

Stratégie transfusionnelle

M. BIAIS¹, C. CARRIÉ, B. VALLÉ, N. MOREL, G. JANVIER

Points essentiels

- Le choc hémorragique est responsable de 40 % à 50 % de la mortalité reliée au traumatisme grave.
- Des protocoles de transfusion massive doivent être mis en place dans tous les centres recevant des urgences vitales.
- La transfusion en urgence doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge du choc traumatique dans le cadre du « Damage Control Resuscitation ».
- La stratégie transfusionnelle doit faire appel à l'anticipation : en fonction de la gravité du saignement, de la disponibilité des produits dans la structure hospitalière, de la durée du trajet jusqu'au centre de référence...
- Dans le cadre d'un saignement majeur secondaire à un traumatisme, les recommandations européennes éditées en 2010 proposent un seuil transfusionnel en Hb de 7 à 9 g/dL en cas de traumatisme crânien associé), de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50.109/L (supérieur à 100.109/L dans les cas des traumatismes crâniens ou des traumatismes multiples), de transfuser un bolus de 15 à 30 ml/kg de PFC, de maintenir un seuil de fibrinogène supérieur ou égal à 1,5 à 2,0 g/L et de maintenir un calcium ionisé supérieur à 0,9 mmol/L.
- Dans le cadre d'un protocole de transfusion massive, il est proposé d'administrer les PFC avec les CGR dans un ratio de 1/1.

1. D^r Matthieu Biais – Pôle des Urgences Adultes – SAMU/SMUR – Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, F-33076, Bordeaux, France et Université Bordeaux Segalen, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034 F-33600 Pessac, France. Tél. : 05 56 79 55 14. Fax : 05 56 79 61 19. E-mail : matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

- La correction de tous les paramètres susceptibles d'aggraver la coagulopathie : hypothermie, acidose et hypocalcémie est impérative.
- Le rFVIIa est à utiliser en seconde intention après l'hémostase chirurgicale et/ou radiologique et après avoir corrigé les facteurs susceptibles d'aggraver/d'entretenir le saignement.

1. Introduction

Les hémorragies graves sont des pathologies fréquemment rencontrées dans les services d'urgence. Les principales étiologies sont obstétricales, digestives, post-opératoires ou traumatiques. Le choc hémorragique est responsable de 40 % à 50 % de la mortalité reliée au traumatisme grave (1, 2). C'est la principale cause de mortalité des personnes âgées entre 5 et 44 ans, ce qui en fait un véritable problème de santé publique (3). La prise en charge des patients présentant une hémorragie grave a beaucoup évolué ces dernières années. Le concept de « Damage control resuscitation » regroupe l'association d'objectifs de pression artérielle stricte et d'hypotension permissive (en dehors du traumatisme crânien) afin de minimiser un resaignement, d'hémostase chirurgicale et/ou radiologique précoce et la limitation de la quantité de cristalloïdes et de colloïdes perfusés. La lutte contre la triade létale : hypothermie, acidose et coagulopathie, est également un élément fondamental. La coagulopathie fréquemment observée chez les traumatisés graves provient en grande partie d'un phénomène de dilution qui peut être secondaire à un remplissage vasculaire par des solutions colloïdes ou cristalloïdes. On considère qu'environ deux tiers des polytraumatisés présentent une perturbation de la coagulation à leur admission à l'hôpital (4). Il existe également une coagulopathie de consommation (fuites, formation des thrombis post-traumatique) et une perturbation de la coagulation déterminée par la libération de médiateurs sanguins (fibrinolyse endogène, activation du complément) (5). De plus, l'adhésion plaquettaire est très sensible à l'hémodilution. Les érythrocytes en présence de facteurs de coagulation produisent de la thrombine et cette production est sous la dépendance de l'hématocrite (6). Une baisse de l'hématocrite entraîne ainsi une diminution de l'adhésion plaquettaire d'un facteur 5 quand l'hématocrite passe de 40 % à 10 % (7). On considère que l'hémostase primaire commence à être perturbée dès que l'hématocrite chute en dessous de 27 % (8). Les érythrocytes participent aussi à l'activation plaquettaire en libérant le *platelet activating factor* (6). De plus, la présence d'une acidose, d'une hypocalcémie ou d'une lésion traumatique spécifique (hématome rétropéritonéal traumatisme crânien, contusion pulmonaire ou embolie graisseuse) peuvent également aggraver la coagulopathie.

