

## Place de la thromboélastographie

Stéphanie Rouillet\*, Emmanuel de Maistre, Brigitte Ickx, Normand Blais, Sophie Susen, David Faraoni, Delphine Garrigue, Fanny Bonhomme, Anne Godier, Dominique Lasne et le GIHP

\*Auteur correspondant : Stéphanie Rouillet

*Service d'Anesthésie réanimation I. Hôpital Pellegrin. CHU Bordeaux*

Tél : 05 56 79 56 79. E-mail : stephanie.rouillet@chu-bordeaux.fr

Aucun conflit d'intérêts.

### Points essentiels

1. Les tests viscoélastiques (TV) TEG<sup>TM</sup> et ROTEM<sup>TM</sup> sont des tests globaux d'hémostase, évaluant la formation du caillot et sa stabilité sur sang total.
2. Dans le traumatisme sévère, les TV peuvent être utilisés pour un diagnostic précoce de la coagulopathie. Ils permettent de prédire l'absence de transfusion de CGR, le recours à la transfusion massive et la mortalité précoce. Les TV sont peu performants pour diagnostiquer l'activation de la fibrinolyse. Des données préliminaires suggèrent que le traitement de la coagulopathie guidé par des algorithmes intégrant les TV peut améliorer le pronostic des patients.
3. Dans le contexte de l'hémorragie du post-partum (HPP), une concentration basse de fibrinogène étant associée à une évolution de l'HPP vers l'hémorragie sévère, il est proposé d'évaluer rapidement la concentration de fibrinogène et les TV peuvent être utilisés.
4. En transplantation hépatique l'utilisation des TV peut être une aide à la diminution de la transfusion de produits sanguins labiles, probablement au prix d'une augmentation de la

transfusion de fibrinogène. Les TV manquent de sensibilité pour le diagnostic de l'hyperfibrinolyse.

5. En chirurgie cardiaque il est proposé d'utiliser les TV en cas d'hémorragie en fin d'intervention et en postopératoire. Ils sont réalisés essentiellement en sortie de CEC, plutôt après la neutralisation de l'héparine, pour guider la stratégie thérapeutique.
6. En pédiatrie les TV semblent intéressants essentiellement en chirurgie cardiaque.
7. La démarche d'acquisition d'un TV ne peut se faire qu'en concertation entre services cliniques utilisateurs et laboratoire de biologie.

### **Principes de la thromboélastographie et appareils commercialisés en France**

La thromboélastographie a été développée il y a près de 70 ans afin d'étudier les propriétés élastiques et visqueuses du sang total en temps réel pendant les différentes phases de la coagulation. La conception originale de la procédure consiste en l'étude de l'hémostase en transformant la formation du caillot et sa lyse en signal graphique. Les graphiques obtenus permettent d'estimer le temps d'initiation de la coagulation, la vitesse de formation du caillot et la stabilité du caillot dans le temps. Contrairement aux tests standards de coagulation (TCA, TQ, temps de thrombine, etc...) qui étudient les facteurs de la coagulation de façon isolée sur plasma pauvre en plaquettes, la thromboélastographie permet l'étude du sang total et intègre les propriétés des plaquettes, des leucocytes et des érythrocytes dans l'étude de l'hémostase dite globale. Un thromboélastographe est composé d'une cuve dans laquelle est déposé le sang à analyser. La cuve oscille autour d'un fil de torsion qui se déplace avec la cuve en rotation en fonction des propriétés visco-élastiques du sang. Alors que le sang non coagulé demeure fluide et ne provoque aucun déplacement du fil de torsion, la coagulation du sang

provoque un mouvement circulaire du fil dont l'amplitude est enregistrée sur un tracé. Un tracé typique de TEG est composé de 3 paramètres importants (Figure 1). La première composante (R, temps de réaction) représente la phase initiale d'activation de la coagulation avant qu'il n'y ait de changement dans les propriétés physiques du sang, c'est-à-dire avant le début de formation d'un caillot. La deuxième composante (K, temps cinétique) estime le temps de formation du caillot dérivé du temps requis pour que le tracé montre une amplitude de 20 mm. L'angle alpha est dérivé de la tangente de la courbe à partir de l'origine sur le point de transition R→K et représente la vitesse de la réaction de coagulation. Finalement, MA (amplitude maximale) exprime le point de déflexion maximale de la courbe et représente l'importance du caillot.

