
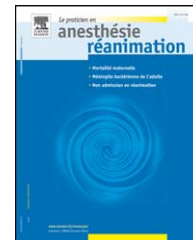




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## RUBRIQUE PRATIQUE

# Gestion de la coagulopathie des hémorragies massives

## Management of coagulopathy in massive bleedings



Anne Godier<sup>a,\*</sup>, Marc Samama<sup>a,b</sup>, Sophie Susen<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Service d'anesthésie-réanimation, CHU Hôtel-Dieu, 1, place du parvis de Notre-Dame, 75001 Paris, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris cedex 06, France

<sup>c</sup> Pôle d'hématologie et de transfusion, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

<sup>d</sup> Université Lille Nord de France, 1bis, rue Georges-Lefèvre, 59044 Lille cedex, France

Disponible sur Internet le 25 février 2011

### MOTS CLÉS

Coagulopathie ;  
Transfusion ;  
Plasma frais congelé ;  
Fibrinogène ;  
Acide tranéxamique

### KEYWORDS

Coagulopathy;  
Transfusion;  
Fresh frozen plasma;  
Fibrinogen;  
Tranexamic acid

**Résumé** La coagulopathie complique les hémorragies massives et en aggrave le pronostic. Elle est favorisée par différents facteurs : pertes des facteurs et des plaquettes par dilution et consommation, hypothermie, acidose, hypocalcémie, modification rhéologique liée à la baisse de l'hématocrite, fibrinolyse, traitement antithrombotique. Sa prise en charge a été modifiée car elle constitue un facteur d'aggravation du pronostic. Lors des hémorragies massives, le plasma frais congelé doit être transfusé précocement et en plus grande quantité en ayant pour objectif une augmentation du rapport plasma frais congelé : concentrés érythrocytaires, entre 1:2 et 1:1. La concentration en fibrinogène doit être monitorée pour permettre l'administration précoce de concentrés de fibrinogène en cas d'hypofibrinogénémie. Les concentrés de complexe prothrombinique sont le traitement de référence des hémorragies graves associées aux anti-vitamine K, aux côtés de la vitamine K. Leur efficacité dans la prise en charge des autres hémorragies graves reste à démontrer. Parmi les antifibrinolytiques, l'acide tranéxamique administré précocement permet de réduire la mortalité des patients polytraumatisés. L'ensemble de ces mesures associées de façon séquentielle et raisonnée permet d'améliorer la prise en charge des hémorragies sévères.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Summary** Coagulopathy is associated with massive haemorrhage and is an independent predictor of death. The causes and mechanisms are multiple: clotting factors and platelets consumption, loss and dilution, acidemia, shock, hypothermia, hypocalcemia, activation of fibrinolytic pathways, as well as antithrombotic therapy. Coagulopathy management has changed recently. Fresh frozen plasma and platelets should be given early and more often to injured patients requiring massive transfusion. The place of adjunctive hemostatic therapy is discussed.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [anne.godier@htd.aphp.fr](mailto:anne.godier@htd.aphp.fr) (A. Godier).

Fibrinogen concentrates are indicated if significant bleeding is accompanied by a low plasma fibrinogen level. Prothrombin complex concentrate is the leading treatment of haemorrhagic complications associated with vitamin K antagonists, but is not recommended in other massive haemorrhage. Tranexamic acid reduced the risk of death in bleeding trauma patients.  
© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

La coagulopathie des hémorragies massives correspond aux troubles de l'hémostase survenant au cours du saignement et entretenant les manifestations hémorragiques. Elle complique le polytraumatisme, l'hémorragie de la délivrance, certaines chirurgies et les hémorragies gastro-intestinales. L'apparition d'une coagulopathie lors du développement d'un choc hémorragique est un élément de mauvais pronostic qui majore la mortalité [1]. Sa prise en charge est l'objet de débats et évolue depuis quelques années vers une gestion plus précoce et plus intensive.