La stratégie transfusionnelle lors d'un choc hémorragique doit être parfaitement codifiée dans un service d'urgence. La priorité de cette stratégie est l'anticipation : en fonction de la gravité du saignement, de la disponibilité des produits dans la structure hospitalière, de la durée du trajet jusqu'au centre de référence... Les études humaines et les données expérimentales ne permettent malheureusement

pas de recommander une valeur-seuil pour chaque produit sanguin, qui devra être adaptée à chaque patient (patient traumatisé crânien, sujet âgé coronarien...). La prise en charge du choc hémorragique d'origine traumatique est en train de subir une petite révolution, révolution dans les termes avec l'avènement du concept de damage control hématologique mais aussi révolution dans la compréhension des mécanismes de la physiologie de l'hémostase et dans la stratégie transfusionnelle à adopter qui repose essentiellement sur des études rétrospectives menées sur les champs de bataille de la guerre en Irak par l'armée américaine. La distinction entre hémostase primaire et coagulation n'est pas une fin en soi *in vivo*. L'objectif de ces deux phases est la formation et la consolidation du thrombus fibrinocellulaire. De nombreux acteurs de l'hémostase primaire participent à la coagulation comme les plaquettes et la thrombine qui est acteur-clé de la coagulation est un puissant activateur de l'hémostase primaire. La coagulation est un phénomène qui requiert la présence de surfaces phospholipidiques afin de catalyser les réactions à l'origine de la formation de thrombine. Ainsi toutes les surfaces cellulaires présentes dans le vaisseau participent à la formation de thrombine lorsque ces membranes cellulaires sont activées.

Le rôle de l'urgentiste et du réanimateur est double : dépister les patients susceptibles de développer un choc hémorragique suite à un traumatisme, en définir l'origine et initier le plus rapidement possible la stratégie transfusionnelle la plus adaptée en s'aidant des algorithmes de polytransfusion. En effet il a été montré que la rapidité de mise en œuvre d'un protocole de transfusion sanguine diminuait la mortalité.

2. Indications

2.1. Transfusion de globules rouges (GR)

Les GR contribuent à l'hémostase en influençant la réponse biochimique et fonctionnelle des plaquettes activées par un effet rhéologique sur les marginations plaquettaires et en soutenant la génération de thrombine (9). Cependant, la valeur optimale d'hémoglobine ou d'hématocrite pour améliorer l'hémostase chez les patients en choc hémorragique reste incertaine. Les effets de l'hématocrite sur la coagulation du sang n'ont pas été totalement élucidés. Une réduction importante et brutale de l'hématocrite entraîne une augmentation du temps de saignement avec restauration après retransfusion (10, 11). Cependant, une diminution modérée de l'hématocrite n'entraîne pas d'augmentation du saignement après un traumatisme splénique chez l'animal (11). Une diminution isolée *in vitro* de l'hématocrite n'altère pas la coagulation sanguine visible par un thromboélastogramme. Aucune étude randomisée contrôlée n'a comparé une attitude transfusionnelle restrictive vs. libérale dans une population de traumatisés. Cependant, aucun bénéfice en termes de défaillance multiviscérale ou d'infection n'était observé. Il faut souligner que cette étude n'était pas conçue et n'avait pas la puissance statistique pour répondre précisément à cette question.

Plus récemment, Spinella et al. ont inclus 708 patients dans un travail rétrospectif et ont suggéré une relation directe entre le nombre de concentrés de GR (CGR) transfusés et l'augmentation de la mortalité (13). Chez les patients victimes d'un traumatisme crânien grave, malgré le manque de données, beaucoup de centres utilisent un seuil de 10 g/dL (14). Cette attitude peut être justifiée par des données récentes mettant en évidence qu'une augmentation de l'hémoglobinémie de 8,7 à 10,2 g/dL améliore l'oxygénation cérébrale chez 75 % des patients traumatisés crâniens (15). Une autre étude préliminaire portant chez des patients traumatisés crâniens a montré que la transfusion de 1 à 2 concentrés globulaires permettait d'augmenter transitoirement (de 3 à 6 heures) l'oxygénation cérébrale chez 75 % des patients (16, 17). Dans un autre travail, une augmentation de l'hémoglobinémie de 8,2 à 10,1 g/dL n'entraînait pas d'amélioration significative de l'oxygénation cérébrale. Cependant, les auteurs concluaient que les variations de l'oxygénation cérébrale étaient significativement corrélées à la concentration en hémoglobine (18). Dans un autre travail, la valeur la plus basse de l'hématocrite était corrélée à un devenir neurologique défavorable (19). Cependant, dans une étude plus récente, portant sur 1 150 patients traumatisés crâniens, la transfusion de CGR était associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité (20).

Les recommandations de l'AFSSAPS éditées en 2003 proposent un seuil transfusionnel de 7 g/dL chez les patients sans antécédents, 8 à 9 g/dL en présence d'antécédents cardiovasculaires et 10 g/dL chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque ou coronaire (<http://agmed.sante.gouv.fr>). Il est important de souligner que ces seuils ne tiennent pas compte de la vitesse du processus hémorragique, ni de la tolérance clinique. Les recommandations européennes éditées en 2010 proposent un seuil transfusionnel de 7 à 9 g/dL chez les patients traumatisés et 10g/dL en cas de traumatisme crânien associé (21).

