

Les ratios plasma frais congelé (PFC) : concentré de globules rouges (CGR)

Florian Roquet, Romain Pirracchio

Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Université Paris Descartes, Paris

Auteur correspondant : Pr Romain Pirracchio

Email : romain.pirracchio@aphp.fr

Aucun conflit d'intérêt.

Points Essentiels

- L'hémorragie est la cause prédominante de mortalité évitable chez le patient traumatisé.
- La population de patients traumatisés est caractérisée par son hétérogénéité et la diversité des lésions rencontrées.
- Le principe du *damage control* est le point pivot de la prise en charge chirurgicale initiale. La réanimation hémostatique centrée sur la prise en charge de la coagulopathie du traumatisé en est le pendant médical.
- Le ratio PFC : CGR est un élément majeur de cette prise en charge visant à corriger précocement la perte ou la consommation des facteurs de coagulation.
- De nombreuses études observationnelles suggèrent un effet favorable sur la mortalité d'un ratio PFC : CGR s'approchant du sang entier reconstitué (1 PFC : 1 CGR).
- Un unique essai randomisé contrôlé (PROPPR) n'a pu conclure à la supériorité d'un ratio 1 PFC : 1 CGR : 1 CUP sur 1 PFC : 2CGR : 1 CUP.
- Le ratio transfusionnel optimal demeure à ce jour inconnu.
- La difficulté à conclure dans ce contexte ouvre la porte à aux méthodologies statistiques modernes qui permettraient de tenir compte de l'hétérogénéité et de l'évolutivité des patients traumatisés présentant une hémorragie, et parvenir à l'inférence causale sur des données observationnelles.

1.Introduction

1.1 Épidémiologie

Le polytraumatisme est, dans le monde entier, une cause majeure de mortalité du jeune adulte. Au décours d'un traumatisme grave, les principales causes de mortalité précoce sont les lésions cérébrales (environ 40% des décès) et le choc hémorragique. L'hémorragie est à l'origine de 30 à 40% de la mortalité dans le traumatisme grave [1] et elle est la cause prédominante de décès évitables chez les patients traumatisés arrivés vivant à l'hôpital [2,3]. Les lésions cérébrales peuvent par ailleurs être aggravées par un état de choc hémorragique initial. La prise en charge de l'hémorragie aiguë et des troubles de coagulations associés est un enjeu thérapeutique majeur en cas de traumatisme grave. Son optimisation constitue donc un enjeu de santé publique de premier plan.

1.2 Chronologie de la prise en charge

Ceci passe par une optimisation à toutes les étapes de la prise en charge : *phase préhospitalière* avec contrôle du saignement par moyens mécaniques, administration précoce d'acide tranexamique (TXA) et orientation immédiate vers une centre expert en traumatologie afin de bénéficier de l'ensemble du plateau technique nécessaire à une prise en charge immédiate et adaptée ; *accueil hospitalier* avec systématisation du bilan, mise en œuvre du damage control chirurgical ou radiologique et dans le même temps de la réanimation hémostatique. Cette réanimation hémostatique joue un rôle majeur, dans pour permettre le contrôle des sources hémorragique que pour limiter l'impact systémique de l'agression et éviter l'enclenchement du cercle vicieux de la défaillance multiviscérale.

1.3 Réanimation hémostatique : *damage control* médical

La réanimation hémostatique repose sur 3 principes majeurs : i) choix des bons objectifs de pression artérielle avant le contrôle de la source hémorragique, avec, pour objectif de maintenir une pression de perfusion minimale des organes vitaux tout en évitant de majorer le saignement actif ; ii) prévenir et/ou contrôler les facteurs favorisant la coagulopathie, notamment grâce au réchauffement, au contrôle de la calcémie ionisée, du pH sanguin et à l'administration de TXA ; iii) en utilisant une stratégie optimale de transfusion de produits dérivés du sang. Parmi les éléments déterminants de cette stratégie optimale de transfusion de produits dérivés du sang, les points les plus débattus sont : i) les objectifs en termes de fibrinogénémie et la place de l'administration précoce de fibrinogène ; ii) le seuil de transfusion plaquettaire et iii) le ratio transfusionnel entre plasma et culots globulaires.

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à faire un état des lieux sur ce dernier point et à établir une proposition de recommandations.