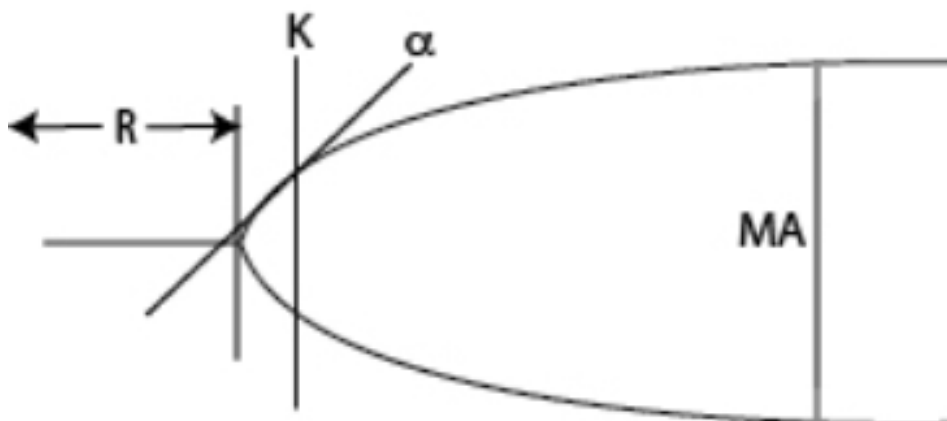


Figure 1. Tracé normal obtenu par un thromboélastographe (TEG<sup>TM</sup>) et paramètres évalués par le tracé. R= temps de réaction, K= temps pour atteindre 20 mm sur le graphique, α= cinétique (pente de la courbe) de formation du caillot, MA=amplitude maximale du tracé. Pour le ROTEM<sup>TM</sup> ces paramètres sont : CT (clotting time), CFT (clot formation time), angle α et MCF (maximum clot firmness)

Deux compagnies ont développé des modèles automatisés commercialement disponibles actuellement : TEG<sup>TM</sup> (Haemonetics, Braintree, MA, USA) et ROTEM<sup>TM</sup> (Werfen, Barcelone, Espagne).

#### LA THROMBOELASTOGRAPHIE : TEG<sup>TM</sup>

Cet appareil possède une cuvette dans laquelle sont pipetés 340  $\mu$ L de sang total. L'analyse s'effectue alors que la cuvette oscille de 4°45' toutes les 5 secondes. Une tige métallique suspendue qui relie la cuvette à un transducteur détectant le mouvement de cette tige débute elle-même un mouvement d'oscillation au fur et à mesure que la force viscoélastique du caillot augmente.

Cet appareil est distribué avec des réactifs permettant diverses analyses :

- a) Le Kaolin TEG intègre les propriétés d'activation de la voie de contact du kaolin afin de provoquer l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation.
- b) Le Kaolin TEG avec héparinase permet d'étudier la voie intrinsèque de la coagulation chez un patient recevant de l'héparine. L'association d'héparinase avec le Kaolin TEG permet d'évaluer la présence d'héparine dans un échantillon.
- c) Le TEG rapide (r-TEG) évalue globalement la coagulation suite à l'ajout de facteur tissulaire (FT) et de kaolin dans un échantillon citraté.
- d) Le TEG fibrinogène permet d'isoler le rôle du fibrinogène dans la force du caillot, de façon indépendante de l'activité des plaquettes. Il s'obtient par une activation de la voie extrinsèque de la coagulation en association avec un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (abciximab).
- e) Le TEG-platelet mapping est prévu pour le monitoring des thérapies antiplaquettaires en bloquant d'abord la formation de thrombine avec de l'héparine, en générant et en stabilisant un caillot de fibrine avec de la reptilase et du FXIIIa et en activant les plaquettes avec de

l'acide arachidonique (évaluation de l'aspirine) ou de l'ADP (évaluation des inhibiteurs de P2Y<sub>12</sub>).

La nouvelle version du TEG<sup>TM</sup> (6S), plus automatisée, utilise un système de cartouches, avec moins de manipulation et la lecture de la formation du caillot par méthode de résonance. L'échantillon sanguin est exposé à une vibration de fréquence fixe. Par illumination LED, un détecteur mesure les mouvements verticaux du caillot sanguin. Les caillots les plus solides ont des fréquences de résonance plus élevées et un tracé TEG de plus grande amplitude.

#### LA THROMBOELASTOMETRIE : ROTEM<sup>TM</sup>

Contrairement aux principes du TEG<sup>TM</sup>, la cuvette du ROTEM<sup>TM</sup> est fixe. 340  $\mu$ L de sang total prélevé sur tube citraté sont déposés dans une cupule. Une tige métallique est immergée dans l'échantillon et effectue un mouvement d'oscillation de 4°75' toutes les 6 secondes. La force viscoélastique du caillot interfère avec le mouvement circulaire de la tige qui est détecté par un lecteur optique captant son mouvement. Les données du lecteur optique sont transformées afin de créer la courbe classique.

Le ROTEM<sup>TM</sup> est aussi vendu avec des réactifs évaluant des paramètres proches de ceux disponibles avec le TEG<sup>TM</sup>. Les réactifs utilisés et la gamme des analyses disponibles sont cependant différents.