2.2. Plasma Frais Congelés (PFC)

L'efficacité clinique des PFC est non prouvée et il n'a jamais été fait de lien entre l'administration de PFC et le contrôle du saignement et une éventuelle amélioration du pronostic. Cependant, la plupart des recommandations préconisent l'administration de PFC en cas de saignement massif ou de coagulopathie associée à un saignement. Il y a quelques années, les PFC étaient indiqués après la transfusion de 10 CGR ou devant un TCA supérieur à 1,5 fois le témoin. Beaucoup de protocoles de transfusion recommandaient alors de transfuser 1 PFC tous les 4 CGR. Récemment, une analyse rétrospective provenant de l'armée américaine a retrouvé une association entre le taux de survie et un ratio PFC/CGR élevé. Ces données mettaient en évidence que les blessés transfusés avec un rapport PFC/CGR inférieur à 1/4 présentaient une mortalité 4 fois supérieure à ceux recevant une transfusion avec un rapport PFC/CGR de 2/3 (22, 23). Des résultats similaires sont retrouvés dans d'autres travaux ou en pratique civile (23-26). Ces données ont incité certains centres civils à modifier leur approche transfusionnelle en utilisant un rapport PFC/CGR de 1/1. Cependant, ces résultats ne sont pas retrouvés dans tous les travaux (27, 28).

Les recommandations européennes de 2010 proposent d'administrer précocement des PFC en cas de saignement massif avec une dose initiale est de 10 à 15 mL/kg (21). Cependant, plusieurs auteurs proposent de débiter par un bolus de 30 ml/kg en cas de transfusion massive. Les administrations suivantes dépendront des paramètres de la coagulation ainsi que du nombre de concentrés globulaires apportés.

2.3. Plaquettes

Il n'y a pas de données dans la littérature permettant de recommander un seuil précis de plaquettes au-dessous duquel il est nécessaire de transfuser des plaquettes. Un consensus de la *National Institutes of Health* a considéré qu'un saignement avait peu de risque d'être causé par une thrombopénie si le taux de plaquettes était supérieur à $50 \cdot 10^9/L$ et considérait qu'une transfusion plaquettaire était indiquée en cas de numération plaquettaire inférieure à $50 \cdot 10^9/L$ (29, 30). Même si ce consensus de la NIH ne prenait pas en compte les traumatisés, il semble raisonnable de maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50 \cdot 10^9/L$ en cas de traumatisme. Cependant, plusieurs arguments plaident pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50 \cdot 10^9/L$ (aux alentours de $100 \cdot 10^9/L$). Certains patients traumatisés présentent une augmentation de la dégradation des produits de la fibrine par coagulation intravasculaire disséminée ou hyperfibrinolyse. Ces mécanismes vont interférer avec la fonction plaquettaire et un seuil plus élevé a été suggéré par certains consensus (31, 32). Gunter et al. ont montré que des patients traumatisés recevant une transfusion de culots globulaires et de plaquettes à un ratio de 5/1 ou plus avait une mortalité à 30 jours inférieure à celle des patients recevant une transfusion avec un ratio moins élevé (33). Un autre travail a suggéré chez des traumatisés recevant une transfusion massive, qu'une correction rapide et agressive d'une coagulopathie avec une transfusion plaquettaire contribuait à un meilleur devenir (34). La quantité nécessaire de concentrés plaquettaires à transfuser est relativement incertaine. Cependant, il est important de savoir qu'un concentré plaquettaire standard contient $7,5 \cdot 10^{10}$ plaquettes en moyenne et augmentera le taux plaquettaire de 5 à $10 \cdot 10^9/L$ chez un patient de 70 kg. Un concentré plaquettaire d'aphérèse contient lui en général 3 à $6 \cdot 10^{11}$ plaquettes. Une transfusion de 4 à 8 concentrés plaquettaires ou d'un concentré plaquettaire d'aphérèse est généralement suffisante. Une problématique non résolue est celle de la valeur-seuil à retenir chez les patients prenant des antiagrégants plaquettaires au long cours (aspirine, clopidogrel, ou les dialysés chroniques...). Une valeur-seuil de $100 \cdot 10^9/L$ en deçà de laquelle il faudrait transfuser est retenue par certains experts sans que cela ne repose sur des données précises. Les recommandations européennes éditées en 2010 proposent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50 \cdot 10^9/L$. Dans les cas des traumatismes crâniens ou des traumatismes multiples, il est recommandé de maintenir ce taux supérieur à $100 \cdot 10^9/L$ (21). La quantité initiale de plaquettes transfusée pourrait être de 4 à 8 concentrés plaquettaires ou d'un concentré plaquettaire d'aphérèse.

2.4. Fibrinogène

L'importance du fibrinogène a longtemps été sous-estimée. Pourtant, la formation de fibrine est une étape-clé dans la coagulation du sang et l'hypofibrinogénémie est fréquente dans les coagulopathies associées à un saignement massif. De plus, durant une transfusion massive, le fibrinogène peut être le premier facteur de la coagulation à être effondré (35). Une étude observationnelle suggère qu'une transfusion de fibrinogène pourrait améliorer la survie chez des militaires traumatisés (36). Le risque thromboembolique est le principal risque lié à l'utilisation du fibrinogène. Cependant, plusieurs travaux n'ont établi aucune relation entre l'utilisation du fibrinogène et le risque thromboembolique (37, 38). Le groupe d'experts européens a proposé en 2010 de transfuser du fibrinogène en cas de saignement majeur associé à un de taux inférieur à 1,5 à 2,0 g/L (ou de signes d'hypofibrinogénémie visualisés au thromboélastogramme) (21).