2. Rationnel physiopathologique

2.1 Problème posé au clinicien

L'hémorragie secondaire à un traumatisme peut se compliquer d'un décès précoce par exsanguination en cas de saignement non contrôlé, ou d'une morbi-mortalité secondaire associant hypoperfusion, coagulopathie et défaillance d'organes [4]. L'approche dominante dans la prise en charge transfusionnelle du traumatisé grave est celle guidée par la compensation des déficits hématologiques basée sur les résultats de laboratoire. Or la situation rapidement évolutive de ce contexte ne permet pas une réelle adéquation entre l'instantanéité clinico- biologique et les résultats qui parviennent aux cliniciens. Si le contexte

de l'hémorragie post-traumatique a permis l'élaboration de stratégies chirurgicales de *damage control* visant à contrôler rapidement la source des saignements, elle nécessite la mise en œuvre d'une réanimation hémostatique adéquat.

2.2 La coagulopathie du traumatisé

La coagulopathie accompagnant le traumatisme sévère est ainsi décrite dès le début des années 1960 [5]. Les données disponibles sur la coagulopathie induite par le traumatisme (*Trauma-induced coagulopathy*) permettent aujourd'hui d'y distinguer deux phases.

2.2.1 Coagulopathie induite par le traumatisme

Une coagulopathie induite par le traumatisme (*acute traumatic coagulopathy*) dont la nature physiopathologique reste débattue et qui intervient dans les minutes faisant immédiatement suite au traumatisme [6]. Cette coagulopathie aiguë du traumatisé, indépendante de tout facteur iatrogène, est souvent qualifiée d'endogène. Cette manifestation primaire comprend notamment une part inflammatoire menant à l'activation de la coagulation et de l'endothélium, une part hémorragique avec hypoperfusion tissulaire conduisant notamment à l'acidose et enfin une part liée à la consommation ou la perte des facteurs et à l'activation de la fibrinolyse [7].

On évoque une origine multifactorielle principalement liée à des lésions microvasculaires et tissulaires. Les deux théories dominantes sont une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [8] avec fibrinolyse prédominante ou une coagulopathie aiguë post-choc traumatique (*acute coagulopathy of trauma shock - ACoTS*) [9,10] médiée par une activation excessive de la protéine C. Ces deux théories physiopathologiques ne sont peut-être pas exclusives et

pourraient être, chacune, un versant de l'autre. La manifestation biologique de cette coagulopathie précoce est de mauvais pronostic et signe la gravité extrême du traumatisme [9].

2.2.2 Coagulopathie induite par la réanimation

Une coagulopathie secondaire exogène associée à la réanimation du traumatisé est largement décrite. Elle comprend principalement trois mécanismes, dilution des facteurs de coagulation, hypothermie, acidose métabolique, qui sont qualifiés de triade létale [11]. Associée à l'hypoxie, l'acidose et l'hypothermie favorisent l'entretien du saignement en détériorant les fonctions plaquettaires et inhibant les protéases de la coagulation. Dans ce contexte, la fibrinolyse est accrue [12]. La dilution des facteurs débute instantanément par une auto dilution visant à compenser les pertes de sang entier par un transfert des fluides interstitiels vers l'intravasculaire. La dilution est entretenue par l'administration par le réanimateur des solutés autres que ceux contenant des facteurs de coagulation, y compris les CGR [13,14].

Quoiqu'il en soit, la coagulopathie induite par le traumatisme demeure à ce jour une entité dynamique. Elle a par ailleurs permis d'attirer l'attention des cliniciens sur le pendant médical de la chirurgie de damage-control. Bien que d'une efficacité discutée [15,16], la mise en œuvre d'une réanimation hémostatique a ainsi mis en évidence la nécessité de s'interroger sur le ratio PFC/CGR. La prise en charge transfusionnelle adéquate visant à rétablir une perfusion tissulaire, un transport en oxygène ainsi qu'une coagulation efficace, constitue donc l'élément fondamental de la prise en charge des traumatismes graves.

2.4 Émergence du questionnement sur la pratique transfusionnelle chez le traumatisé

Depuis l'introduction de la plasmaphérèse dans les années 1960, afin de séparer les composants du sang et d'optimiser leur utilisation, la transfusion de sang entier n'a fait que décroître et ne persiste finalement que dans le domaine de la médecine militaire [17,18]. Or, c'est en partie cette évolution des pratiques qui a permis de reconsidérer l'intérêt de définir un ratio PFC / CGR.