## Principales altérations de l'hémostase observées lors des hémorragies

La coagulopathie est un terme générique désignant les altérations de l'hémostase retrouvées au cours des hémorragies massives. Elle se définit classiquement par un temps de Quick de plus de 18 secondes ou un ratio temps de Quick malade/temps de Quick témoin supérieur à 1,5 (soit un temps de prothrombine inférieur à 40% environ), un temps de thrombine de plus de 15 secondes (1,5 fois la normale) par le British National Blood Transfusion Service et par l'American College of Pathologists Guidelines [2]. Son développement est d'autant plus marqué que le traumatisme est important, que la réserve hémostatique est faible et que l'hémorragie est massive et brutale. Par conséquent, la coagulopathie est fréquemment associée aux hémorragies sévères puisqu'elle est retrouvée dans environ 30% des cas en polytraumatologie, civile ou de guerre, et s'associe à une mortalité de 40% [3–5]. L'apparition d'une coagulopathie précoce est un critère de gravité [3], aussi bien en traumatologie où l'allongement du temps de Quick et l'allongement du TCA à l'admission sont des facteurs de risque indépendant de mortalité [4], qu'en obstétrique où la baisse précoce de la concentration de fibrinogène sous le seuil de 2g/L est un facteur prédictif de la sévérité des hémorragies de la délivrance. À la phase initiale d'une hémorragie sévère, les capacités hémostatiques peuvent être cependant encore conservées. Mais lorsque le saignement se poursuit, des anomalies apparaissent alors, d'autant plus vite que l'hypovolémie liée au saignement n'est pas compensée.

## Facteurs participants à l'apparition ou à l'entretien des troubles de la coagulation

Les facteurs favorisant le développement d'une coagulopathie lors d'hémorragies sévères sont multiples et résumés dans le Tableau 1 et la Fig. 1.

**Tableau 1** Facteurs favorisant la coagulopathie.

Pertes de facteurs et de plaquettes par
Dilution
Consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes
Hypothermie
Acidose
Hypocalcémie
Hématocrite bas
Fibrinolyse induite par des lésions traumatiques spécifiques
Traitement anticoagulant ou antiplaquettaire
Déficit congénital de l'hémostase
Effet propre des solutés colloïdes

## Anomalies initiales liées au choc et au traumatisme

Il est vraisemblable qu'une des causes de la coagulopathie biologique initiale soit, au moins en partie, liée à une activation de la coagulation et de la fibrinolyse avec consommation de facteurs et de plaquettes. Les lésions tissulaires initient la coagulation : elles démasquent du sous-endothélium le facteur tissulaire et le collagène, qui se lient respectivement au facteur VII activé et au facteur Willebrand et aux plaquettes. Les réactions en cascade entraînent l'activation de la thrombine et la formation de fibrine. L'hyperfibrinolyse s'associe aussi fréquemment à ces mécanismes, favorisée par la libération d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et par l'inhibition de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), liée au choc. La consommation de la protéine C activée intervient dans ces mécanismes. Des lésions d'organes spécifiques peuvent favoriser la coagulopathie.

## Acidose et choc

L'état de choc hémorragique se traduit par une acidose qui participe à l'aggravation de la coagulopathie [6]. Plus la durée du choc augmente et plus la coagulopathie se majore, le TCA s'allonge, les plaquettes chutent et l'activité des facteurs se réduit [7]. L'insuffisance circulatoire aggraverait la coagulopathie en induisant une dysfonction endothéliale, une souffrance tissulaire, et en réduisant la clairance hépatique des facteurs activés de coagulation.