2.5. Calcium

La mise en évidence de la fréquence et des conséquences de la calcémie est récente. Le déficit énergétique cellulaire affecte en tout premier les échanges d'ions transmembranaires et en particulier les pompes à calcium. La concentration intracytoplasmique et intramitochondriale de calcium augmente par déficit des pompes à relarguer le calcium dans le milieu extracellulaire. La résultante est une diminution de l'efficacité de la phosphorylation oxydative nécessaire à la synthèse de l'ATP par les calci-protéines (39). Le calcium extracellulaire existe sous forme libre ionisée ou sous forme inactive, liée à des protéines. La concentration normale de calcium ionisé est de 1,1 à 1,3 mmol/L. Le calcium ionisé présente des effets bénéfiques sur la coagulation et le système cardiovasculaire. La disponibilité de calcium ionisé est indispensable pour la formation et la polymérisation de la fibrine, et une diminution de la concentration de calcium entraîne une diminution de l'activité plaquettaire (40). De plus, un taux bas de calcium ionisé entraîne une diminution de la contractilité cardiaque et des résistances vasculaires systémiques (40). La présence d'une hypocalcémie précoce après un traumatisme est corrélée à la quantité de colloïdes perfusé (et non de cristalloïdes) et peut être en rapport avec l'hémodilution induite par les colloïdes (41). L'hypocalcémie peut également être secondaire à l'utilisation d'un anticoagulant comme le citrate dans les poches de produits sanguins. Ceci est surtout vrai pour les plasmas frais congelés et les concentrés plaquettaires. Les recommandations récentes proposent de maintenir un taux de calcium ionisé supérieur à 0,9 mmol/L en cas de choc hémorragique (21).

2.6. Concentrés prothrombiniques

Initialement, l'utilisation des complexes prothrombiniques était réservée au traitement de certains types d'hémophilie et à l'antagonisation des antivitamines K (21, 42). Ils contiennent des facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX et X) nécessaires à la génération de thrombine. Il a été démontré dans des modèles

expérimentaux de chocs hémorragiques compliqués de coagulopathie que les complexes prothrombiniques permettaient de normaliser les paramètres de la coagulation (43, 44). Il n'existe en revanche que très peu de données cliniques. Une étude rétrospective avec un très faible effectif retrouvait un potentiel intérêt des complexes prothrombiniques dans l'arrêt d'un saignement postopératoire (45). Malgré ce faible niveau de preuve, plusieurs équipes utilisent les complexes prothrombiniques dans leur algorithme de transfusion massive, particulièrement lorsque le TP est < 30 %.

2.7. Facteur VII activé recombinant (FVIIa)

Le FVIIa n'est pas un traitement de première intention. Il est indiqué en cas de traumatisme fermé, après échec du traitement conventionnel (chirurgie, radiologie interventionnelle), optimisation de la coagulation (Hte > 24 %, plaquettes > 50 000/mm², fibrinogène entre 1,5 et 2g/l) et correction d'une acidose sévère, d'une hypothermie profonde et d'une hypocalcémie (21, 46). Le facteur VII activé recombinant a été initialement développé dans le traitement des hémophiles. Son mécanisme d'action est original. Le FVIIa agit en formant des complexes avec le facteur tissulaire libéré par le traumatisme et en activant directement le facteur X présent à la surface des plaquettes activées. Ceci entraîne une formation explosive de thrombine qui est responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine, permettant la formation du caillot. Il ne s'agit pas d'un traitement de substitution, les concentrations de FVII obtenues étant très supérieures aux concentrations physiologiques. Surtout, l'action procoagulante est limitée aux endroits lésés caractérisés par la présence de facteur tissulaire et de plaquettes activées. Beaucoup de cas cliniques et de séries suggèrent que le FVIIa est bénéfique dans le traitement du saignement en cas de choc hémorragique mais peu d'études randomisées sont disponibles (47-50). Un essai randomisé contrôlé, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance du FVIIa en cas de traumatismes fermés et de traumatismes pénétrants (51). Cet essai incluant 301 patients a démontré l'efficacité du FVIIa (200 µg/kg puis 100 et 100 µg/kg, respectivement 1 et 3 heures plus tard). Dans les traumatismes fermés, une réduction significative de la transfusion sanguine et du pourcentage de patients nécessitant une transfusion massive (> 20 unités de sang) a été observée, cette différence n'étant pas significative dans les traumatismes pénétrants. De plus une tendance forte vers la diminution d'un critère composite associant décès, SDRA, et SDMV a été notée. L'incidence des accidents thromboemboliques n'a pas été modifiée par le FVIIa. La dose nécessaire de FVIIa fait toujours débat. La dose utilisée sur la seule étude randomisée (200 µg/kg) est reprise par le groupe d'experts Européens (46). Il n'est pas évident qu'il faille réinjecter une dose de FVIIa pour tous les patients. La réadministration d'une dose suppose une réévaluation de la situation et une analyse au cas par cas. La prescription de FVIIa ne peut se faire qu'en intrahospitalier et en milieu spécialisé et après décision collégiale multidisciplinaire, d'autant que cette indication est hors AMM.