3. Données cliniques

3.1 Début empirique

Dès 1993, des recommandations de prise en charge privilégiant des stratégies conformes au concept du « damage control », consistant en un contrôle de l'hémorragie ainsi qu'une administration rapide de produits sanguins et une optimisation du volume circulant apparaissent [19,20]. Cette prise en charge implique de mettre en place dans les établissements un protocole de transfusion massive dont la définition traditionnelle est rétrospective (≥ 10 culots de globules rouges (CGR) au cours des 24 premières heures) [21,22]. Ainsi, aux États-Unis au début des années 2000, 10-15% des CGR étaient utilisés dans la prise en charge des patients traumatisés [23]. La prise en charge des états hémorragiques post-traumatiques mobilise ainsi une part majeure des ressources en produits du sang labiles. Environ 3% des patients traumatisés civils reçoivent ≥ 10 CGR au cours des premières 24h de prise en charge avec une mortalité de l'ordre de 40% [23]. Dans le contexte d'un regain d'intérêt pour la compréhension de la coagulopathie du traumatisé [9], il est envisagé d'accroître le ratio PFC : CGR en particulier chez les patients subissant une transfusion massive. L'idée sous-jacente était de corriger la perte et la consommation des

facteurs de coagulation [24]. Cela est formalisé dès 2005 dans un symposium de l'armée américaine qui recommande empiriquement un ratio de 1 : 1 dans la transfusion massive du patient traumatisé sévère [24]. Puis en 2006 dans un éditorial réalisé par des médecins militaires américains [25], il a été suggéré que l'administration plus précoce des PFC et dans des proportions comparables aux CGR pourrait limiter et prévenir le développement de la coagulopathie et améliorer la survie.

Le ratio optimal CGR / PFC a dès lors fait l'objet de nombreuses études et reste à ce jour incertain. Les données à notre disposition reposent pour l'essentiel sur de nombreuses études de cohortes rétrospectives et un essai randomisé contrôlé.

3.2 Données issues de la médecine militaire

Ce sont les données issues des hôpitaux militaires de campagne états-uniens qui sont les premières publiées. Globalement toutes les études militaires américaines sont issues d'un même registre, le *Joint Theater Trauma Registry (JTTR)* créé en 2003. La population de ces études se caractérise par un fort taux de plaies pénétrantes et globalement par une certaine homogénéité.

3.2.1 Première étude militaire publiée

Borgman et coll. [26] en 2007 publient les résultats d'une cohorte rétrospective de 246 patients ayant chacun reçu une transfusion massive entre 2003 et 2005 (définie par 10 CGR ou plus au cours de premières 24h). Trois groupes de ratio médians sont établis 1 PFC : 8 CGR (n = 31), 1 PFC : 2.5 CGR (n = 53), 1 PFC : 1.4 CGR (n = 162). Une partie des produits

sanguins administrés le sont sous forme de sang entier frais (considéré comme un ratio 1 CGR : 1 PFC : 1 CUP). Les patients sont jeunes (âge médian 24 ans) et souffrent très majoritairement de plaies pénétrantes (94 %) ou de « blast » à la suite d'une explosion. Les taux de mortalité respectifs sont 65%, 34 et 19%. C'est la première fois qu'est mis en évidence une différence potentielle de mortalité entre différents ratios transfusionnels PFC : CGR.

3.2.2 Autres études militaires

D'autres études publiées par des militaires américains suivent : Perkins et al. en 2009 [27], Simmons et al. en 2011 [28] ou Hardin et al. 2014 [29]. Ces auteurs concluent, chacun sur leurs données respectives, au bénéfice d'un ratio transfusionnel élevé. Toutefois, ni Perkins qui s'intéressait en premier lieu au ratio CUP : CGR, Hardin ou Simmons n'étudient le même ratio (Hardin étudie le seuil 1 : 1.5 alors que Simmons regarde le ratio avant/après l'introduction d'un protocole de transfusion massive). De plus, l'apport global de ces études est difficilement extrapolable aux hôpitaux civils du fait de la spécificité de la population et des traumatismes étudiés.

3.3 Données issues de la médecine civile

Les données civiles sont essentiellement issues des données d'hôpitaux universitaires nord-américains avec un fort taux de lésions pénétrantes. Certaines bases sont d'ailleurs utilisées de manière redondante. On observe aussi un nombre notable de publications issues de bases de données européennes.