## Coagulopathie de dilution

L'hémodilution est secondaire à l'apport de cristalloïdes, de colloïdes ou à la transfusion de concentrés érythrocytaires

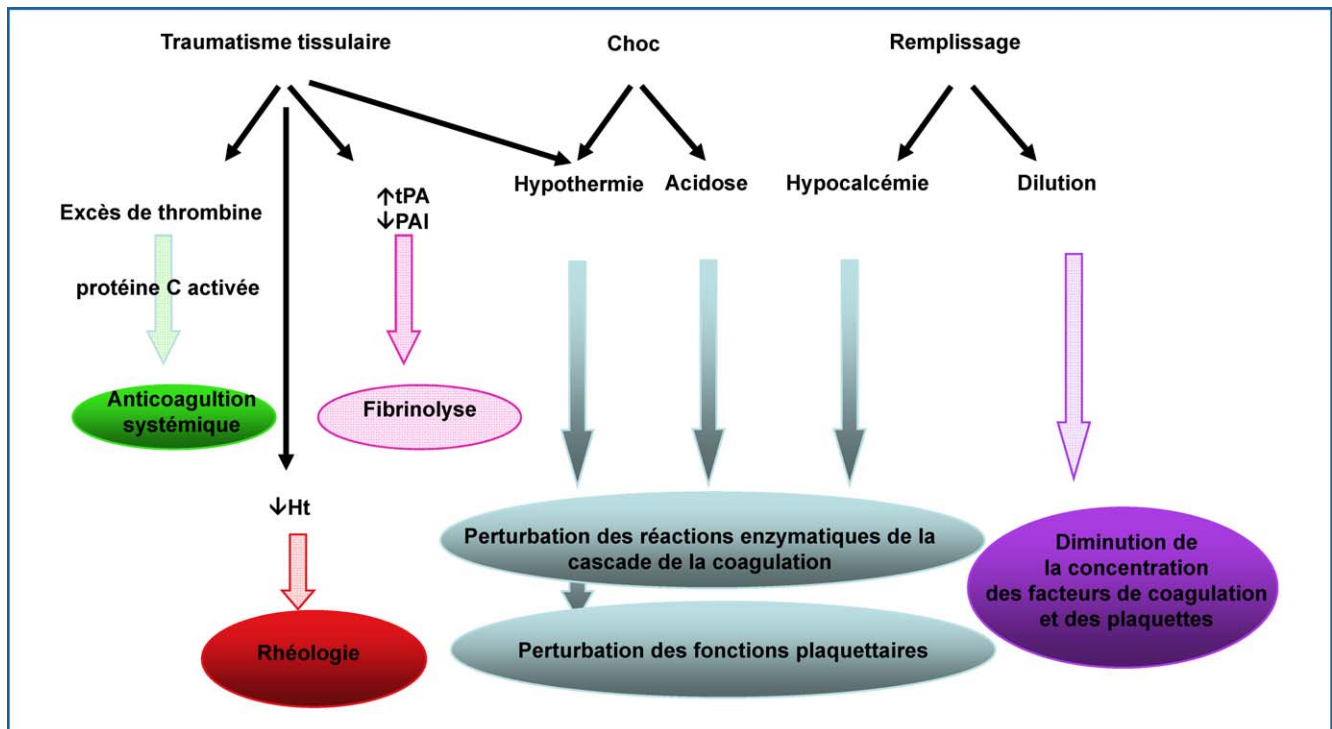


Figure 1. Facteurs participants à l'apparition ou à l'entretien des troubles de la coagulation.

dépourvus de plaquettes et de facteurs de coagulation. Elle est responsable d'une chute des plaquettes et des facteurs. Son importance dépend du volume perfusé. Des anomalies de la coagulation apparaissent pour une concentration de facteurs inférieure à 25% du niveau normal. Néanmoins, si l'hémodilution a longtemps été considérée comme le principal mécanisme générateur de coagulopathie, son importance doit aujourd'hui être modérée. Le modèle mathématique de dilution proposé, représentant la chute des plaquettes et des facteurs comme une exponentielle décroissante en fonction de la masse sanguine perdue et substituée, n'est finalement pas le reflet de la réalité : la moyenne de décroissance du chiffre de plaquettes et de facteurs de coagulation est plus lente que ne le laissait supposer ce modèle, il n'y a finalement que peu de corrélation entre la survenue d'un déficit hémostatique et le nombre d'unités transfusées. Dans les modèles de dilution, la diminution de la concentration du fibrinogène est très précoce et cette hypofibrinogénémie est la première anomalie de l'hémostase à apparaître [8]. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la décroissance. Ces données suggèrent que la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes est plus importante que le modèle d'hémodilution ne le prévoit et que par conséquent un ensemble de facteurs interviennent dans cette coagulopathie [9].