2.8. Antifibrinolytiques

L'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sont des analogues de la lysine avec une action compétitive inhibitrice de la plasmine et du plasminogène. La capacité des antifibrinolytiques à réduire le saignement en chirurgie réglée et particulièrement en chirurgie cardiaque a clairement été établie. Il est possible d'extrapoler les bénéfices des antifibrinolytiques lors d'un saignement secondaire à un traumatisme, même si aucun travail n'a établi de relation entre la réponse hémostatique lors d'un traumatisme et lors d'une chirurgie réglée. L'efficacité de l'acide tranexamique a été évaluée chez plus de 20 000 patients traumatisés dans l'étude CRASH II (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*) (52). Les résultats de ce travail sont encourageants. Dans cette étude multicentrique (40 pays et 274 hopitaux), 20 211 adultes présentant un traumatisme à risque hémorragique ou une « hémorragie active significative », ont été randomisés pour recevoir dans les 8 heures suivant le traumatisme soit de l'acide tranexamique (dose de charge de 1 g sur 10 min puis infusion de 1 g sur 8 h) soit du placebo. La mortalité (toute cause confondue) et le risque de décès dû à l'hémorragie étaient diminués dans le groupe acide tranexamique. Néanmoins, cette étude a été critiquée du point de vue méthodologique (gravité des patients discutable car 70 % des patients avaient une PAS supérieure à 100 mm Hg, qualité des soins des pays incluants), et ne permet pas de recommander cette thérapeutique à l'heure actuelle (en attendant d'autres travaux en cours). Le risque thromboembolique secondaire à l'utilisation des antifibrinolytiques est théorique. Une revue de la Cochrane database incluant plus de 8 000 patients recevant un antifibrinolytique a démontré qu'il n'existait pas d'augmentation du risque thromboembolique veineux ou artériel (53).

3. Stratégie transfusionnelle en service d'urgence

Les modalités de transfusion et en particulier en cas de transfusion massive doivent être parfaitement codifiées dans un service d'urgence. Ainsi, les contraintes logistiques et le délai nécessaire pour obtenir des produits sanguins doivent être connus et anticipés. Il est nécessaire de disposer d'un protocole de transfusion massive afin de diminuer son délai de mise en place. Il a été démontré qu'une telle attitude permettait de diminuer la mortalité à 30 jours (54, 55). Les conditions du déclenchement de ce protocole et sa composition doivent être discutées. Des critères cliniques simples peuvent être suffisants pour déclencher un protocole de transfusion massive en cas de choc hémorragique évident. Plusieurs scores ont été développés afin d'aider le clinicien à connaître la probabilité de transfusion massive : le score TASH (*Trauma Associated Severe Hemorrhage*), le score de McLaughlin, le score ABC et le score ETS (*Emergency Transfusion Score*) (56-59). Sans attendre les résultats biologiques afin d'éviter de prendre du retard et d'éviter de diluer les facteurs de la coagulation, la première commande d'une transfusion massive peut comporter 4 à 6 CGR, 4 à 6 PFC, 4 à 8 CPS et 3 g de fibrinogène.

La transfusion en urgence doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge du choc traumatique dans le cadre du « *Damage Control Resuscitation* ». La réduction des temps de prise en charge pré et intrahospitalière doit respecter la règle des quatre trente : trente minutes sur les lieux de l'accident, 30 minutes de transport, 30 minutes de déchocage et 30 minutes pour le scanner. L'hémostase doit être la plus rapide possible et la chirurgie de type « *Damage Control Surgery* ». Le « *Damage Control Surgery* » a dans un premier temps été décrit pour la traumatologie abdominale. Cette technique comporte trois phases. La première comporte une laparotomie brève de sauvetage qui vise à contrôler ou comprimer les foyers hémorragiques. La deuxième phase s'attache à corriger les troubles de l'hémostase, les troubles acido-basiques et à optimiser l'hémodynamique et la ventilation des patients. La troisième phase est réalisée lorsque les objectifs de la deuxième phase sont atteints et comporte une chirurgie réparatrice définitive. Même s'il n'existe à ce jour aucun essai randomisé contrôlé, plusieurs études rétrospectives supportent le concept de *Damage Control* et en particulier le fait qu'il permette de réduire la morbidité et la mortalité des patients les plus graves (60-63). Le même principe de *Damage Control* a été ensuite étendu aux patients présentant des traumatismes orthopédiques sévères (64, 65). Les lésions osseuses nécessitant une chirurgie peuvent être stabilisées par fixateur externe dans un premier temps puis ostéosynthésées dans un deuxième temps. Plusieurs études cliniques prospectives et retrospectives semblent supporter ce concept (64-66) .

La limitation du remplissage vasculaire non sanguin, l'hypotension permissive (en absence de traumatisme crânien), la correction de l'acidose, de l'hypothermie et de la coagulopathie sont également des éléments fondamentaux.

4. Complications de la transfusion

La transfusion peut entraîner des complications graves de type infectieuses, respiratoires et immunologiques. Il existe une relation significative entre le nombre de transfusions nécessaires et un mauvais pronostic (67) ainsi qu'entre le nombre de PFC reçu et le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multiviscérale (68).