3.3.1 Premières études civiles publiées : le tournant de 2008

Duchesne et coll. publient la première étude civile observationnelle rétrospective [30]. Elle porte sur 731 patients admis entre 2002 et 2006 ayant reçu au moins un CGR (*cut-off* PFC 1 : CGR 2) et s'intéresse à ceux ayant reçu une transfusion massive définie par recevoir strictement plus de 10 CGR (n=135) ou en recevoir 10 ou moins (n=626) au cours des premières 24 heures. Bien que largement en faveur du ratio élevé, la mortalité n'est significativement différente que dans le groupe ayant reçu une transfusion massive (respectivement : 26% vs. 87.5% et 21.2% vs. 11.8%). On retrouve dans cette étude la caractéristique majeure nord-américaine avec un taux de plaies pénétrantes de près de 70%. Par la suite, une étude civile observationnelle rétrospective avec ajustement sur les facteurs de confusion est publiée [31]. Elle porte sur 133 patients ayant reçu strictement plus que 10 CGR au cours des 6 premières heures et ne met pas en évidence de bénéfice en termes de survie pour un ratio PFC : CGR plus élevé. Enfin, l'étude la plus importante est celle de Holcomb et coll. [32]. Il s'agit d'une étude civile multicentrique, observationnelle et rétrospective de 466 patients ayant subi une transfusion massive (≥ 10 CGR /24h). Elle compare la mortalité à 30 jours entre les patients ayant reçu un ratio < 1 PFC : 2 CGR et entre ceux ayant reçu un ratio ≥ 1 PFC : 2 CGR en utilisant un modèle de régression logistique multivarié. Cette étude retrouve un bénéfice d'un ratio PFC : CGR. Ces premières études civiles délivrent alors des résultats cohérents et sont rejoints par plus d'une dizaine d'autres études observationnelles jusqu'à fin 2009.

3.3.2 Hétérogénéité de la population

Définition de la population transfusée

Par la suite, la multitude d'études civiles publiées s'intéressent au sujet en l'abordant avec des paramètres différents. Elles font varier la population cible en modulant le critère d'entrée des patients traumatisés dans l'étude. On y retrouve une définition classique de la transfusion massive (soit ≥ 10 CGR/24h) voir ≥ 1 CGR à la prise en charge initiale [33], ≥ 4 CGR/24h [34] ou ≥ 5 CGR /4h [35]. Les buts avoués étant de confirmer le bénéfice d'un ratio élevé aux patients traumatisés hémorragiques qui ne seront pas amené à recevoir une transfusion massive selon le critère stricte de ≥ 10 CGR/24h et de ne pas écarter les patients décédés avant d'avoir pu recevoir ces dix CGR sur les premières 24 heures. L'objectif est de ne pas perdre une information précieuse chez ceux en ayant reçu moins.

Seuil du ratio PFC : CGR bas - élevé

Le seuil thérapeutique du ratio transfusionnel étudié est également variable. On observe des seuils compris entre 1 PFC : 1 CGR [36], 2 PFC : 3 CGR [37], 1 PFC : 2 CGR [38] ou parfois plus arbitraires 17 PFC : 20 CGR [33]. La définition temporelle du calcul du ratio varie également d'une étude à l'autre avec un calcul sur quatre [35], six [31], douze [39] ou 24 heures [30] cherchant à mettre en évidence le bénéfice d'un ratio élevé précoce visant à stopper le phénomène de la coagulopathie post-traumatique.

Hétérogénéité lésionnelle

Enfin, l'hétérogénéité de la nature des traumatismes et des mécanismes lésionnels ont conduit certains auteurs à s'intéresser à des sous-populations particulières. Une étude s'intéresse exclusivement aux traumatismes fermés et retrouvent un bénéfice d'un ratio ≥ 1 PFC : 1.5 CGR en termes de survie à 24 heures [40]. D'autres auteurs mettent en évidence sur des

données rétrospectives que le bénéfice d'un ratio élevé persiste avec ou sans lésions cérébrales associées [41]. Enfin, des données sur des patients transfusés avec un traumatisme crânien isolé montrent le bénéfice d'un ratio élevé $\geq 1 : 1$ [42].

3.4 Facteurs limitants pour conclure

3.4.1 Études non-favorables

Si la plupart de ces études s'accordent à prêter un bénéfice au ratio PFC : CGR élevé, certaines sont discordantes, notamment Scalea et coll. dès 2008 [43]. Après analyse chez des patients civils, les auteurs ne retrouvent pas le ratio PFC : CGR comme facteur prédictif de la mortalité chez ceux ayant reçu une transfusion massive ($n = 81$), ni chez ceux ayant reçu à la fois des PFC et des CGR ($n = 250$). Certains auteurs n'observent pas de bénéfice en termes de survie bien qu'ils observent une réduction de la coagulopathie [31]. D'autres auteurs ne retrouvent pas d'effet protecteur après une analyse temps-dépendante d'un ratio < 0.85 ou > 0.85 (17 PFC : 20 CGR) chez 741 patients d'une base de données suédoise [33]. Enfin une étude japonaise à petit effectif ($n = 21$) ne montre pas d'effet significativement favorable pour un ratio PFC : CGR élevé [44].

