



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Effet de l'acide tranexamique**  
**sur les paramètres thromboélastographiques**  
**du traumatisé grave**

**Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2013**  
**à 14h au Pôle Formation**

**Par Benjamin Bijok**

**Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoit Tavernier  
**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe  
Madame le Professeur Sophie Susen  
**Directeur de Thèse :** Madame le Docteur Delphine Garrigue-Huet

## Abréviations

AIS :	Abbreviated Injury Scale
AT :	Acide Tranexamique
ATE :	Accident Thrombo-Embolique
AUC :	Aire sous la Courbe
Avt :	Avant
BE :	Excès de Base
CAT :	Coagulopathie Aigüe du Traumatisé
CGR :	Concentré de Globules Rouges
CHRU :	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPA / MCP :	Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse / Mélange de Concentrés Plaquettaires
DDi :	D-Dimères
EPL :	Estimation du Pourcentage de Lyse
F :	Facteur
Fc :	Fréquence cardiaque
Fib :	Fibrinogène
GSC :	Score de Glasgow
Hb :	Hémoglobine
HF+ / HF- :	Patients avec hyperfibrinolyse / Patients sans hyperfibrinolyse
Hypo Fib :	Hypofibrinogénémie
hypoT :	hypothermie
IC :	Intervalle de confiance
ISS :	Injury Severity Score
LY30 :	Pourcentage de Lyse à 30 minutes du MA
MA :	Maximum d'Amplitude
MDF :	Monomère De Fibrine
MGAP :	Mechanism, Glasgow coma scale, Age and arterial Pressure
NS :	Non Significatif
PAM :	Pression Artérielle Moyenne
PAS :	Pression Artérielle Systolique
PFC :	Plasma Frais Congelé
Plaq :	Plaquettes
Se :	Sensibilité
Spé :	Spécificité
T :	Température
TC :	Traumatisme Crânien
TCA :	Temps de Céphaline Activée
TEG1 :	Prélèvement biologique initial
TEG2 :	Prélèvement biologique de contrôle réalisé après AT
TM :	Transfusion Massive
TQr :	ratio de Temps de Quick (ou Temps de Prothrombine) malade/témoin
TRISS :	TRauma score and the Injury Severity Score
VN :	Valeur Normale
VPN :	Valeur Prédicative Négative
VPP :	Valeur Prédicative Positive
vWF :	Facteur Von Willebrand

# Table des matières

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>16</b>
<b>GENERALITES.....</b>	<b>17</b>
1. LE TRAUMATISE GRAVE.....	17
1.1. <i>Epidémiologie</i> .....	17
1.2. <i>Définition</i> .....	17
1.3. <i>Scores et critères de Gravité</i> .....	17
1.3.1. Scores préhospitaliers .....	17
1.3.2. Le Score ISS et le TRISS .....	18
2. LA COAGULATION NORMALE ET LA COAGULOPATHIE AIGUË DU TRAUMATISE .....	19
2.1. <i>La coagulation normale</i> .....	19
2.1.1. L'hémostase primaire.....	19
2.1.2. La coagulation plasmatique.....	19
2.1.3. La génération de thrombine.....	19
2.1.4. Limitations du processus de coagulation .....	20
2.2. <i>La CAT et ses mécanismes</i> .....	21
2.2.1. Excès de génération de thrombine.....	21
2.2.2. Acidose et hypothermie .....	22
2.2.3. La dilution et la consommation des facteurs de coagulation .....	22
2.2.4. Hypocalcémie .....	23
2.2.5. Sévérité et localisation des lésions.....	23
2.2.6. Hémorragie massive.....	23
3. DIAGNOSTIC DE LA CAT ET SES MECANISMES .....	24
4. THROMBOELASTOGRAPHIE.....	26
4.1. <i>Historique</i> .....	26

