administration ameliorates the endotheliopathy of trauma and shock in an *in vitro* model. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(6):1080-6
- [25] Russell RT, Christiaans SC, Nice T et al. Histone-complexed DNA fragments levels are associated with coagulopathy, endothelial cell damage, and increased mortality after severe pediatric trauma. *Shock* 2018;49(1):44-52
- [26] Christie SA, Kornblith LZ, Howard BM et al. Characterization of distinct coagulopathic phenotypes in injury: Pathway-specific drivers and implications for individualized treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;82(6):1055-62
- [27] Savage SA, Zarzaur BL, Brewer BL et al. 1:1 Transfusion strategies are right for the wrong reasons. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(5):845-52
- [28] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al, for the PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(5):471-82
- [29] Moore HB, Moore EE, Liras IN et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016;222(4):347-55
- [30] Moore HB, Moore EE, Huebner BR et al. Fibrinolysis shutdown is associated with a fivefold increase in mortality in trauma patients lacking hypersensitivity to tissue plasminogen activator. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83(6):1014-22
- [31] Galls LES, Vulliamy P, Gillespie S et al. The S100A10 pathway mediates an occult hyperfibrinolytic subtype in trauma patient. *Ann Surg* 2018 (ahead of print).
- [32] Chin TL, Moore EE, Moore HB et al. A principal component analysis of postinjury viscoelastic assays: clotting factor depletion versus fibrinolysis. *Surgery* 2014;156(3):570-7
- [33] Hubbard A, Munoz ID, Decker A et al. Time-dependent prediction and evaluation of variable importance using superlearning in high-dimensional clinical data. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1):53-60
- [34] Mistral T, Boué Y, Bosson JL et al. Performance of Point-of care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25(1):59-66
- [35] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256:476-86
- [36] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100
- [37] Roulet S, de Maistre E, Ickx B et al. Position of French working group of perioperative haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests : what role for which indication in bleeding situation. *Anesth Crit Care Pain Med* 2018;17:(ahead of print)
- [38] Shakur H, Roberts I et al. CRASH-2 trial collaborators. 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
- [39] Ker K, Roberts I, Shakur H et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5(5):CD004896.

- [40] Gayet-Ageron A, Prieto-Marino D, Ker K et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet* 2018;391(10116):125-32
- [41] Roberts I, Shakur H et al. CRASH-2 collaborators. 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
- [42] Chang R, Cardenas JC, Wade CE et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* 2016;128(8):1043-9
- [43] Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood* 2015;125(16):2558-67
- [44] Moore EE, Moore HB, Gonzalez E et al. Rationale for theselective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion* 2016;5:110-4
- [45] Roberts I. Fibrinolytic shutdown: fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. *Transfusion* 2016;56:115-8
- [46] Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM et al. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012;114:261-74
- [47] Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51
- [48] Samama CM. Fibrinogen Concentrates for Acquired Fibrinogen Deficiencies? *Semin Thromb Hemost* 2016;Jun,42(4):375-80
- [49] Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017;4(6):258-71
- [50] Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama CM. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):170-174
- [51] Chowdhury P et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostatic in critically ill patients. *BJH* 2004;125:69-73
- [52] Khan et al. Hemostatic resuscitation in neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76(3):561-7
- [53] Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion* 2016;56:128-39
- [54] Bordes J, Joubert C, Esnault P et al. Coagulopathy and transfusion requirements in war related penetrating traumatic brain injury. A single centre study in a French role 3 medical treatment facility in Afghanistan. *Injury* 2017;48(5):1047-53
- [55] Garrigue D, Godier A, Glacet A et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 2018;16(3):481-9
- [56] Joseph B, Aziz H, Pandit V et al. Prothrombin complex concentrate versus fresh-frozen plasma for reversal of coagulopathy of trauma: is there a difference? *World J Surg* 2014;38(8):1875-81
- [57] Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015;122(4):923-31
- [58] Schochl H, Voelckel W, Maegele M et al. Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 2014;18:R147
- [59] Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood*. 2011;Aug18;118(7):1943-51
- [60] Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W et al. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost* 2011;9(4):729-37
- [61] Dutton RP, Parr M, Tortella BJ et al CONTROL Study Group. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. *J Trauma* 2011;71(1):12-9

[62] Cannon JW, Khan MA, Raja AS et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(3):605-17

[63] Haute autorité de sante (HAS). Transfusion de plaquettes : produits,indications.www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201511/recommandations_transfusion_de_plaquettes.pdf. Accès 5 aout 2017

[64] Vulliamy P, Gillespie S, Gall LS et al. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83 (3):388-97