3.4.2 Problème du biais de survie

En outre, les études favorables à un ratio élevé de PFC : CGR sont discutées en raison d'un possible biais de survie [45,46]. Le biais de survie est le biais résultant du fait que les patients survivants suffisamment longtemps pourront recevoir plus de PFC alors que les patients décédés précocement ne les recevront pas. Ce biais peut s'expliquer par le délai entre la

réception des CGR et des PFC correspondant au temps de décongélation des PFC. Pour échapper à ce biais, certains auteurs exclus les patients décédés au cours de la première demi-heure de prise en charge à l'accueil hospitalier [32] ou mettent en œuvre des modèles statistiques plus complexes [33].

3.5 Revues systématiques et méta-analyses

Récemment, deux méta-analyses ont conclu au bénéfice d'un ratio élevé (en particulier 1 PFC : 1.5 CGR) [47,48]. Néanmoins, un essai randomisé contrôlé était devenu indispensable.

4. Essai randomisé : PROPPR

Afin de combler ce manque de preuves robustes, un premier essai prospectif multicentrique randomisé contrôlé (PROPPR) est mené aux Etats-Unis [49]. PROPPR avait pour objectif de comparer la mortalité des patients traumatisés graves en fonction de leur allocation à deux ratios transfusionnels (1 CUP : 1 PFC : 1 CGR ou 1 CUP : 1 PFC : 2 CGR). Cet essai dont les résultats ont été publiés en février 2015, n'a pas permis de mettre en évidence de différence de mortalité à 24 heures ou 30 jours chez les 701 patients traumatisés graves inclus dans l'étude.

Cette étude présente néanmoins un certain nombre de limites. Premièrement, dans les 2 groupes, le ratio fixé par la randomisation était relativement éloigné du ratio finalement reçu par les patients, de telle sorte qu'il est difficile d'attribuer les résultats observés aux traitements alloués par la randomisation. Deuxièmement, les ratios transfusionnels sont largement évolutifs au cours du temps. Ceci complique de nouveau l'interprétation de l'impact d'un ratio fixe sur la mortalité. Troisièmement, la population incluse dans l'essai (et

donc celle concernée par les résultats) n'est pas nécessairement représentative de la population générale des traumatisés graves : seulement 680 patients randomisés sur 11185 évalués, biais de survie (les patients les plus graves n'ont pas le temps d'être exposés au ratio transfusionnel prévus dans l'étude, etc.).

Il faut remarquer que l'étude rapporte néanmoins un bénéfice en termes d'hémostase anatomique dans le groupe ratio élevé. On note également dans le groupe ratio élevé un nombre significativement inférieur de patients décédés par exsanguination au cours des 24 premières heures.

5. Avenir : Personnalisation et ratio dynamique

5.1 Difficulté à mettre en œuvre des RCT dans ce contexte

En plus des préoccupations éthiques et réglementaires, la mise en œuvre d'essais thérapeutiques est de plus en plus complexe et coûteuse. Dans le contexte du traumatisme et plus généralement chez les patients de réanimation, la capacité des essais contrôlés randomisés à capturer l'effet réel du traitement a été remise en question. Ceci est d'autant plus vrai quand cet effet est ténu [50–52].

Les patients de réanimation sont caractérisés par une hétérogénéité substantielle. Ces patients sont généralement admis dans les unités de soins intensifs pour des syndromes plutôt que pour des maladies spécifiques. C'est le cas du sepsis, un syndrome qui englobe de nombreuses pathologies différentes [53,54]. Les soins administrés sont complexes, multiples, multimodaux, évolutifs, ajoutant ainsi une complexité exponentielle à l'hétérogénéité du patient.

Le constat est identique chez les patients traumatisés sévères présentant un état hémorragique. Leur prise en charge est marquée par une évolution rapide de l'état clinique conduisant à changer ou adapter constamment les thérapeutiques. Dans ce contexte, il apparaît difficile de pouvoir capturer l'effet d'un traitement si complexe et évolutif que le ratio transfusionnel au moyen d'un essai clinique randomisé contrôlé.

Il est probable que le ratio transfusionnel PFC : CGR ne peut être considéré comme fixe mais doit pouvoir être évolutif dans le temps. En effet, à la différence des essais randomisés (tel que l'essai PROPPR), il faut modéliser la prise en charge thérapeutique en situation réelle. Le ratio transfusionnel doit être considéré comme un régime thérapeutique dynamique, dont l'évolution au cours du temps est modélisable en fonction des caractéristiques des patients, elles-mêmes évolutives dans le temps [55,56].