## Hypothermie

L'hypothermie joue un rôle majeur trop souvent négligé dans le développement des troubles de l'hémostase. Elle induit une dysfonction des enzymes de la coagulation ; elle

interagit avec les plaquettes à la fois par séquestration, ce qui favorise la thrombopénie, et par altération des glycoprotéines membranaires et de la synthèse de l'acide arachidonique ; elle active la fibrinolyse.

Les conséquences de l'hypothermie sont sous-estimées car non évaluées en routine puisque les tests conventionnels d'hémostase sont effectués à 37°C.

*Pourtant, au bloc opératoire, l'hypothermie, même modérée (34 à 36°C), augmente significativement les pertes sanguines et le risque relatif de transfusion comme l'a montré une méta-analyse des essais randomisés menés chez les patients chirurgicaux normothermes ou hypothermes modérés [10].*

La réalisation d'une prothèse de hanche en hypothermie modérée à 35°C plutôt qu'à 36,6°C entraîne une augmentation des pertes sanguines cumulées et une majoration de la transfusion allogénique des 24 heures [11].

L'hypothermie est multifactorielle. Elle est encore fréquemment observée en chirurgie liée aux procédures longues et/ou lourdes, au remplissage par des solutés non réchauffés, et à la transfusion de concentrés érythrocytaires conservés à 4°C. En polytraumatologie, elle est liée à la fois au froid, à la durée d'extraction des patients, aux vêtements mouillés et aux zones cutanées découvertes. C'est un facteur de mauvais pronostic et un facteur d'aggravation de la coagulopathie, puisque la mortalité augmente avec la diminution de la température [12].

## Triade létale

Dans l'étude de Cosgriff et al., un déficit hémostatique menaçant le pronostic vital était associé à un pH inférieur à 7,10, une hypothermie sous les 34°C, un Injury Severity Score supérieur à 25 et une pression artérielle systolique inférieure à 70 mmHg [13]. L'association de la coagulopathie, de l'hypothermie et de l'acidose correspond à la classique triade létale.

## Hypocalcémie

Les hypocalcémies sont fréquemment associées aux hémorragies sévères, comme l'ont mis en évidence Vivien et al. : 10% des polytraumatisés présentent une hypocalcémie sévère (< 0,9 mmol/L) à leur arrivée à l'hôpital, avant toute transfusion [14]. Leurs étiologies sont mixtes et résultent tout à la fois de l'hémodilution liée au remplissage, de la transfusion et de l'apport de citrate associé, de la fixation du calcium sur certains colloïdes comme les gélatines et sur les lactates plasmatiques libérés par l'état de choc.

La gestion de l'hypocalcémie se heurte à une double difficulté : celle du diagnostic puisqu'il nécessite la mesure du calcium ionisé, et celle de son interprétation car les interférences avec l'hémostase sont peu évaluées puisque les prélèvements sanguins sont faits sur des tubes contenant des chélateurs du calcium et les tests biologiques sont réalisés après ajout d'un excès de calcium. Ces constatations conduisent à recommander un monitoring attentif du calcium par dosage du calcium ionisé en cas d'hémorragie sévère ainsi que la correction précoce de toute hypocalcémie.

## Fibrinolyse

La fibrinolyse, qui peut être primitive ou secondaire, est liée à un déséquilibre en activateurs (tPA) et inhibiteurs (PAI 1). Il existe des lésions spécifiques pouvant induire une fibrinolyse, tels l'hématome rétropéritonéal des fractures du bassin, le traumatisme crânien, la contusion pulmonaire, l'embolie graisseuse.

