

La transfusion massive

Alexandre Ouattara¹, Benoît Baudrier²

⁽¹⁾Service anesthésie réanimation 2- Hôpital du Haut Levêque (Pessac)

*⁽²⁾Service anesthésie réanimation 1
Groupe Hospitalier Pellegrin (Bordeaux)*

1. Introduction

Si l'acte transfusionnel ponctuel, que l'on pourrait qualifier « au fil de l'eau », est de nos jours un acte thérapeutique relativement serein et sûr, il n'en pas de même lorsque cet acte est réalisé dans un contexte d'hémorragie massive. La réanimation de cette dernière a principalement pour objectif la correction de la volémie efficace tout en maintenant le pouvoir oxyphorique et les propriétés hémostatiques de la masse sanguine circulante [1]. C'est très probablement la prise en compte de ces propriétés hémostatiques qui a révolutionné le déroulement de la transfusion massive (TM) répondant jusqu'alors au schéma de Lundsgaard-Hansen. Cette prise en considération a conduit à un concept appelé par nos confrères anglo-saxons « Haemostatic control resuscitation » qui s'intègre dans un concept plus global de « Damage control resuscitation » [2]. Ce manuscrit a pour objectif, après avoir revu l'épidémiologie et les considérations physiopathologiques relatives à la TM, de faire le point sur ses modalités de réalisation.

2. Définition et épidémiologie

La TM peut se définir par la substitution transfusionnelle importante et rapide de plus de 10 concentrés de globules rouges (CGR) sur 24 heures (ou de plus de 4 sur une heure) [3]. Pour un certain nombre de patients le délai d'administration sera immédiat sous peine de décès. On considère que 10 à 20 % des produits sanguins labiles attribués sont transfusés dans un contexte de TM. Ce besoin transfusionnel massif et rapide peut se justifier dans l'environnement des urgences (polytraumatisé, hémorragie de la délivrance...), de l'anesthésie (rupture de l'anévrisme abdominal...) ou encore de la réanimation (hémorragie digestive...). Malgré les progrès substantiels réalisés, la TM reste pourvoyeuse d'une mortalité oscillant dans la littérature entre 20 et 70 % [3].

3. Considérations physiopathologiques

L'hémorragie massive s'associe à une coagulopathie dont le mécanisme initiateur est multifactoriel (dilution, déperdition et fibrinolyse) et est conditionné par l'origine du saignement. Cette coagulopathie pourra être entretenue voire accentuée par les conditions environnementales, les modalités de transfusion ou encore de réanimation. La prise en considération précoce de cette coagulopathie conduit au concept « d'haemostatic control resuscitation » [2,4].

3.1. Une coagulopathie multifactorielle

Bien qu'elle diffère selon l'origine du saignement et l'invasivité du traumatisme (polytraumatisme, rupture d'anévrisme aortique...), la coagulopathie qui accompagne la TM constitue, avec l'acidose et l'hypothermie, la classique « triade létale ». Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont complexes et associent une déperdition des facteurs de coagulation liée à la spoliation sanguine, une dilution de ces facteurs liée à la compensation liquidienne et une consommation de ces facteurs par le dommage tissulaire. La substitution des déperditions hémorragiques en l'absence de facteurs hémostatiques est marquée par une baisse majeure des facteurs de coagulation (II, VII, X, XII, ATIII) et tout particulièrement (< 30 %) des facteurs I, V et VIIIc [5]. Il est important à noter que cette décroissance de facteurs n'est pas proportionnelle aux quantités de sang transfusées sauf pour le fibrinogène et le facteur V [5]. L'intensité de la diminution des facteurs est influencée par la nature des produits de substitution et par la capacité individuelle des patients à mobiliser les facteurs déficitaires. On estime que l'hémodilution n'explique que 15 à 50 % de l'abaissement des facteurs de coagulation. En sus de l'hémodilution des facteurs, l'excès de remplissage vasculaire participe à la coagulopathie en induisant une hypocalcémie de dilution. La chute de facteurs peut être aussi expliquée par une libération de thromboplastine tissulaire et une consommation de facteurs au niveau des lésions vasculaires [6]. Une baisse brutale du fibrinogène associée à une baisse moindre des autres facteurs doit faire évoquer une fibrinolyse. Rappelons ici que l'acidose accentue la dégradation du fibrinogène et que l'hypothermie diminue sa