4.2.	<i>Principe</i> .....	26
4.3.	<i>Les différents paramètres mesurés par le TEG</i> .....	27
4.4.	<i>Intérêt du TEG dans la prise en charge du traumatisé grave</i> .....	28
5.	LES ANTIFIBRINOLYTIQUES.....	29
5.1.	<i>Historique et pharmacologie</i> .....	29
5.2.	<i>Acide tranexamique et chirurgie</i> .....	29
5.3.	<i>Acide tranexamique et traumatisme</i> .....	30
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....		<b>31</b>
1.	DESCRIPTION ET TECHNIQUES DE L'ÉTUDE .....	31
1.1.	<i>Critères et période d'inclusion</i> .....	31
1.2.	<i>Description de l'étude</i> .....	31
1.3.	<i>Caractéristiques techniques spécifiques au TEG</i> .....	32
2.	DESCRIPTIF DE LA POPULATION .....	32
2.1.	<i>Données générales</i> .....	32
2.2.	<i>Données cliniques</i> .....	32
2.3.	<i>Données biologiques</i> .....	33
2.4.	<i>Critères de gravité de coagulopathie</i> .....	34
2.5.	<i>Événements intercurrents et mortalité</i> .....	34
2.6.	<i>Données sur les traitements</i> .....	35
2.7.	<i>Facteurs prédictifs de coagulopathie</i> .....	35
3.	ANALYSE DE SOUS-GROUPES.....	35
3.1.	<i>Analyse de la mortalité et de la transfusion</i> .....	35
3.1.1.	En fonction des critères de gravité.....	35
3.1.2.	En fonction des paramètres cliniques, biologiques et TEG .....	36
3.2.	<i>Analyse des patients sans critère de gravité</i> .....	36
3.3.	<i>Analyse de la fibrinolyse</i> .....	36
4.	ANALYSE DE L'ÉVOLUTION DES PARAMETRES TEG EN FONCTION DES SOUS-GROUPES.....	37
5.	ANALYSE DE L'ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS COAGULOPATHES APRES TRAITEMENT.....	37

6.	ANALYSE STATISTIQUE .....	38
<b>RESULTATS</b> .....		<b>39</b>
1.	DESCRIPTION GENERALE DE LA POPULATION .....	39
2.	DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE .....	41
3.	RELATION ENTRE LES PARAMETRES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES LORS DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE.....	41
3.1.	<i>TEG et biologie standard</i> .....	41
3.2.	<i>Analyse des facteurs prédictifs de la coagulopathie</i> .....	42
3.2.1.	Sensibilité - Spécificité des marqueurs de gravité .....	43
3.2.2.	Valeurs prédictives .....	43
4.	ANALYSE DANS LA POPULATION GENERALE DE L'ÉVOLUTION APRES TRAITEMENT DU TEG ET DE LA BIOLOGIE .....	45
5.	ANALYSE DE SOUS-GROUPES.....	46
5.1.	<i>Corrélation entre les sous-groupes</i> .....	46
5.2.	<i>Analyse de la mortalité et de la transfusion</i> .....	47
5.2.1.	En fonction des critères de gravité.....	47
5.2.2.	En fonction des paramètres cliniques, biologiques et TEG .....	49
6.	ANALYSE DE L'ÉVOLUTION DES PARAMETRES TEG EN FONCTION DES SOUS-GROUPES.....	50
7.	ANALYSE DES PATIENTS SANS CRITERES DE GRAVITE DE COAGULOPATHIE.....	51
8.	ANALYSE DE LA FIBRINOLYSE .....	52
8.1.	<i>Les D-dimères</i> .....	52
8.2.	<i>L'hyperfibrinolyse</i> .....	53
9.	EFFET DE L'INJECTION PRECOCE D'ACIDE TRANEXAMIQUE SUR LES PARAMETRES DU TEG .....	54
10.	ETUDE DE L'EFFET DU TRAITEMENT PAR AT SUR LE NOMBRE DE PATIENTS COAGULOPATHES .....	55
<b>DISCUSSION</b> .....		<b>56</b>
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>65</b>
<b>ANNEXE</b> .....		<b>71</b>

## Résumé

**Introduction:** La maîtrise de la coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT), est un enjeu majeur de la prise en charge du traumatisé grave. Les mécanismes de cette CAT résulteraient d'un excès de génération de thrombine, d'une anticoagulation systémique et d'une hyperfibrinolyse. La thromboélastographie (TEG) a récemment trouvé une place importante dans le dépistage et le suivi des troubles de l'hémostase du traumatisé grave. L'hyperfibrinolyse associée à la CAT, est reconnue comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité et pourrait être monitorée par le TEG. L'essai CRASH-2 a montré la nécessité de l'utilisation précoce de l'acide tranexamique (AT), pour la réduction de la mortalité.