- a) Le NATEM, comme le TEG rapide, évalue globalement la coagulation.
- b) L'INTEM, comme le TEG Kaolin, évalue la voie intrinsèque de la coagulation, avec l'acide ellagique comme activateur de la voie contact.
- c) L'EXTEM, spécifique au ROTEM<sup>TM</sup>, utilise l'Innovin (Siemens, Marburg, Allemagne) comme source de facteur tissulaire permettant l'évaluation de la voie extrinsèque de la coagulation.

d) Le FIBTEM isole le rôle du fibrinogène dans la formation du caillot. La cytochalasine D est utilisée dans ce système pour inhiber la fonction plaquettaire. Une variante, le "FIBTEM plus" utilise la cytochalasine D et le tirofiban comme inhibiteurs plaquettaires.

e) L'HEPTEM, tout le Kaolin TEG avec héparinase, inhibe l'effet de l'héparine sur l'INTEM.

f) L'APTEM, spécifique aussi du ROTEM™, évalue par l'addition d'aprotinine l'importance de la fibrinolyse comparativement à l'EXTEM.

Le ROTEM™ sigma, plus automatisé, ne requiert plus de pipetage.

### **Situations où les TV améliorent la prise en charge**

#### TRAUMATISME SÉVÈRE

Plusieurs études cliniques ont montré que les TV permettent de prédire le recours à la transfusion de CGR, la transfusion massive et la mortalité [1].

Concernant la prédiction du recours à la transfusion précoce de CGR avec le ROTEM™, le FIBTEM MCF inférieur à 7 mm est prédictif de la transfusion de CGR [2]. Le R du r-TEG inférieur à 105 secondes est un facteur de risque indépendant de l'absence de transfusion dans les 6 premières heures suivant l'admission [3].

Concernant la prédiction du recours à la transfusion massive ( $\geq 10$  CGR/24h) les seuils de 7 mm pour le FIBTEM MCF et de 4 mm pour le FIBTEM A10 étaient prédictifs d'une transfusion massive [4]. Le R du r-TEG supérieur à 128 secondes était un facteur de risque indépendant de transfusion massive dans les 6 premières heures [3].

Concernant la prédiction de la mortalité, les seuils retenus en EXTEM pour prédire la mortalité à 24h après traumatisme par écrasement étaient CT 91 s, CFT 218 s et MCF 46 mm [2].

Classiquement, les anomalies de l'hémostase constituant la coagulopathie aiguë du traumatisé se caractérisent par un ratio du TQ > 1,2, un fibrinogène <1 ou 1,5 g/L, des plaquettes <100 G/L, un TCA > 60 s et/ou un TP <70 %. Les TV permettent une détection rapide des hypofibrinogénémies, avec une bonne corrélation avec le fibrinogène plasmatique mesuré par la méthode de Clauss. Le FIBTEM A10 à 5 mm a une bonne sensibilité (91 %) et spécificité (85 %) pour détecter une concentration en fibrinogène de moins de 1 g/L [5] et il existe une bonne corrélation entre le TEG fibrinogène et le dosage par la technique de Clauss [6]. Cependant, la corrélation entre la concentration en fibrinogène et les paramètres des TV est modifiée par différents éléments : le choix des solutés de remplissage ; l'hématocrite ; la concentration en facteur XIII et l'administration de concentrés de fibrinogène.

Concernant les plaquettes, l'A15 de l'INTEM < 46 mm a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 83 % pour détecter une thrombopénie inférieure à 50 G/L mais avec une faible valeur prédictive positive de 17 % [5]. Concernant les facteurs de la coagulation, l'A15 de l'EXTEM à 32 mm a une bonne sensibilité (87 %) et spécificité (100 %) pour détecter un ratio du TQ > 1,5 [5].

L'utilisation de protocoles, et surtout la compliance à ces protocoles, améliore le pronostic des patients traumatisés, protocoles de prise en charge globale du traumatisé sévère ou protocoles de transfusion massive. Plusieurs études de cohorte de type « avant-après » ont conclu que l'intégration des TV au sein des protocoles de transfusion massive pourrait améliorer le pronostic des patients ou réduire les besoins transfusionnels. Cependant, la méthodologie de ces études ne permet pas de conclure sur l'intérêt des TV, car elles ont comparé la mise en place d'un protocole intégrant des TV à l'absence de protocole ou à des données historiques ou issues de scores.

Un seul essai randomisé a été mené en traumatologie. Cet essai monocentrique a comparé 2 protocoles de transfusion massive, l'un basé sur le TEG<sup>TM</sup> réalisé au choc, l'autre sur les

tests d'hémostase standards (INR, fibrinogène et numération plaquettaire) pour 111 patients traumatisés sévères [7]. La mortalité à 28 jours était réduite dans le groupe dont la prise en charge était guidée par le TEG<sup>TM</sup> avec une diminution des décès survenant essentiellement dans les 6 premières heures. Les quantités transfusées de CGR, de PFC et de plaquettes étaient comparables dans les 2 groupes à la 6e, 12e et 24e heure. Le groupe traité en fonction des tests standards recevait plus de plaquettes et de PFC précocement, dans les 2 et 4 premières heures respectivement de la prise en charge comparativement au groupe traité en fonction du TEG<sup>TM</sup>. A la 24e heure seule la quantité de fibrinogène (cryoprécipité), était différente, supérieure dans le groupe traité en fonction des tests standards.

## CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'ADULTE

La chirurgie cardiaque est une des situations cliniques où l'apport d'un monitoring par TEG/ROTEM a été le plus étudié car les hémorragies sont une complication majeure de la chirurgie cardiaque, même si leur incidence a diminué au cours des dernières années. Ces tableaux hémorragiques nécessitent souvent l'administration de produits sanguins labiles (CGR, PFC, concentrés plaquettaires) ou stables et/ou une reprise chirurgicale, avec un excès de morbidité et de mortalité.

Les TV pourraient aider dans la prise en charge des patients en fin de procédure. Un tracé anormal peut orienter vers une persistance d'héparine après neutralisation par la protamine, un trouble de coagulation, un déficit en fibrinogène, une dysfonction plaquettaire et/ou une fibrinolyse. Un tracé normal orienterait plutôt vers une cause chirurgicale et ferait discuter une reprise chirurgicale.

L'intérêt des TV ne se discute qu'en cas de complication hémorragique en fin de chirurgie cardiaque. Classiquement les TV sont réalisés après la neutralisation de l'héparine par la protamine. Ils peuvent cependant être effectués en fin de CEC, avec des résultats



interprétables jusqu'à des concentrations d'héparine de 4 voire 6 UI/mL selon les réactifs (présence d'un inhibiteur de l'héparine). Un algorithme décisionnel avec des seuils bien définis est indispensable.

Ce sont surtout la nouvelle revue de la Cochrane et l'étude randomisée multicentrique de Karkouti qui apportent des arguments en faveur des TV en chirurgie cardiaque. La revue Cochrane publiée en 2016 a retenu 17 études dont la majorité en chirurgie cardiaque (96 % des patients), avec une répartition équivalente entre TEG<sup>TM</sup> et ROTEM<sup>TM</sup>, et un test plaquettaire associé dans 5 des études. L'analyse montre une diminution significative de la transfusion de CGR, de PFC et de plaquettes. Les résultats sont en faveur d'un bénéfice des stratégies transfusionnelles guidées par un monitoring TEG<sup>TM</sup>/ROTEM<sup>TM</sup>, mais avec un niveau de preuve faible (hétérogénéité des études, faibles effectifs) [8]. L'étude randomisée de Karkouti (12 centres canadiens, 7402 patients) s'est déroulée en 2 temps : initialement pas de monitoring puis utilisation du ROTEM<sup>TM</sup> avec un algorithme réactualisé pour le FIBTEM A10 (seuil à 8 mm) et du Plateletworks (Helena Laboratories). Une mesure objective des pertes sanguines a été proposée (augmentation de 60 g du poids des éponges hémostatiques par périodes de 5 minutes). L'utilisation du monitoring par le ROTEM<sup>TM</sup> a été associée à une réduction de la transfusion de CGR et de plaquettes, mais pas de plasma ou de concentrés en facteurs. Le monitoring était associé à une réduction significative des hémorragies majeures, mais n'avait pas d'impact sur les complications, la durée d'hospitalisation et la mortalité [9].

## CHIRURGIE CARDIAQUE PÉDIATRIQUE

Le plus grand nombre d'études chez l'enfant concerne la chirurgie cardiaque. Le risque hémorragique chez l'enfant bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC est très élevé, le volume sanguin est plus faible que chez l'adulte et la plupart des nouveau-nés et enfants nécessiteront l'administration de quantités importantes de produits sanguins labiles. Dans ce

contexte, les TV ont été utilisés afin d'essayer de prédire la survenue d'événements hémorragiques, mais aussi d'orienter la stratégie thérapeutique grâce au développement d'algorithmes transfusionnels spécifiques à la population cardiaque pédiatrique [8].

Tant les tests standards que les TV réalisés avant la chirurgie cardiaque n'ont pas permis de prédire la survenue des incidents hémorragiques périopératoire. Cette absence de valeur prédictive s'explique par la complexité et la multitude de facteurs conduisant aux incidents hémorragiques en période périopératoire de chirurgie cardiaque.

Les TV ont cependant montré une excellente corrélation avec les tests standards. Dans ce cadre, plusieurs algorithmes transfusionnels spécifiques à la population cardiaque pédiatrique ont été publiés et peuvent être utilisés et/ou adaptés afin de répondre aux habitudes et pratiques de chaque centre. Seule une étude prospective et randomisée a comparé l'efficacité d'un algorithme transfusionnel utilisant la thromboélastométrie à une approche basée sur des tests standards [10]. Dans cette étude, les auteurs ont randomisé 100 patients entre un groupe basé sur le ROTEM<sup>TM</sup> et un groupe conventionnel. Si l'utilisation du ROTEM<sup>TM</sup> permettait une réduction des besoins transfusionnels postopératoires, elle était associée à une augmentation des transfusions intra-opératoire, conduisant à une absence de différence globale.