synthèse [7]. La TM s'associe constamment à une thrombopénie dont l'intensité est proportionnelle à l'abondance de la substitution transfusionnelle. De façon similaire à la diminution des facteurs de coagulation, l'amplitude de la diminution des plaquettes est bien moindre que celle prévisible par simple spoliation ou dilution et suggère une libération des plaquettes à partir de la rate et de la moelle osseuse. A cette thrombopénie s'associe une thrombopathie qui se caractérise par une diminution de l'agrégation à l'ADP et au collagène qui pourrait être liée à une baisse des glycoprotéines plaquettaires GPIb [6]. A ces anomalies qualitatives de la plaquette, il faut rajouter les anomalies rhéologiques induites par l'anémie qui tendent à réduire la répartition préférentielle thrombocytaire en périphérie du torrent sanguin [8]. L'ensemble de ces anomalies justifie une utilisation précoce voire prophylactique de produits hémostatiques au cours de la TM.

3.2. L'hypothermie

Identifiée comme un facteur de mauvais pronostic du polytraumatisé, l'hypothermie constitue un des trois éléments de la triade létale [9]. Elle est aisément provoquée par les divers apports liquidiens (solutés de remplissage ou produits sanguins labiles conservés à température ambiante ou à 4°C) et l'ambiance froide du lieu de l'accident ou du bloc opératoire. L'hypothermie altère la production plaquettaire de thromboxane A₂, ralentit l'activité de certaines protéases pro-coagulantes, altère la déformabilité érythrocytaire et donc la microcirculation, augmente l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène, altère le métabolisme du citrate et diminue la synthèse du fibrinogène [10]. Un certain nombre de ces effets concourent à accentuer l'incompétence hémostatique. Pouvant être aisément prévenue ou combattue par des moyens modernes et efficaces (couvertures chauffantes, réchauffeurs/accélérateurs de perfusions...), tout doit être entrepris pour lutter contre l'hypothermie.

3.3. L'apport excessif en citrate

Le citrate est utilisé comme anticoagulant des produits sanguins labiles en raison de ses propriétés de chélation du calcium. Il va donc tout naturellement interférer avec la coagulation puisque le calcium ionisé est nécessaire à l'activité de toutes les étapes de la coagulation. La teneur en citrate est plus importante dans les plasmas et les concentrés plaquettaires que dans les concentrés érythrocytaires. La diminution du calcium ionisé qu'il induit peut être accentuée par une dilution liée à la perfusion de solutés de remplissage [11]. Le citrate a un métabolisme hépatique et rénal qui peut être altéré en cas d'hypothermie. L'hypocalcémie n'a pas qu'un effet sur la coagulation mais peut contribuer à une instabilité hémodynamique par une baisse de la contractilité myocardique et une vasodilatation. Sur le plan métabolique, l'accumulation de citrate est à l'origine d'une alcalose métabolique. Le calcium ionisé est donc un paramètre à surveiller de façon rapprochée par des gazométries répétées. Une supplémentation sous la forme de chlorure de calcium avec un objectif de calcium ionisé entre 1,1 et 1,3 mmol.l-1 est recommandée. Signalons ici que d'autres anomalies métaboliques, comme l'hyperkaliémie ou l'hypomagnésémie, peuvent survenir au cours de la TM. Elles doivent être systématiquement dépistées et corrigées.