Le but de notre étude était d'étudier l'effet de l'AT sur la coagulation mesurée par le TEG.

**Matériel et Méthodes:** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de type avant après. La population étudiée durant 20 mois concernait les patients traumatisés, à risque de saignement ou avec un saignement majeur, ayant bénéficié d'un TEG lors du bilan biologique initial systématique d'un traumatisé grave, avant l'injection d'AT. L'AT devait être injecté dans les trois heures suivant le traumatisme. Une analyse de l'hémostase et un TEG ont été réalisés à l'arrivée, ainsi qu'une heure après l'injection d'1g d'AT. L'hyperfibrinolyse a été définie selon la littérature par un pourcentage estimé de lyse du caillot (EPL) >15% et un pourcentage de lyse du caillot à 30 min (LY30) >7,5%. L'analyse statistique a utilisé les tests t de Student et Wilcoxon pour variables appariées.

**Résultats:** 72 patients ont été inclus dans cette étude (72% d'hommes ; ISS médian était de 18; 28% avaient un TQratio >1,2 ; 25% avaient un BE <-6 mEq/l ; 25% avaient un fibrinogène inférieur à 1,5g/l).

L'analyse univariée montre une tendance à la réduction du pourcentage de lyse du caillot à 30 min (LY30 ;  $p=0,07$ ) et une diminution de la lyse du caillot (EPL ;  $p=0,05$ ).

L'analyse multivariée retrouve une réduction plus importante de la fibrinolyse après AT pour les patients recevant de l'AT dans la première heure du traumatisme. Les patients identifiés comme ayant une hyperfibrinolyse sur les critères TEG (EPL et LY30) soit 8,3 % des patients, ont tous été corrigés après l'injection d'AT.

**Conclusion:** Cette étude montre que les effets de l'AT sont mesurables par le TEG. Le traitement précoce (dans la première heure) par AT corrige de façon plus importante la fibrinolyse.

## Introduction

D'après l'OMS, les décès par traumatisme représentent la principale cause de décès chez les personnes de moins de 45 ans. L'hémorragie consécutive au traumatisme serait responsable de plus d'un tiers des décès (1). Souvent associée à cette hémorragie, la coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT) est une notion récente, dont les mécanismes commencent à être de mieux en mieux compris (2). La maîtrise de cette CAT est un enjeu majeur pour l'anesthésiste-réanimateur et l'urgentiste, car la présence de celle-ci augmente de façon indépendante la mortalité, le risque d'infection et la défaillance d'organe (3,4).

Les mécanismes de cette CAT sont complexes. Ils résulteraient de la combinaison d'un traumatisme tissulaire entraînant une génération de thrombine, l'activation d'une anticoagulation systémique et d'une hyperfibrinolyse. Ces différentes composantes de la coagulopathie sont aggravées par des facteurs environnementaux et thérapeutiques comme l'acidose, l'hypothermie, la dilution et la consommation de facteurs de coagulation. L'hypoperfusion tissulaire ainsi que la gravité des lésions s'associent pour initier la CAT et son aggravation (2–5).

La détection des patients à risque de coagulopathie est la première difficulté rencontrée en pratique car il n'existe pas de définition biologique consensuelle et la présence d'un saignement diffus définissant la coagulopathie clinique est malheureusement un signe beaucoup trop tardif.

La thromboélastographie a récemment trouvé une place importante dans le dépistage précoce et le traitement des troubles de l'hémostase du traumatisé grave (6,7).

L'hyperfibrinolyse associée à la CAT est reconnue comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité et le thromboélastogramme (TEG) pourrait mesurer cet excès de fibrinolyse (8).

L'étude CRASH-2 a démontré l'intérêt de l'utilisation précoce de l'acide tranexamique (AT) dans la réduction de la mortalité, en particulier dans les trois premières heures du traumatisme (9,10).

Le but de cette étude était d'étudier l'effet de l'AT sur les paramètres de coagulation mesurés par le TEG.