### **Limites des TV et données manquantes**

#### **HEMORRAGIE DU POST-PARTUM**

L'hémorragie du post-partum (HPP) reste une des causes principales de morbi-mortalité maternelle, responsable de près de 30 % des morts maternelles directes (environ 150 000 décès annuels dans le monde). Dans la plupart des cas, cette hémorragie provient du site d'insertion placentaire et est favorisée par l'atonie utérine. La présence d'une coagulopathie est observée dans plus de 20 % des accouchements dits compliqués (hémorragie nécessitant la

transfusion de CGR, pathologies d'insertion du placenta, embolie amniotique, mort fœtale in utero...).

Si les algorithmes de prise en charge rapide et progressive incluant la révision utérine, les médicaments utérotoniques, le contrôle local du saignement par radiologie interventionnelle ou chirurgie, sont communément admis, les moyens de monitoring de la coagulation à utiliser et les traitements qui en découlent restent plus débattus.

Dans ce contexte, la recherche précoce d'une coagulopathie permet de prédire l'évolution de l'hémorragie (arrêt du saignement ou évolution vers une hémorragie sévère). Il a été montré que la concentration de fibrinogène au moment du diagnostic d'HPP était prédictive de la sévérité du saignement. Dans une étude sur 128 patientes avec HPP nécessitant l'administration de prostaglandine E2, une concentration de fibrinogène mesurée au laboratoire  $\leq 2$  g/l avait une valeur prédictive de l'HPP sévère de 100 % [11]. Se pose alors la question d'une évaluation rapide de la coagulation et du fibrinogène par les TV. Dans une étude prospective observationnelle sur 37 femmes avec HPP (délivrance vaginale ou par césarienne), le FIBTEM A5, A15 et le MCF étaient fortement corrélés aux concentrations de fibrinogène mesurées au laboratoire ( $r=0,86, 0,84$  et  $0,85$  respectivement) [12]. Ainsi un seuil de FIBTEM A5 à 6 mm et A15 à 8 mm permettrait de détecter les hypofibrinogénémies  $< 2$  g/l avec une excellente sensibilité (100 %), mais une spécificité moindre (respectivement 87 % et 84 %). La valeur prédictive du FIBTEM A5 comme biomarqueur de l'évolution de l'HPP a été confirmée dans une étude prospective incluant 356 femmes avec une HPP entre 1000 et 1500 ml au moment de l'inclusion : le FIBTEM A5  $< 10$  mm était associé à un saignement prolongé dans le temps [13]. Il n'y a pas à notre connaissance d'études publiées ayant étudié l'intérêt des TV pour guider la transfusion de PSL ou de produits hémostatiques comparée à des algorithmes de prise en charge standard.

## FIBRINOLYSE DANS LE TRAUMATISME SÉVÈRE

La coagulopathie induite du traumatisé est multifactorielle et inclut une hyperfibrinolyse, dont l'intensité est variable et impacte le pronostic alors que son diagnostic reste difficile.

Différents paramètres et seuils des TV ont été proposés pour diagnostiquer l'hyperfibrinolyse.

Par exemple avec le ROTEM<sup>TM</sup>, l'index de lyse à 60 min EXTEM LI60 < 85 % conduit à diagnostiquer une hyperfibrinolyse chez 6,9 % des traumatisés sévères et une lyse maximum sur l'EXTEM ML > 15 % conduit à diagnostiquer 5 % d'hyperfibrinolyse dans une série de 288 patients traumatisés [14]. Avec le r-TEG, le seuil de 15 % pour le pourcentage de lyse conduit au diagnostic d'hyperfibrinolyse chez 18 % d'une cohorte de 61 traumatisés nécessitant une transfusion et chez 34 % de ceux nécessitant une transfusion massive [15].

Néanmoins, les TV sont peu sensibles pour diagnostiquer l'activation de la fibrinolyse.

Levrat et al. [16] ont défini l'hyperfibrinolyse par un temps de lyse des euglobulines de moins de 90 minutes et ont évalué les performances du ROTEM<sup>TM</sup> à diagnostiquer l'hyperfibrinolyse dans une série de 23 traumatisés sévères. Dans leur étude le MCF de l'EXTEM  $\leq 18$  mm, le clot lysis index à 30 min (CLI30) < 71 % et une augmentation de plus de 7 % de l'APTEM MCF étaient associés à une hyperfibrinolyse avec une sensibilité de 100, 75 et 80 % respectivement et une spécificité de 100 %.