4.1. Les accidents immunologiques

Les accidents immunologiques peuvent être de type hémolytique par incompatibilité érythrocytaire, d'allo-immunisation anti-érythrocytaire posttransfusionnelle ou d'accidents liés aux leucocytes résiduels des concentrés érythrocytaires et plaquettaire.

4.2. Manifestations allergiques

La transfusion de plasma, de concentrés plaquettaires ou de fractions plasmatiques, peut entraîner des réactions anaphylactoïdes de type érythème-prurit voire

un choc anaphylactique. Ces manifestations traduisent en général un conflit allergène-Ig E, mais il peut être également lié à la présence de cytokines dans les produits.

4.3. Le TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)

Le TRALI est une détresse respiratoire aiguë posttransfusionnelle (69, 70). Elle survient au cours, ou au plus tard 6 heures après la transfusion d'un produit sanguin labile contenant du plasma. C'est un œdème pulmonaire aigu non cardiogénique et non hémodynamique. Il concerne 0,15 % des transfusés. Cet œdème semble être en rapport avec un conflit immunologique entre le produit sanguin transfusé et le receveur. Ce sont les anticorps transfusionnels dirigés contre des antigènes portés par les granulocytes du receveur. Les lipides activateurs des granulocytes peuvent être impliqués si le conflit immunologique n'est pas prouvé. Les granulocytes activés sont stockés au niveau de la circulation pulmonaire et seraient responsables de lésions endothéliales vasculaires avec extravasation liquidienne et d'agents inflammatoires dans le milieu interstitiel de l'alvéole. Les dons de femmes multipares sont les plus souvent impliqués. Le traitement est d'assurer par tous les moyens une oxygénation de qualité au patient. Cette complication a comme particularité d'être rapidement régressive.

4.4. Accidents infectieux

4.4.1. Contamination bactérienne des produits sanguins

Ces accidents sont dus à une contamination des produits sanguins labiles par la transmission de bactéries présentes, de manière silencieuse, chez le donneur au moment du prélèvement. L'autre possibilité est une souillure introduite en cours de prélèvement ou lors de la préparation du produit sanguin. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées pour les épisodes infectieux consécutifs à des transfusions de CGR sont des bacilles gram négatif (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*) ou d'autres entérobactéries (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia liquefaciens*) capables de se développer à + 4 °C et des *Pseudomonas* (plus particulièrement, *Pseudomonas fluorescens*). Dans les accidents bactériens liés à une transfusion de plaquettes, les germes les plus souvent incriminés sont des Staphylocoques et plus particulièrement des Staphylocoques coagulase négatif. La transfusion massive est pourvoyeuse de complications infectieuses, particulièrement dans le cadre de la traumatologie (71-73). Il a également été démontré que la transfusion de CGR était un facteur indépendant de développer une infection bactérienne postopératoire dans le cadre de la chirurgie colorectale.

4.4.2. Autres risques de transmission de maladies infectieuses

La transmission d'une infection virale concerne plus particulièrement les concentrés cellulaires qui ne peuvent pas bénéficier à l'heure actuelle de techniques de viro-atténuation. Malgré l'amélioration de la sensibilité des tests sérologiques de dépistage, il persiste une fenêtre sérologique. Cette période

sérologiquement muette (avant l'apparition des anticorps) correspond à la durée d'incubation des maladies infectieuses. Le rapport annuel 1998 de l'Agence Française du Sang (tableau ci dessous) précise le risque théorique qu'un don soit effectué pendant la période sérologiquement silencieuse :

| Période étudiée | Virus | Nombre de dons |
|-----------------|------------------------------|----------------|
| 1994-1996 | VHC | 1/200 000 |
| | VHB | 1/180 000 |
| | VIH | 1/1 000 000 |
| | HTLV (France Métropolitaine) | 1/5 000 000 |

Parmi les autres maladies transmissibles, la transmission de la syphilis est prévenue par le dépistage obligatoire à l'occasion de chaque don. La contamination par des agents parasitaires est exceptionnelle en France en raison des mesures temporaires d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans des zones d'endémie. Aucun cas de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par la transfusion de produits sanguins n'est répertorié à l'heure actuelle. Toutefois, des mesures de prévention au niveau de la sélection des donneurs sont appliquées.

4.5. Les accidents de surcharges

4.5.1. Les surcharges volémiques

Ils sont observés chez les nouveau-nés et les patients âgés ou porteurs d'insuffisance cardiaque. Dans toutes ces situations, l'apparition d'œdème aigu du poumon ou de signes cliniques et/ou hémodynamiques, précurseurs d'une surcharge volémique, doit être prévenue par une surveillance attentive des actes transfusionnels. Il est à noter que ce risque est faible en cas de choc hémorragique et de transfusion massive, ou le risque initial est surtout lié à l'hypovolémie.

4.5.2. Les surcharges en citrate

Elles ne s'observent qu'en cas de transfusion massive avec apport plasmatique important. Elles se traduisent par des paresthésies voire une crise tétanique, une hypocalcémie qui peut être dépistée sur les troubles électrocardiographiques.