## Médicaments associés

La prise quotidienne de médicaments interférents avec l'hémostase et la coagulation, tels les anticoagulants oraux ou les antiplaquettaires, favorise le saignement et doit être prise en compte dans la gestion de la coagulopathie. Les antivitamines K en particulier doivent être antagonisés en urgence par des concentrés de complexe prothrombinique en association à la vitamine K.

## Prise en charge thérapeutique

### Produits sanguins labiles

#### Plasma frais congelé

Le plasma frais congelé reste le traitement de référence de la coagulopathie du choc hémorragique. Les recommandations de l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) concernant l'utilisation de

plasma frais congelé sont en cours de réécriture. Elles reprennent l'esprit de celles de 2002 qu'elles mettent à jour en prenant en compte les données récentes publiées. Deux idées directrices guident ces recommandations : d'une part, la nécessité de restreindre encore les prescriptions inadaptées de plasma, en rappelant par exemple que la correction d'anomalies biologiques en l'absence de saignement n'est pas une indication et, d'autre part, le développement d'une prise en charge précoce et intensive des troubles de coagulation des hémorragies massives. Ce changement dans les pratiques a été insufflé par les études menées en traumatologie. Borgman a ainsi été le premier à mettre en évidence que l'augmentation des ratios plasma frais congelé : concentré érythrocytaire (> 1:1,4) était statistiquement associée à une réduction de la mortalité dans une cohorte rétrospective de patients polytraumatisés et massivement transfusés pris en charge dans un hôpital militaire pendant la guerre d'Irak [15]. D'autres études ont suivi, tant dans des populations militaires que civiles, mettant en évidence la même association entre augmentation des ratios et réduction de mortalité. Elles suggèrent ainsi que le recours à des ratios proches de 1 permettrait d'améliorer le pronostic des patients même si une qualité méthodologique critiqueable et de nombreux biais limitent la portée de ce message.

Plusieurs arguments conduisent à des modifications des pratiques transfusionnelles du plasma frais congelé. D'une part, l'apparition de la coagulopathie au cours d'une hémorragie massive peut être rapide, favorisée par l'intensité de son débit, ce qui justifie de ne pas retarder sa prise en charge. D'autre part, la transfusion de plasma aux posologies longtemps recommandées apporte des quantités modérées de facteurs de la coagulation qui ne modifie que peu les valeurs de temps de Quick [16,17]. Par conséquent, en cas d'hémorragie, l'augmentation des doses de plasma est nécessaire pour traiter efficacement la coagulopathie. Ces données vont être reprises dans les nouvelles recommandations. Celles-ci distinguent l'hémorragie massive des hémorragies d'intensité modérée et peu évolutives, pour lesquelles, comme par le passé, l'administration de plasma frais congelé reste guidée en priorité par les tests de laboratoire et sera indiquée pour un ratio temps de Quick malade/temps de Quick témoin supérieur à 1,5 (soit un temps de prothrombine inférieur à 40% environ), ce d'autant que les transfusions libérales de plasma frais congelé sont associées à une majoration des syndromes de détresse respiratoire aiguë et des défaillances multiviscérales. À l'inverse, l'hémorragie massive ou potentiellement massive peut être définie, d'une façon approximative mais aisée à évaluer, par la nécessité d'un débit de transfusion élevé qui peut être évalué par la transfusion de plus de cinq concentrés érythrocytaires en trois heures, ce qui sous-entend un débit important de saignement. La prise en charge est alors très différente puisque tout retard aggrave la coagulopathie, par consommation, dilution par les solutés de remplissage, installation d'un état de choc, d'une acidose métabolique et le développement ou l'aggravation d'une hypothermie. Les recommandations souligneront la nécessité que la transfusion de plasma frais congelé débute au plus vite, idéalement en même temps que celle des concentrés érythrocytaires. En cas d'hémorragie massive, le volume de plasma nécessaire à la correction de la coagulopathie est



important, comme l'illustrent les études des polytraumatisés militaires. Par conséquent, les plasma frais congelés sont donc transfusés en association avec les concentrés érythrocytaires avec un ratio plasma frais congelé : concentré érythrocytaire compris entre 1:2 et 1:1, dans une stratégie d'association qui pourrait tendre vers la composition du sang total.