4. Modalités de réalisation

Les modalités de la TM sont principalement conditionnées par les considérations physiopathologiques précédemment citées. Toutefois, la mise en condition du patient est une étape préalable importante. Elle devra comporter la pose d'abord de veineux de gros calibre permettant une perfusion à haut débit montée sur un réchauffeur/accélérateur de produits. Un cathétérisme artériel devra être rapidement envisagé afin de monitorer de façon continue la pression artérielle et d'effectuer régulièrement des prélèvements sanguins. Une voie veineuse centrale sera rapidement mise en place afin d'administrer des vasopresseurs dans un but d'assurer une pression de perfusion tout en limitant le remplissage vasculaire

excessif sources d'effets délétères (cf supra). Notons qu'une étude expérimentale souligne l'intérêt pronostic de ce type de stratégie hémodynamique [12].

4.1. Correction de la coagulopathie

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la prise en compte de la coagulopathie qui s'associe aux hémorragies massives a constitué une évolution thérapeutique majeure sur ces dernières années mais pas sans de larges controverses scientifiques [13]. La correction de la coagulopathie consiste en un apport conséquent et précoce de facteurs de coagulation sous la forme de plasma frais congelé (PFC). C'est chez les patients victime de traumatisme de guerre que Borgman et al. décrivent, dans une étude de cohorte observationnelle, l'intérêt d'un ratio PFC/CGR élevé sur la mortalité des patients recevant plus de 10 CGR [14]. Si ultérieurement des auteurs, sur une population similaire, ont confirmé ces résultats [15], il est important de noter que des études n'ont rapporté aucun bénéfice [16] voire même une augmentation des infections et des syndromes de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnels [15]. Ces résultats doivent nous imposer d'appréhender le risque respiratoire (TRALI ou TACO) ou immunologique d'une transfusion à large volume comme peut l'imposer un ratio transfusionnel élevé. De plus, des études plus récentes évoquent un possible « biais de survie » dans les résultats encourageants des études initiales [17]. Plus que le rapport, il semble que le délai de l'acte transfusionnel soit le plus déterminant. C'est tout l'intérêt de disposer de « pack » transfusionnel composé de CGRs, de PFCs et de concentrés de plaquettes (5/5/2 par exemple) immédiatement disponible grâce à l'établissement d'une filière de prescription impliquant l'hématologue, la banque du sang et le clinicien prescripteur. Les études évaluant l'impact de cette stratégie multidisciplinaire démontrent également un impact sur la mortalité [18-19]. Si les bienfaits d'un ratio PFC/CGR élevé semblent probables chez le traumatisé de guerre, il est moins évident qu'une extrapolation soit possible pour le syndrome hémorragique grave périopératoire. Chez le patient souffrant d'une rupture de l'anévrisme de l'aorte abdominale les résultats de la littérature divergent [20-21]. Dans l'hémorragie du postpartum, un ratio PFC/CGR $\geq 0,5$ diminuerait le recours aux gestes interventionnels d'hémostase [22]. Enfin, en chirurgie cardiaque, notre groupe a été

incapable d'identifier un quelconque bénéfice d'un ratio PFC/CGR élevé chez les patients recevant au moins 5 CGR sur les 24 premières heures postopératoires [23]. La problématique d'un ratio élevé a été extrapolée à la transfusion de plaquettes avec des résultats très divergents. En ce qui concerne le fibrinogène, des études montrent un intérêt à supplémenter précocement le déficit en fibrinogène avec un objectif guidé par la valeur de fibrinogène (≥ 2 g.L⁻¹) ou par la thromboélastographie [24-25]. La correction de la coagulopathie par les PFC pouvant être à l'origine d'une morbidité, en particulier respiratoire, a incité certains auteurs à privilégier l'utilisation des concentrés de complexe prothrombinique. Leur intérêt est un apport plus conséquent de facteurs, un volume plus restreint, une disponibilité immédiate et un risque inexistant de TRALI. Si des études expérimentales rapportent des résultats encourageants [26], une telle utilisation hors AMM n'est pas sous-tendue par des résultats cliniques pertinents.