Références

1. Sawaia A., Moore F.A., Moore E.E., Moser K.S., Brennan R., Read R.A. et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 1995 ; 38 : 185-93.
2. Rossaint R., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernandez-Mondejar E., Gordini G. et al. Key issues in advanced bleeding care in trauma. Shock 2006 ; 26 : 322-31.

3. Kauvar D.S., Lefering R., Wade C.E. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006 ; 60 : 53-11.
4. Brohi K., Singh J., Heron M., Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003 ; 54 : 1127-30.
5. Hess J.R., Brohi K., Dutton R.P., Hauser C.J., Holcomb J.B., Kluger Y. et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008 ; 65 : 748-54.
6. Morel N., Morel O., Chimot L., Lortet V., Julliac B., Lelias A. et al. Acute traumatic haemorrhagic shock and transfusion: what's new in 2009? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009 ; 28 : 222-30.
7. Turitto V.T., Weiss H.J. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science* 1980 ; 207 : 541-3.
8. Mion G., Lefrant J.Y. Risques potentiels du remplissage vasculaire. *Réanimation* 2004 ; 13 : 273-8.
9. Peyrou V., Lormeau J.C., Herault J.P., Gaich C., Pfliegger A.M., Herbert J.M. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 400-6.
10. Valeri C.R., Cassidy G., Pivacek L.E., Ragno G., Lieberthal W., Crowley J.P. et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of non-surgical blood loss. *Transfusion* 2001 ; 41 : 977-83.
11. Quaknine-Orlando B., Samama C.M., Riou B., Bonnin P., Guillosson J.J., Beaumont J.L. et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1454-61.
12. Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 409-17.
13. McIntyre L., Hebert P.C., Wells G., Fergusson D., Marshall J., Yetisir E. et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004 ; 57 : 563-8; discussion 8.
14. Madjdpour C., Spahn D.R. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth* 2005 ; 95 : 33-42.
15. Smith M.J., Stiefel M.F., Magge S., Frangos S., Bloom S., Gracias V. et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1104-8.
16. Leal-Noval S.R., Munoz-Gomez M., Arellano-Orden V., Marin-Caballos A., Amaya-Villar R., Marin A. et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 1290-6.
17. Leal-Noval S.R., Rincon-Ferrari M.D., Marin-Niebla A., Cayuela A., Arellano-Orden V., Marin-Caballos A. et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2006 ; 32 : 1733-40.
18. Zygun D.A., Nortje J., Hutchinson P.J., Timofeev I., Menon D.K., Gupta A.K. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 1074-8.
19. Carlson A.P., Schermer C.R., Lu S.W. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma* 2006 ; 61 : 567-71.
20. Salim A., Hadjizacharia P., DuBose J., Brown C., Inaba K., Chan L. et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2008 ; 207 : 398-406.

21. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernandez-Mondejar E. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010 ; 14 : R52.
22. Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Repine T., Beekley A.C. 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.
23. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Beekley A.C., Niles S.E., McLaughlin D.F. et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma* 2008 ; 64 : S69-77 ; discussion S-8.
24. Holcomb J.B., Wade C.E., Michalek J.E., Chisholm G.B., Zarzabal L.A., Schreiber M.A. et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 447-58.
25. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006 ; 60 : S51-8.
26. Gonzalez E.A., Moore F.A., Holcomb J.B., Miller C.C., Kozar R.A., Todd S.R. et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007 ; 62 : 112-9.
27. Griffee M.J., Deloughery T.G., Thorborg P.A. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 ; 23 : 263-8.
28. Scalea T.M., Bochicchio K.M., Lumpkins K., Hess J.R., Dutton R., Pyle A. et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 578-84.
29. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *Jama* 1987 ; 257 : 1777-80.
30. Hunt B.J. Indications for therapeutic platelet transfusions. *Blood Rev* 1998 ; 12 : 227-33.
31. 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.
32. Horsey P.J. Multiple trauma and massive transfusion. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 1027-9.
33. Gunter O.L., Jr., Au B.K., Isbell J.M., Mowery N.T., Young P.P., Cotton B.A. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 2008 ; 65 : 527-34.
34. Cinat M.E., Wallace W.C., Nastanski F., West J., Sloan S., Ocariz J. et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999 ; 134 : 964-8 ; discussion 8-70.
35. Hiippala S.T., Myllyla G.J., Vahtera E.M. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 360-5.
36. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Salinas J., Martini W.Z. et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008 ; 64 : S79-85 ; discussion S.
37. Karlsson M., Ternstrom 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.
38. Weinkove R., Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med* 2008 ; 18 : 151-7.
39. Baue A.E., Sayeed M.M., Wurth M.A. Potential relationships of changes in cell transport and metabolism in shock. *Adv Exp Med Biol* 1972 ; 33 : 253-62.