Pour permettre l'initiation sans délais de cette transfusion de plasma frais congelé, la mise en place de protocoles de transfusion massive est nécessaire. Associés à une attitude rigoureuse et systématisée permettant de mettre en évidence le plus précocement possible les hémorragies, ces protocoles visent à réduire les délais d'initiation de la transfusion (coursiers, décongélation sur appel du samu, etc.).

### Plaquettes

La même discussion est en cours pour les plaquettes. Il est suggéré que l'administration de plaquettes soit précoce en cas d'hémorragie massive, sans qu'il ne soit possible de trancher entre une administration dès l'arrivée du patient ou un peu plus tardivement en fonction de la numération plaquettaire.

Les recommandations européennes de prise en charge des patients polytraumatisés précisent que les plaquettes doivent être administrées pour maintenir une numération plaquettaire au-dessus du seuil de  $50 \times 10^9/L$ . Chez les polytraumatisés présentant une hémorragie majeure ou un traumatisme crânien, le seuil de transfusion peut être augmenté à  $100 \times 10^9/L$ .

### Les concentrés de complexes prothrombiniques

Les concentrés de complexes prothrombiniques sont des produits dérivés du plasma contenant des facteurs humains de la coagulation purifiés. Les préparations disponibles en France contiennent les facteurs II, VII, IX, X ainsi que des protéines inhibitrices, protéine C, protéine S et protéine Z, présentes en quantité variable d'une préparation à l'autre [18]. Par l'apport de concentrés de facteurs de la coagulation qu'ils permettent, par leur facilité de préparation et d'administration, par le peu d'effets secondaires associés, par leur disponibilité en préhospitalier ou à distance de toute banque du sang, les concentrés de complexes prothrombiniques apparaissent comme une solution potentielle dans la prise en charge de ces hémorragies massives. Si plusieurs travaux expérimentaux animaux soutiennent cette hypothèse, chez l'homme, les données sont rares. Deux séries de cas rétrospectives, l'une de 24 malades consécutifs ayant reçus des concentrés de complexes prothrombiniques pour des indications diverses dans un hôpital britannique, l'autre de 38 patients ayant présenté une hémorragie périopératoire à l'hôpital universitaire de Munich, ont montré la faisabilité de l'administration de ces produits [19,20]. Une troisième étude a illustré que l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques combinée à celle de fibrinogène permettait une prise en charge de la coagulopathie de patients polytraumatisés, avec un faible recours à la transfusion de plasma frais congelé. Ces résultats sont intéressants mais ne sont encore que trop préliminaires pour recommander les concentrés de complexes prothrombiniques. De

plus, deux limites s'opposent à cette théorie : d'une part, les concentrés de complexes prothrombiniques n'apportent qu'une partie des facteurs de la coagulation déficitaires et sont dépourvus de fibrinogène et de facteur V, d'autre part, ils exposent potentiellement à des risques thromboemboliques. Par conséquent, dans l'attente de résultats complémentaires en clinique humaine évaluant l'efficacité, la sécurité et le bénéfice médicoéconomique d'une telle pratique, les concentrés de complexes prothrombiniques ne peuvent pas être recommandés aujourd'hui dans la prise en charge des hémorragies sévères en dehors des patients traités par antivitamine K [21].

### Les concentrés de fibrinogène

L'administration de concentrés de fibrinogène a longtemps été réservée aux hypo- et dysfibrinogénémies congénitales. Plus récemment, l'utilisation de ces concentrés a été envisagée pour traiter des déficits acquis périopératoires. En effet, le fibrinogène joue un rôle majeur dans le maintien de l'hémostase au cours des hémorragies massives car :

- les déficits en fibrinogène sont d'installation précoce au cours des hémorragies sévères et apparaissent avant la baisse des autres facteurs et des plaquettes ;
- ces déficits sont associés à une majoration du saignement ;
- la concentration de fibrinogène est un marqueur de gravité de l'hémorragie de la délivrance [22] : mesuré au début de l'hémorragie, un taux inférieur à 2 g/L a une valeur prédictive positive de 100% tandis qu'un fibrinogène supérieur à 4 g/L a une valeur prédictive négative de 79%.