Les résultats du ROTEM<sup>TM</sup> ont été comparés aux tests analytiques dans une cohorte de 288 patients traumatisés consécutifs n'ayant pas reçu d'acide tranexamique prélevés à l'arrivée au déchoc [14]. L'hyperfibrinolyse diagnostiquée sur le maximum clot lysis (ML) > 15 % n'était présente que chez 5 % des patients tandis que 57 % présentaient des signes d'activation de la fibrinolyse avec un niveau de complexe plasmine-antiplasmine supérieur à deux fois la normale. Le ROTEM<sup>TM</sup> ne détectait la lyse que lorsque les PAP étaient augmentés à 30 fois la normale et que l'antiplasmine était à moins de 75 % de la normale.

## TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

La transplantation hépatique est actuellement considérée comme le seul traitement curatif d'une insuffisance hépatique sévère. Il s'agit la plupart du temps de patients cirrhotiques ou plus rarement de patients souffrant d'une hépatite fulminante. De plus en plus, cette chirurgie est aussi proposée à des patients présentant une néoplasie hépatique. Les receveurs peuvent présenter des troubles de l'hémostase préopératoire plus ou moins marqués auxquels se surajoute la coagulopathie développée lors de la chirurgie. La modification de la production et de la clairance des protéines de la coagulation pendant la période préanhépatique, anhépatique et de reperfusion peut entraîner une hémostase très aléatoire, encore aggravée par l'ischémie du greffon hépatique et du réseau splanchnique [17].

Les patients cirrhotiques présentent des modifications originales et complexes de l'hémostase. Ces anomalies se traduisent par une altération des tests standards (TQ, INR, TCA), faisant conclure à tort à un risque hémorragique. Pourtant ces tests ne permettent pas de prédire le risque de saignement et des thromboses peuvent être observées en présence d'un allongement du TQ. En effet, la génération de thrombine *in vitro* des patients cirrhotiques est comparable à celle d'individus sains lorsque le système de la protéine C est activé par la thrombomoduline. Par ailleurs, ni le TGT, ni les TV ni les tests standards ne permettent d'évaluer l'intégrité de l'endothélium qui doit certainement jouer une part primordiale dans les troubles de l'hémostase.

En transplantation hépatique, seulement une étude prospective et randomisée a comparé la transfusion basée sur le TEG<sup>TM</sup> *versus* les tests standards [18]. Elle a montré une réduction de la transfusion de PFC grâce à l'utilisation du TEG<sup>TM</sup>. Toutefois les seuils transfusionnels ne sont pas clairement définis et validés. Selon les appareils de mesure, la consommation transfusionnelle peut varier, confirmant que les seuils transfusionnels ne sont pas bien déterminés. Dans une étude récente, Tafur et al. [19] ont montré qu'un paramètre dérivé du

ROTEM™, le temps nécessaire à la vitesse maximale de formation de caillot permettrait de différencier les patients cirrhotiques à haut risque de saignement. La bonne prédiction de cette valeur prise avant la transplantation hépatique permettrait un traitement prophylactique, mais ceci est encore à confirmer.

Les études en transplantation hépatique ont montré une bonne corrélation entre l'amplitude à 10 minutes du FIBTEM et la concentration de fibrinogène dosée par la méthode de Clauss, permettant une acquisition rapide d'un résultat avec les TV [20]. Toutefois, en cas de déficit majeur en fibrinogène (< 1 g/L), la corrélation entre le MCF du FIBTEM ou l'amplitude maximale au TEG fibrinogène perd en précision. Chez le patient cirrhotique sévère, un déficit en fibrinogène est associé à des complications hémorragiques alors que la génération de thrombine semble préservée. La substitution de fibrinogène pour atteindre des concentrations normales de plus de 2 g/L est recommandée alors que les autres facteurs semblent procurer une hémostase suffisante si leur taux est supérieur à 30 %.

La fibrinolyse a été décrite comme une cause majeure du saignement non chirurgical au cours de la transplantation hépatique. Elle peut être présente à l'état de base chez le patient cirrhotique sévère ou se développer à cause de l'ischémie du greffon hépatique, mais aussi de l'ischémie du réseau splanchnique. La fibrinolyse est une altération de l'hémostase non observée par les tests standards. Selon l'appareil de mesure (ROTEM™ ou TEG™), mais aussi du réactif utilisé (FIBTEM ou EXTEM), l'incidence de la fibrinolyse peut varier significativement. De plus une étude récente a montré le manque de sensibilité du ROTEM™ dans la détection de l'hyperfibrinolyse [21].

Plusieurs auteurs ont montré l'utilité d'un algorithme transfusionnel dans la prise en charge de la coagulopathie, mais plusieurs questions restent encore sans réponses : quel appareil utiliser, quelle valeur seuil pour déclencher la transfusion, quelles valeurs cibles atteindre pour assurer une hémostase correcte et quels produits transfuser ?