Les choix thérapeutiques sont par ailleurs fortement liés à la pratique clinique individuelle du réanimateur. Par conséquent, dans ce contexte, les chercheurs doivent rechercher l'équilibre approprié entre un essai d'efficacité et un essai d'efficience. D'une part, les essais d'efficacité thérapeutique nécessitent une certaine standardisation des soins car ils abordent la question de l'effet du traitement dans des conditions optimales. D'autre part, les essais d'efficience thérapeutique permettent une autonomie dans la décision thérapeutique des médecins. Ils s'intéressent principalement à savoir si la thérapie est plus bénéfique que nuisible dans des conditions cliniques habituelles. L'inclusion dans un essai randomisé contrôlé, qui cherche à répondre à la question d'efficacité thérapeutique, est ainsi une distorsion de la pratique habituelle. Cette limitation est souvent décrite comme étant un manque de validité externe. L'essai clinique randomisé ne semble pas pouvoir répondre à la question d'efficience thérapeutique dans le contexte précis du ratio PFC : CGR administré au patient.

5.2 Intérêt d'utiliser des données observationnelles

Dans cette situation spécifique, l'équilibre approprié pourrait être en faveur d'études observationnelles bien menées, analysées avec des méthodologies statistiques avancées et optimales. En utilisant des données observationnelles, il est possible de prendre en compte l'hétérogénéité du patient et des schémas de traitement complexes. Par conséquent, la réanimation et en particulier la définition du ratio PFC : CGR idéal chez le patient traumatisé hémorragique sont un domaine de la médecine qui pourrait abondamment bénéficier des méthodes d'inférence causale.

Ces méthodes permettraient de déterminer un ratio dynamique optimal basé sur les paramètres basaux et longitudinaux d'un patient. Il s'agit ni plus ni moins que de personnaliser en temps réel un traitement complexe en se basant sur les caractéristiques, les paramètres clinico-biologique, les traitements de réanimation du patient admis mais aussi sur leurs évolutions.

6. Conclusion

À ce jour en France, il existe au moins trois recommandations formalisées sur lesquelles le clinicien peut se baser. Dans une actualisation des indications du plasma thérapeutique au cours du choc hémorragique ou d'une situation à risque de transfusion massive de juin 2012, l'ANSM suggérait de transfuser avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 et de débiter la transfusion de plasma au plus vite, idéalement en même temps que celle des CGR puis de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce. Ces éléments de prise en charge sont repris dans les recommandations formalisées d'experts de la SFAR 2015 avec un grade 1+ [57]. Enfin, la quatrième édition des recommandations européennes publiées en 2016 sur

la prise en charge d'un saignement majeur et de la coagulopathie faisant suite à un traumatisme formalisent un ratio minimum de 1 PFC pour 2 CGR avec un grade 1B [58].

La qualité modérée des données, le manque de force des preuves issues des études observationnelles et l'absence de résultats significatifs de l'essai PROPPR ne peut pas établir avec certitude le bénéfice pour tous les patients d'un ratio transfusionnel PFC : CGR élevé. Toutefois, il semble nécessaire de devoir écarter l'administration de ratios très déséquilibrés au patient traumatisé en phase aiguë. La phase précoce du polytraumatisme compliqué d'un état hémorragique est dominée par une coagulopathie qui a valeur de test pronostic pour le patient [59]. Ainsi, il semble légitime aux yeux des physio-pathologistes que l'administration d'un ratio proche de celui du sang entier frais dans la phase précoce de la prise en charge soit bénéfique pour le devenir du patient en corrigeant le plus rapidement possible les anomalies. A défaut de certitude, on peut attendre un travail d'inférence causale à partir de données observationnelles de grande ampleur qui pourrait le confirmer.