# Généralités

## 1. Le traumatisé grave

### 1.1. Epidémiologie

Chaque année 5,8 millions de personnes meurent suite à un traumatisme (11). Environ 30% décèdent suite à un traumatisme crânien, 30% décèdent d'une hémorragie massive et près de 20% de l'association d'un traumatisme crânien et d'une hémorragie (12,13). Les hommes sont majoritaires dans les études épidémiologiques. L'accident de la voie publique est la première cause de décès (70%) (1).

### 1.2. Définition

Le traumatisé grave ne correspond plus seulement à l'ancienne définition du patient dit «polytraumatisé» qui se définissait par la présence d'au moins 2 lésions dont au moins une engageait le pronostic vital (14). Un patient doit être considéré comme traumatisé grave (TG) dès lors qu'il a subi un traumatisme violent et ce, indépendamment des lésions initialement apparentes ou supposées. L'évaluation du risque hémorragique doit être une des grandes priorités de la prise en charge initiale.

### 1.3. Scores et critères de Gravité

Afin de qualifier de façon plus précise la gravité de ces patients, le médecin a à sa disposition différents scores et critères de gravité.

#### 1.3.1. Scores préhospitaliers

En médecine préhospitalière la difficulté réside dans la rapidité à évaluer la gravité d'un patient. Pour aider le médecin urgentiste dans cette évaluation, il existe différents critères qui ont été proposés à la conférence des SAMU de Vittel en 2002 (15). Ces critères sont divisés en cinq grandes classes : les variables physiologiques (scores de Glasgow, pression artérielle systolique, saturation en oxygène), les éléments cinétiques, les lésions anatomiques, la réanimation préhospitalière et le terrain (antécédents, âge, traitement).



Ces critères utiles à la phase précoce de la prise en charge sont également utilisés dans les services d'urgence afin de sélectionner les patients qui devront bénéficier d'exams complémentaires plus approfondis (16).

De façon plus récente le score MGAP (Mechanism, Glasgow coma scale, Age and arterial Pressure), en se concentrant sur quatre variables indépendantes (le score de Glasgow, le type de traumatisme, la pression artérielle systolique, et l'âge), nous permet en préhospitalier de repérer les patients à haut risque de mortalité de façon plus rapide et plus simple. On peut alors définir trois groupes de risques : faible (23 à 29 points), intermédiaire (18 à 22 points) et élevé (inférieur à 18 points) (17).

### *1.3.2. Le Score ISS et le TRISS*

L'ISS est le score de gravité de référence pour évaluer une population de patients traumatisés (18). Ce score ancien, qui date de 1974, est dérivé de l' AIS (Abbreviated Injury Scale). Il s'agit d'un score anatomique fondé sur la sévérité des lésions (quantifiée de 0 à 6) intéressant six régions du corps : tête et cou, face, thorax, abdomen et pelvis, bassin et extrémités, et surface externe. Le score ISS représente la somme des carrés des trois AIS les plus élevés sur trois régions différentes, le score maximum étant de 75. Ce score, bien qu'étant le plus utilisé à travers les études, n'est malheureusement pas utilisable en pratique courante afin d'évaluer la gravité d'un patient car il nécessite de connaître le bilan lésionnel complet du patient et de faire correspondre ses lésions avec les milliers de références répertoriées dans l' AIS. Même si ce score n'est calculable qu'à posteriori, il permet néanmoins de catégoriser les patients en fonction de leur gravité : un ISS >15 définit la gravité d'un traumatisé, à partir de 25 le pronostic vital est engagé, au-dessus de 40 la mortalité augmente de façon très importante.

Le TRISS est un score qui combine l'ISS, l'âge et le RTS qui comprend des données cliniques (pression artérielle systolique (PAS), fréquence respiratoire et score de Glasgow). De plus, le TRISS prend également en compte dans son calcul la nature du traumatisme (pénétrant ou fermé). Ce score, également calculé à posteriori, correspond à la probabilité de décès du patient (19).

## **2. La coagulation normale et la coagulopathie aiguë du traumatisé**

### **2.1. La coagulation normale**

La fonction hémostatique normale est initiée par une brèche vasculaire. Ce processus met en jeu deux étapes distinctes mais intriquées et dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique.