Les TV ont été souvent comparés aux valeurs des tests standards. Les seuils transfusionnels pour les TV proposés sont établis par des courbes de ROC en comparaison avec les seuils des tests standards sans évaluation clinique. Les cibles à atteindre ne sont pas non plus validées et des concentrations seuils plus élevées ont été acceptées pour le fibrinogène sans preuve d'efficacité.

## CHIRURGIE PÉDIATRIQUE NON CARDIAQUE

Une seule étude ancienne a été publiée en transplantation hépatique pédiatrique. Il s'agit d'une étude descriptive des tracés du TEG<sup>TM</sup> observés durant les différentes phases de la transplantation hépatique qui met en évidence des tracés similaires à ceux décrits chez l'adulte [22]. La thromboélastographie pourrait être utile pour suivre la coagulopathie et guider la transfusion dans la transplantation hépatique pédiatrique mais des études sont indispensables. Quelques études rétrospectives ont été publiées chez les enfants polytraumatisés. La plus grosse étude est une étude sur 4 ans concernant 819 patients qui montre une relation à l'admission entre l'indice de fibrinolyse du r-TEG, le LI30 et la mortalité [23]. Le TEG<sup>TM</sup> permettrait de repérer rapidement les enfants devant bénéficier d'un traitement antifibrinolytique.

L'essentiel des publications concernant l'utilisation de la thromboélastographie au cours des chirurgies pour craniosténose provient de la même équipe [24]. Les résultats de ces études toutes rétrospectives, avec de faibles effectifs (9 à 47 enfants) suggèrent que le ROTEM<sup>TM</sup> est utile pour dépister des troubles de polymérisation de la fibrine alors que le dosage du fibrinogène n'est pas informatif, que le seuil transfusionnel du MCF FIBTEM doit être augmenté, ce qui permet de diminuer la transfusion de PFC et que cette attitude n'entraîne pas de surcoût. A noter que l'algorithme transfusionnel intègre une administration de FXIII en

fonction des résultats de dosage réalisés au laboratoire (temps de réponse 45 minutes) avec un seuil pour transfuser du FXIII fixé à 30 % voire 60 % en cas de saignement massif.

### **Où positionner l'appareil : au bloc ou au laboratoire ?**

Un des intérêts des TV est la rapidité d'obtention des premiers résultats permettant de prendre une décision thérapeutique. Cependant, la mise en place de procédures d'urgence, en raccourcissant certaines étapes de l'analyse biologique et en centrifugeant plus rapidement, permet de rendre les résultats de 4 tests utiles en contexte périopératoire, l'hématocrite, la numération plaquettaire, le TQ et le fibrinogène, en  $14 \pm 3$  minutes [25]. Les TV permettent des résultats plus rapides : 5 minutes sont nécessaires aux premiers résultats (temps de coagulation : r ou CT, k ou CFT), une quinzaine de minutes pour la fermeté du caillot et l'angle alpha et 30 minutes pour les premiers paramètres de lyse [3]. Les délais sont comparables pour les deux techniques de TV. L'utilisation des TV délocalisés permet aussi de réduire les délais en supprimant les temps d'acheminements des tubes de prélèvement au laboratoire.

Dans la plupart des études ou revues sur les TV, le temps nécessaire à l'obtention des résultats des tests standards est présenté comme un facteur limitant leur utilisation pour la prise en charge de l'hémorragie en périopératoire, à l'inverse des TV permettant d'obtenir des informations pertinentes utiles pour la prise en charge des patients en moins de 5 à 10 minutes. Cet argument largement utilisé milite pour un positionnement des appareils à proximité du patient. Dans la plupart des études suggérant un avantage des TV pour la gestion de l'hémorragie périopératoire, les analyseurs étaient positionnés au bloc opératoire. Dans ce cas les analyseurs sont utilisés par le personnel soignant (anesthésistes, IADE, perfusionnistes) sous la responsabilité du laboratoire selon la réglementation en vigueur encadrant la biologie délocalisée. L'application de cette réglementation peut s'avérer lourde pour les équipes cliniques et le laboratoire, impliquant de nouvelles activités et responsabilités



de part et d'autre à moyens constants. Des procédures, définissant précisément le rôle de chacun doivent être mises en place pour le passage et l'analyse des contrôles de qualité ainsi que pour la conduite à tenir en cas d'un contrôle échoué, mais aussi pour la gestion des stocks et le suivi des maintenances. Des procédures dégradées doivent également être prévues en cas de panne d'un analyseur. Une formation aux phases pré-analytique et analytique ainsi qu'à l'interprétation du résultat suivie d'une habilitation du personnel soignant par le biologiste doivent être organisée avec un suivi régulier du maintien des compétences. Ce maintien des compétences peut être problématique dans certains contextes où les complications hémorragiques sont peu fréquentes (par exemple les HPP) et où l'utilisation des TV par une personne habilitée sera trop peu fréquente pour être correctement réalisée. Ceci est un problème majeur étant donné le manque de standardisation des seuls analyseurs disponibles jusqu'à très récemment rendant leur utilisation par du personnel non dédié difficile à maîtriser. Des opérations de pipetage délicates sont nécessaires avec les 2 types d'analyseurs. La commercialisation récente d'appareils automatisés, sans pipette et avec des cartouches est une réponse à ces difficultés.