4.2. Les autres thérapeutiques hémostatiques

L'étude CRASH2 rapporte un bénéfice de l'acide tranéxamique chez le polytraumatisé [27]. Des effets bénéfiques sur le syndrome hémorragique ont été rapportés en chirurgie cardiaque, hépatique et orthopédique [28]. Le facteur VII activé recombinant peut constituer une thérapeutique de sauvetage dans les hémorragies réfractaires. Toutefois, des études de tolérance soulignent la recrudescence des accidents thrombotiques coronaires chez les patients âgés et/ou recevant de fortes doses.

4.3. Méthodes interventionnelles

Le concept de « Damage control resuscitation » souligne l'importance de mener rapidement des investigations pour objectiver et traiter l'origine du saignement. Dans ce domaine, la radiologie interventionnelle voire la chirurgie exploratrice ont une place majeure.

5. Conclusion

La TM répond de nos jours à un concept « d'haemostatic control resuscitation » dans lequel la coagulopathie d'origine multifactorielle est prise en considération à sa juste valeur. Les conséquences dans la prise en charge sont une transfusion précoce de produits hémostatiques sous la forme de PFC, de concentrés de plaquettes et fibrinogène. La correction des facteurs aggravants tel que l'acidose, l'hypothermie et l'hypocalcémie est primordiale dans cette stratégie. La place des concentrés de facteurs comme alternative ou en supplément des produits sanguins labiles, malgré des arguments d'utilisation forts, reste à démontrer.

Bibliographie

- [1] Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth* 2012 ; 109 : i39-46
- [2] Beekley AC. Damage control resuscitation : a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008 ; 36(7 suppl) : S267-74
- [3] Riskin DJ, Tsai TC, Hernandez-Bussard T, Purtill M, Maggio PM, Spain DA, Brundage SI. Massive transfusion protocols : the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009 ; 209 : 198-205
- [4] Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding : the paradigm of plasma and platelets-a review of the current literature. *Transfusion* 2010 ; 50 : 701-10
- [5] Murray DJ, Olson J, Strauss P, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 839-45
- [6] Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 205-13
- [7] Fries D et al. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010 ; 105 : 116-21
- [8] Escolar G, Garido M, Mazzara I, Castilo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemichrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988 ; 28 : 406-11
- [9] Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 1990 ; 160 : 515-8
- [10] Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 1402-5
- [11] Vivien B, Langeron O, Morell E, Devillers C, Carli PA, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1946-52
- [12] Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 591-6
- [13] Godier A, Ozier Y, Susen S, pour le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). Le ratio PFC/CGR 1/1 : un phénomène de mode basé sur des preuves ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2011 ; 30 : 421-8
- [14] 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
- [15] Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alacarcon LH, Minei JP, Cuschieri J, et al. An FFP :PRBC transfusion ratio $\geq 1 : 1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008 ; 65 : 986-93
- [16] Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, Dutton R, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 578-84
- [17] Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Mleton SM, George RL, et al. The relationship of blood product ratio to mortality : Survival benefit or survival bias ? *J Trauma* 2009 ; 66 : 358-64
- [18] Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, et al. Damage control hematology : the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008 ; 64 : 1177-83

- [19] Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm : evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007 ; 47 : 593-8
- [20] Kauvar Ds, Sarfati MR, Kraiss LW. Intraoperative blood product resuscitation and mortality in ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vas Surg* 2012 ; 55 : 688-92
- [21] Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, Acher CW, Hoch JR, Tefera G, et al. Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 2010 ; 148 : 955-62
- [22] Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, La Rosa J, Tashkandi A, tesniere A, et al. An observationnal study of the fresh frozen plasma : red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Anlg* 2013 ; 116 : 155-61
- [23] Ouattara A, Brotons C, Calderon J, Doussau A, Puntous M, Perez P, et al. Impact du ratio transfusionnel PFC/CGR sur la mortalité du patient de chirurgie cardiaque bénéficiant d'une transfusion sanguine massive. *Ann Fr Anesth Réanim* 2013 ; 32 : A138
- [24] Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, 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
- [25] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013 ;118 : 40-50
- [26] Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 2009 ;102 : 345-54
- [27] 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
- [28] Manucci PM, Levy M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2301-11