Les concentrés de fibrinogène ont donc été envisagés comme des agents hémostatiques puissants [23]. Après avoir été testés dans des modèles expérimentaux animaux, ces concentrés ont été évalués chez les patients : l'apport de fibrinogène a permis de reverser la coagulopathie de dilution en chirurgie orthopédique majeure [24]. En chirurgie cardiaque, l'administration de 2 g de fibrinogène est associée à une diminution des pertes sanguines [25]. En urologie, la transfusion après cystectomie a été réduite par l'administration de 45 mg/kg de fibrinogène [26]. Néanmoins, ces études restent de faible niveau de preuve (effectif faible, caractère observationnel, critère de jugement non robuste...) et si elles permettent de poursuivre la réflexion sur l'intérêt des concentrés, elles ne permettent pas de conclure formellement à leur bénéfice. À ce jour, les concentrés de fibrinogène sont donc indiqués lors des hypofibrinogénémies des hémorragies massives. Le seuil du taux de fibrinogène en dessous duquel l'administration de concentrés est indiquée est encore discuté et peu documenté. Longtemps établi à 1 g/L, il est aujourd'hui considéré comme plus élevé compte tenu de la diminution rapide de ce facteur. Les recommandations européennes préconisent ainsi l'administration de concentrés de fibrinogène si une hémorragie significative est accompagnée de signes thromboélastographiques de déficit fonctionnel en fibrinogène ou d'un taux de fibrinogène inférieur à 1,5 ou 2 g/L [27]. Si les concentrés de fibrinogène ont trouvé une place dans l'arsenal thérapeutique de l'hémorragie massive, de nombreuses questions restent en suspens, en particulier concernant le bénéfice d'une administration précoce

de ces concentrés, lorsque la concentration de fibrinogène est encore conservée. Les données disponibles sont aujourd'hui insuffisantes pour mettre en balance le bénéfice non documenté d'une administration très précoce et le risque thromboembolique inhérent aux agents préhémostatiques. Ce constat est en faveur d'une utilisation raisonnée de ces concentrés en attendant le résultat d'études cliniques de qualité.

### Le facteur XIII

Le facteur XIII est un hétéro tétramère activé par la thrombine et responsable de la stabilisation du caillot de fibrine. Il est impliqué à la fois dans les systèmes hémostatique et fibrinolytique. Une diminution des taux de facteur XIII est associée à une augmentation du risque d'hémorragie tant en neurochirurgie qu'en chirurgie cardiaque [28,29]. L'administration de concentrés de facteur XIII a donc été évoquée pour traiter cette coagulopathie et est pratiquée couramment en Allemagne. Néanmoins, les données justifiant d'une telle pratique sont très parcellaires. Elles reposent en partie sur la nécessité d'un seuil plus élevé de facteur XIII dans la période périopératoire mais se heurtent d'emblée aux difficultés de dosage du facteur XIII. Cette difficulté a été contournée dans une étude pilote chez 22 patients opérés d'une chirurgie carcinologique à risque hémorragique majeur par le monitoring de l'efficacité de l'administration du facteur XIII sur les paramètres de thrombéléastométrie qui s'améliorent [30]. Parallèlement s'y est associée une diminution des pertes sanguines comparative-ment au placebo. Si ces résultats sont encourageants, ils doivent être confirmés par des essais de plus grande ampleur avant d'envisager l'utilisation du facteur XIII en pratique clinique.

### Le facteur VII activé recombinant

Le facteur VII activé recombinant est un agent hémostatique puissant capable de générer de la thrombine même en absence de facteur tissulaire. Pour cette raison, il est envisagé depuis plusieurs années pour la prise en charge des hémorragies massives.