Bibliographie

- [1] Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006;60:S3-11. doi:10.1097/01.ta.0000199961.02677.19.
- [2] Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma* 2007;62:142-6. doi:10.1097/01.ta.0000251558.38388.47.
- [3] Teixeira PGR, Inaba K, Hadjizacharia P, Brown C, Salim A, Rhee P, et al. Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center. *J Trauma* 2007;63:1338-46; discussion 1346-1347. doi:10.1097/TA.0b013e31815078ae.
- [4] MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44. doi:10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF.
- [5] Innes D, Sevitt S. COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN INJURED PATIENTS. *J Clin Pathol* 1964;17:1-13.
- [6] Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26-32. doi:10.1016/j.injury.2010.11.003.
- [7] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R76. doi:10.1186/cc12685.
- [8] Gando S, Mayumi T, Ukai T. Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock: a systematic review. *Thromb J* 2018;16:13. doi:10.1186/s12959-018-0167-3.
- [9] Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30. doi:10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
- [10] Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, Welling KL, Wanscher M, Larsen CF, et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care* 2011;15:R272. doi:10.1186/cc10553.
- [11] 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.
- [12] Dirkmann D, Radü-Berlemann J, Görlinger K, Peters J. Recombinant tissue-type plasminogen activator-evoked hyperfibrinolysis is enhanced by acidosis and inhibited by hypothermia but still can be blocked by tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:482-8. doi:10.1097/TA.0b013e318280dec1.
- [13] Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth* 2009;102:793-9. doi:10.1093/bja/aep098.
- [14] Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38:298-304. doi:10.1016/j.injury.2006.10.003.
- [15] Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:561-7; discussion 567-568. doi:10.1097/TA.0000000000000146.

- [16] Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR, et al. Goal-directed resuscitation in the prehospital setting: a propensity-adjusted analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1207–12; discussion 1212–1214. doi:10.1097/TA.0b013e31828c44fd.
- [17] Kliman A, Gaydos LA, Schroeder LR, Freireich EJ. Repeated Plasmapheresis of Blood Donors As a Source of Platelets. *Blood* 1961;18:303–9.
- [18] Murdock AD, Berseus O, Hervig T, Stranden G, Lunde TH. Whole Blood: The Future of Traumatic Hemorrhagic Shock Resuscitation. *Shock* 2014;62–9. doi:10.1097/SHK.0000000000000134.
- [19] Ball CG. Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Can J Surg J Can Chir* 2014;57:55–60.
- [20] Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. “Damage control”: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35:375–82; discussion 382–383.
- [21] Moren AM, Hamptom D, Diggs B, Kiraly L, Fox EE, Holcomb JB, et al. Recursive partitioning identifies greater than 4 U of packed red blood cells per hour as an improved massive transfusion definition. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79:920–4. doi:10.1097/TA.0000000000000830.
- [22] Savage SA, Zarzaur BL, Croce MA, Fabian TC. Redefining massive transfusion when every second counts. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:396–400; discussion 400–402. doi:10.1097/TA.0b013e31827a3639.
- [23] Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion (Paris)* 2004;44:809–13. doi:10.1111/j.1537-2995.2004.03409.x.
- [24] Holcomb JB, Hess JR. Early Massive Trauma Transfusion: State of the Art: EDITORS’ INTRODUCTION. *J Trauma Acute Care Surg* 2006;60:S1. doi:10.1097/01.ta.0000199638.50985.c7.
- [25] Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion (Paris)* 2006;46:685–6. doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00816.x.
- [26] 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. doi:10.1097/TA.0b013e3181271ba3.
- [27] Perkins JG, Cap AP, Andrew CP, Spinella PC, Blackburn LH, Grathwohl KW, et al. An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009;66:S77–84; discussion S84–85. doi:10.1097/TA.0b013e31819d8936.
- [28] Simmons JW, White CE, Eastridge BJ, Holcomb JB, Perkins JG, Mace JE, et al. Impact of improved combat casualty care on combat wounded undergoing exploratory laparotomy and massive transfusion. *J Trauma* 2011;71:S82–86. doi:10.1097/TA.0b013e3182218ddb.
- [29] Hardin MO, Ritchie JD, Aden JK, Blackburn LH, White CE. Plasma-to-red cell ratio and mechanism of injury in massively transfused combat casualties. *Mil Med* 2014;179:92–8. doi:10.7205/MILMED-D-13-00005.
- [30] Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang Y-Z, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008;65:272–6; discussion 276–278. doi:10.1097/TA.0b013e31817e5166.