Ceci a conduit de nombreux centres à positionner ces tests au laboratoire central. Dans ce cas, la réalisation par du personnel de laboratoire sécurise l'étape analytique, mais des circuits spécifiquement dédiés doivent être créés pour limiter au maximum le délai de mise à disposition des résultats. Le transport des prélèvements par pneumatique permet de réduire le délai l'acheminement, mais risque d'interférer sur la qualité préanalytique du prélèvement. Chaque système de transport doit être validé localement (recommandations du GEHT d'octobre 2015). Un technicien doit être instantanément disponible 24h/24 pour assurer une prise en charge immédiate du prélèvement. Les procédures d'enregistrement rapide garantissant une bonne traçabilité du prélèvement doivent être clairement définies. Dès le début de la phase analytique, les tracés du TEG<sup>TM</sup>/ROTEM<sup>TM</sup> peuvent être visibles en temps

réel grâce à des écrans déportés dans les blocs opératoires, sous réserve d'avoir formé et habilité à l'interprétation tout personnel susceptible d'utiliser le résultat à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. La procédure de validation biologique du résultat *a posteriori* doit également être clairement définie comme pour la biologie délocalisée. Ce positionnement des analyseurs de TV au laboratoire présente aussi l'avantage économique de pouvoir mutualiser un appareil pour plusieurs unités des soins qui seraient géographiquement éloignées les unes des autres.

En France, les appareils se répartissent à parties égales entre le bloc opératoire et le laboratoire d'hémostase. Le choix doit être fait en fonction des organisations et des moyens mis à disposition localement en tenant compte de la réglementation rappelée ci-dessus.

A ces réflexions s'ajoute la mise à disposition récente de deux analyseurs entièrement automatisés, le TEG® 6S et le ROTEM® sigma, qui ne requièrent plus d'opération de pipetage, la manipulation est beaucoup plus simple avec du consommable sous forme de cartouches prêtes à l'emploi, davantage adaptées à la biologie délocalisée. Toutefois ces appareils ne dispenseront pas des formations et habilitations du personnel car la phase pré-analytique (qualité du prélèvement) reste critique de même qu'une interprétation correcte des différentes variables des TV. De plus, peu d'études sont pour l'instant disponibles avec ces nouvelles générations d'analyseurs et les valeurs de référence et les seuils définis dans les algorithmes transfusionnels vont devoir être vérifiés.

## **Références**

[1] Veigas PV, Callum J, Rizoli S, et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and

guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 114.

[2] Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the “Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study.” *Br J Anaesth* 2011; 107: 378–87.

[3] Cotton BA, Faz G, Hatch QM, et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011; 71: 407-14.

[4] Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011; 15: R265.

[5] Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 289–95.

[6] Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock* 2013; 39: 45–9.

[7] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 2016; 263: 1051–9.

[8] Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD007871.

[9] Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2016; 134: 1152–62.

- [10] Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 91–102.
- [11] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266–73.
- [12] Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 1097–102.
- [13] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124: 1727–36.
- [14] Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 307–14.
- [15] Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, et al. Primary Fibrinolysis Is Integral in the Pathogenesis of the Acute Coagulopathy of Trauma. *Ann Surg* 2010; 128: 22–33.
- [16] Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008; 100: 792–7.
- [17] Ozier Y, Steib A, Ickx B, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 208–18.
- [18] Wang S-C, Lin H-T, Chang K-Y, et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transpl* 2012; 18 : 1253–7.

- [19] Tafur LA, Taura P, Blasi A, et al. Rotation thromboelastometry velocity curve predicts blood loss during liver transplantation. *Br J Anaesth* 2016; 117: 741–8.
- [20] Roullet S, Pillot J, Freyburger G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010; 104: 422–8.
- [21] Roullet S, Freyburger G, Cruc M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015; 21: 169–79.
- [22] Kang Y, Borland LM, Picone J, Martin LK. Intraoperative coagulation changes in children undergoing liver transplantation. *Anesthesiology* 1989; 71: 44–7.
- [23] Liras IN, Cotton BA, Cardenas JC, et al. Prevalence and impact of admission hyperfibrinolysis in severely injured pediatric trauma patients. *Surgery* 2015; 158: 812–8.
- [24] Haas T, Goobie S, Spielmann N, et al. Improvements in patient blood management for pediatric craniostomosis surgery using a ROTEM® -assisted strategy - feasibility and costs. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 774–80.
- [25] Chandler WL, Ferrell C, Trimble S, et al. Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion (Paris)* 2010; 50: 2547–52.