*Néanmoins l'efficacité du facteur VII activé recombinant n'a jamais été clairement démontrée et il reste d'usage compassionnel [31].*

Ses effets secondaires ne doivent pas être négligés et l'augmentation du risque thrombotique semble être associée aux utilisations hors autorisation de mise sur le marché [32].

### Les antifibrinolytiques

Le bénéfice de l'acide tranéxamique dans la prise en charge de l'hémorragie massive a été démontré récemment dans CRASH-2. L'acide tranéxamique (1g en dix minutes puis 1g en huit heures) administré précocement à 10 096 polytraumatisés avec hémorragie ou à risque d'hémorragie a permis de réduire la mortalité à un mois

par comparaison à un placebo [33]. En obstétrique, l'étude randomisée EXADELI, en cours de publication, montre une efficacité de l'administration précoce d'acide tranéxamique pour réduire le saignement des hémorragies graves du post-partum et la morbidité maternelle associée [34].

## Conclusion

Les modalités de prise en charge de la coagulopathie du choc hémorragique sont en pleine évolution mais encore mal définies en raison des difficultés de réalisation d'études probantes et de la grande diversité des situations. La connaissance de cette coagulopathie a progressé, permettant de constater qu'elle est souvent d'apparition très précoce. Les schémas thérapeutiques d'hier doivent être reconsidérés pour une prise en charge plus précoce et plus efficace associant prévention des facteurs aggravants et traitements transfusionnels.

*Les plasma frais congelés doivent être transfusés plus précocement et en plus grande quantité, tout comme les plaquettes.*

La concentration en fibrinogène justifie d'une attention particulière. L'acide tranéxamique trouve une place dans l'arsenal thérapeutique du polytraumatisé. Les nombreux travaux actuellement en cours aideront prochainement à établir la place de ces thérapeutiques prohémostatiques en tenant compte des spécificités de chaque situation.

## Conflit d'intérêt

LFB, Octapharma, Novonordisk, CSL Behring : présentations de symposium (AG).

## Références

- [1] Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185–93.
- [2] Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994;271:777–81.
- [3] Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127–30.
- [4] MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39–44.
- [5] Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, Timmer JR, Barbeau JM, Marr AB, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma* 2009;67:33–7.
- [6] Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004;57:709–18.
- [7] Harke H, Rahman S. Haemostatic disorders in massive transfusion. *Bibl Haematol* 1980;46:179–88.

- [8] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360–5.
- [9] Ozier Y. Blood transfusion and adjunctive therapy in the bleeding trauma patient. *Transfus Clin Biol* 2008;15:240–5.
- [10] Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71–7.
- [11] Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347(8997):289–92.
- [12] Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma* 1987;27:1019–24.
- [13] 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;42:857–61.
- [14] Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005;33:1946–52.
- [15] 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;63:805–13.
- [16] Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69–73.
- [17] Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279–85.
- [18] Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(10):784–9.
- [19] Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:R105.
- [20] Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009;13:R191.
- [21] Godier A, Susen S, Samama CM. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument against. *J Thromb Haemost* 2010;8(12):2592–5.
- [22] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):266–73.
- [23] Ozier Y, Hunt BJ. Fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):6–8.
- [24] Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105:905–17.
- [25] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009;102:137–44.
- [26] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009;7:795–802.
- [27] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52.
- [28] Gerlach R, Tölle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 2002;33:1618–23.
- [29] Shainoff JR, Estafanous FG, Yared JP, DiBello PM, Kottke-Marchant K, Loop FD. Low factor XIIIa levels are associated with increased blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:437–45.
- [30] Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, et al. Substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110:239–45.
- [31] Hardy JF, Bétisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in non-hemophilic patients: a review of 17 randomized controlled trials. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1038–48.
- [32] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293–8.
- [33] CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death in vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23–32.
- [34] Ducloy-Bouthors A, Broisin F, Keita H, Fontaine S, Depret S, Legoeff F, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2010;14(Suppl. 1):P370.