- [31] Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008;65:261–70; discussion 270-271. doi:10.1097/TA.0b013e31817de3e1.
- [32] Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, 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. doi:10.1097/SLA.0b013e318185a9ad.
- [33] Halmin M, Boström F, Brattström O, Lundahl J, Wikman A, Östlund A, et al. Effect of plasma-to-RBC ratios in trauma patients: a cohort study with time-dependent data*. *Crit Care Med* 2013;41:1905–14. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a3214.
- [34] de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Scalea TM, Hess JR. BLOOD PRODUCT USE IN TRAUMA RESUSCITATION: Plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma. *Transfusion (Paris)* 2011;51:1925–32. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.03050.x.
- [35] Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury* 2010;41:35–9. doi:10.1016/j.injury.2009.09.029.
- [36] Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, Trauma Outcomes Group, Brasel KJ, Vercruysse G, et al. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma* 2011;71:S380-383. doi:10.1097/TA.0b013e318227f1c5.
- [37] Peralta R, Vijay A, El-Menyar A, Consunji R, Abdelrahman H, Parchani A, et al. Trauma resuscitation requiring massive transfusion: a descriptive analysis of the role of ratio and time. *World J Emerg Surg* 2015;10:36. doi:10.1186/s13017-015-0028-3.
- [38] Stanworth SJ, Davenport R, Curry N, Seeney F, Eaglestone S, Edwards A, et al. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *Br J Surg* 2016;103:357–65. doi:10.1002/bjs.10052.
- [39] Sharpe JP, Weinberg JA, Magnotti LJ, MacLennan PA, Schroepfel TJ, Fabian TC, et al. Accounting for differences in transfusion volume: Are all massive transfusions created equal? *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1536–40. doi:10.1097/TA.0b013e318251e253.
- [40] Lustenberger T, Frischknecht A, Brüesch M, Keel MJB. Blood component ratios in massively transfused, blunt trauma patients--a time-dependent covariate analysis. *J Trauma* 2011;71:1144–50; discussion 1150-1151. doi:10.1097/TA.0b013e318230e89b.
- [41] Peiniger S, Nienaber U, Lefering R, Braun M, Wafaisade A, Wutzler S, et al. Balanced massive transfusion ratios in multiple injury patients with traumatic brain injury. *Crit Care Lond Engl* 2011;15:R68. doi:10.1186/cc10048.
- [42] Haltmeier T, Benjamin E, Gruen JP, Shulman IA, Lam L, Inaba K, et al. Decreased mortality in patients with isolated severe blunt traumatic brain injury receiving higher plasma to packed red blood cells transfusion ratios. *Injury* 2018;49:62–6. doi:10.1016/j.injury.2017.07.035.
- [43] Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, 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. doi:10.1097/SLA.0b013e31818990ed.
- [44] Kudo D, Sasaki J, Akaishi S, Yamanouchi S, Koakutsu T, Endo T, et al. Efficacy of a high FFP:PRBC transfusion ratio on the survival of severely injured patients: a retrospective study in a single tertiary emergency center in Japan. *Surg Today* 2014;44:653–61. doi:10.1007/s00595-013-0518-4.

- [45] Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009;66:358–62; discussion 362–364. doi:10.1097/TA.0b013e318196c3ac.
- [46] Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR, et al. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:358–64; discussion 364. doi:10.1097/TA.0b013e31825889ba.
- [47] Rahouma M, Kamel M, Jodeh D, Kelley T, Ohmes LB, de Biasi AR, et al. Does a balanced transfusion ratio of plasma to packed red blood cells improve outcomes in both trauma and surgical patients? A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Am J Surg* 2017. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.08.045.
- [48] Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury* 2013;44:1693–9. doi:10.1016/j.injury.2012.07.193.
- [49] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471–82. doi:10.1001/jama.2015.12.
- [50] Harhay MO, Wagner J, Ratcliffe SJ, Bronheim RS, Gopal A, Green S, et al. Outcomes and Statistical Power in Adult Critical Care Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1469–78. doi:10.1164/rccm.201401-0056CP.
- [51] Vincent J-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:S534–538. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f208ac.
- [52] Hébert PC, Cook DJ, Wells G, Marshall J. The design of randomized clinical trials in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1290–300.
- [53] Vincent J-L, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;23:29–39. doi:10.1016/j.ccell.2010.12.002.
- [54] Molnár Z, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kumar A, Nierhaus A. Sepsis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *BioMed Res Int* 2016;2016. doi:10.1155/2016/5786182.
- [55] Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Math Model* 1986;7:1393–512. doi:10.1016/0270-0255(86)90088-6.
- [56] Murphy SA. Optimal dynamic treatment regimes. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 2003;65:331–55. doi:10.1111/1467-9868.00389.
- [57] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74. doi:10.1016/j.anrea.2014.12.007.
- [58] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care Lond Engl* 2016;20:100. doi:10.1186/s13054-016-1265-x.
- [59] MacLeod JBA, Winkler AM, McCoy CC, Hillyer CD, Shaz BH. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): prevalence across the injury spectrum. *Injury* 2014;45:910–5. doi:10.1016/j.injury.2013.11.004.