40. Lier H., Krep H., Schroeder S., Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008 ; 65 : 951-60.
41. Vivien B., Langeron O., Morell E., Devilliers C., Carli P.A., Coriat P. et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1946-52.
42. Baglin T.P., Keeling D.M., Watson H.G. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 277-85.
43. Dickneite G., Doerr B., Kaspereit F. Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 1070-7, table of contents.
44. Fries D., Haas T., Klingler A., Streif W., Klima G., Martini J. et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy - a porcine model. *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 460-7.
45. Bruce D., Nokes T.J. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008 ; 12 : R105.
46. Vincent J.L., Rossaint R., Riou B., Ozier Y., Zideman D., Spahn D.R. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Crit Care* 2006 ; 10 : R120.
47. Martinowitz U., Kenet G., Segal E., Luboshitz J., Lubetsky A., Ingerslev J. et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001 ; 51 : 431-8 ; discussion 8-9.
48. Dutton R.P., McCunn M., Hyder M., D'Angelo M., O'Connor J., Hess J.R. et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004 ; 57 : 709-18 ; discussion 18-9.
49. Harrison T.D., Laskosky J., Jazaeri O., Pasquale M.D., Cipolle M. "Low-dose" recombinant activated factor VII results in less blood and blood product use in traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2005 ; 59 : 150-4.
50. Martinowitz U., Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 640-8.
51. Boffard K.D., Riou B., Warren B., Choong P.I., Rizoli S., Rossaint R. et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005 ; 59 : 8-15 ; discussion -8.
52. Shakur H., Roberts I., Bautista R., Caballero J., Coats T., Dewan Y. 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.
53. Henry D.A., Moxey A.J., Carless P.A., O'Connell D., McClelland B., Henderson K.M. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ; CD001886.
54. Cotton B.A., Gunter O.L., Isbell J., Au B.K., Robertson A.M., Morris J.A., Jr. et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008 ; 64 : 1177-82 ; discussion 82-3.
55. Dente C.J., Shaz B.H., Nicholas J.M., Harris R.S., Wyrzykowski A.D., Patel S. et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009 ; 66 : 1616-24.



56. Yucel N., Lefering R., Maegele M., Vorweg M., Tjardes T., Ruchholtz S. et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006 ; 60 : 1228-36 ; discussion 36-7.
57. McLaughlin D.F., Niles S.E., Salinas J., Perkins J.G., Cox E.D., Wade C.E. et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma* 2008 ; 64 : S57-63 ; discussion S.
58. Nunez T.C., Voskresensky I.V., Dossett L.A., Shinall R., Dutton W.D., Cotton B.A. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma* 2009 ; 66 : 346-52.
59. Kuhne C.A., Zettl R.P., Fischbacher M., Lefering R., Ruchholtz S. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. *World J Surg* 2008 ; 32 : 1183-8.
60. Johnson J.W., Gracias V.H., Schwab C.W., Reilly P.M., Kauder D.R., Shapiro M.B. et al. Evolution in damage control for exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 2001 ; 51 : 261-9 ; discussion 9-71.
61. Rotondo M.F., Schwab C.W., McGonigal M.D., Phillips G.R., 3rd, Fruchterman T.M., Kauder D.R. et al. "Damage control": an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993 ; 35 : 375-82 ; discussion 82-3.
62. Carrillo E.H., Spain D.A., Wilson M.A., Miller F.B., Richardson J.D. Alternatives in the management of penetrating injuries to the iliac vessels. *J Trauma* 1998 ; 44 : 1024-9 ; discussion 9-30.
63. Rotondo M.F., Zonies D.H. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997 ; 77 : 761-77.
64. Rixen D., Grass G., Sauerland S., Lefering R., Raum M.R., Yucel N. et al. Evaluation of criteria for temporary external fixation in risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple trauma patients: "evidence-based medicine" versus "reality" in the trauma registry of the German Trauma Society. *J Trauma* 2005 ; 59 : 1375-94 ; discussion 94-5.
65. Scalea T.M., Boswell S.A., Scott J.D., Mitchell K.A., Kramer M.E., Pollak A.N. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 2000 ; 48 : 613-21 ; discussion 21-3.
66. Giannoudis P.V., Pape H.C. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries. *Injury* 2004 ; 35 : 671-7.
67. Perkins J.G., Cap A.P., Weiss B.M., Reid T.J., Bolan C.D. Massive transfusion and non-surgical hemostatic agents. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : S325-39.
68. Watson G.A., Sperry J.L., Rosengart M.R., Minei J.P., Harbrecht B.G., Moore E.E. et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009 ; 67 : 221-7 ; discussion 8-30.
69. Gajic O., Rana R., Winters J.L., Yilmaz M., Mendez J.L., Rickman O.B. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 886-91.
70. Sachs U.J. Pathophysiology of TRALI: current concepts. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 Suppl 1 : S3-S11.
71. Hill G.E., Frawley W.H., Griffith K.E., Forestner J.E., Minei J.P. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003 ; 54 : 908-14.

72. Chang H., Hall G.A., Geerts W.H., Greenwood C., McLeod R.S., Sher G.D. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of post-operative bacterial infection. *Vox Sang* 2000 ; 78 : 13-8.
73. Koch C.G., Li L., Sessler D.I., Figueroa P., Hoeltge G.A., Mihaljevic T. et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1229-39.