#### *2.1.1. L'hémostase primaire*

Cette première étape est un mécanisme d'urgence. Elle se manifeste par la constitution d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc venant obstruer la brèche vasculaire. Sa principale qualité est sa rapidité d'action (quelques minutes). Néanmoins, elle nécessite une consolidation que lui apportera la coagulation plasmatique. Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire : la vasoconstriction, l'adhésion des plaquettes aux sous-endothélium, l'activation et la sécrétion plaquettaire, pour aboutir à l'agrégation des plaquettes entre elles (20).

#### *2.1.2. La coagulation plasmatique*

Cette coagulation porte également le nom d'hémostase secondaire, correspondant à une succession de réactions qui opèrent en cascade et où interviennent des protéines qui sont normalement présentes dans le plasma. Celles-ci sont physiologiquement (normalement) dans un état inactif jusqu'à ce que d'autres protéines, comme le facteur XII (F XII), déclenchent l'activation de la coagulation en entrant en contact avec la paroi d'un vaisseau dont l'endothélium a été abîmé ou est anormal.

#### *2.1.3. La génération de thrombine*

Lors d'une brèche vasculaire, la cellule exposée va exprimer le facteur tissulaire (FT). La coagulation est initiée par ce FT et le facteur VII qui s'active en F VII activé (F VIIa). Cette combinaison FT/ F VIIa active le F IX en F IXa qui lui-même activera le F X. La génération de Facteur Xa nécessite la liaison du F X à des phospholipides anioniques, fournis par la membrane plaquettaire et la présence de calcium.

C'est alors que le F Xa transforme la prothrombine (F II) en thrombine (F IIa) qui produit encore en faible quantité, va elle-même activer certains facteurs qui lui seront nécessaires à sa propre amplification (F V, F VIII + vWF, F XI...).

Le F XIIa en activant également les facteurs VIII, IX, XI va fortement accélérer la génération de F Xa (21).

Le F Xa s'associe aux phospholipides, au F Va et au calcium pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine (22).

Cette thrombine ainsi formée va permettre de transformer le fibrinogène en monomères de fibrine (MDF), qui vont se lier les uns aux autres, aboutissant à la polymérisation de la fibrine. Les MDF sont donc des marqueurs de l'intensité de l'activation de la coagulation. Dans une dernière étape le polymère de fibrine est stabilisé par le F XIIIa.

#### *2.1.4. Limitations du processus de coagulation*

En parallèle, un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation est mis en œuvre afin de limiter l'extension locale du caillot. Il est composé essentiellement d'inhibiteurs physiologiques ainsi que d'un système permettant une fibrinolyse.

L'anti thrombine III (ATIII) est le principal inhibiteur physiologique de la thrombine. Elle inhibe également les facteurs Xa, XIa, IXa, XIIa. Elle est synthétisée par le foie.

La protéine C activée (PCa) par la thrombine, fixée à la thrombomoduline en présence de protéines S inactive le facteur V et le facteur VIIIa. La PCa va également inhiber l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1).

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine.

C'est la dernière étape de l'hémostase. Néanmoins, elle ne démarre pas à la fin du processus de coagulation mais dès son lancement et ce pour limiter l'extension du caillot et la génération de fibrine. L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive du plasminogène sécrété par le foie. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables appelés produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF). Les D-Dimères sont les PDF les plus spécifiques et sont donc un témoin de la fibrinolyse.

La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes d'activation et d'inhibition de l'activité de la plasmine. Les activateurs de la plasmine sont l'Urokinase (uPA) et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), tous deux sécrétés par les cellules endothéliales. La sécrétion de tPA est initiée par de nombreux stimuli, dont la génération de thrombine, des cytokines pro inflammatoires, l'acidose (23) ...

Parmi les inhibiteurs de la fibrinolyse, l' $\alpha$ 2-antiplasmine va inhiber la plasmine libre dans le plasma en formant des complexes plasmine-anti plasmine (PAP) dont le dosage reflète une activité fibrinolytique active. L'inhibiteur de l'activation du plasminogène de type 1 (PAI-1), synthétisé par endothélium, est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (tPA et uPA). Le TAFI (inhibiteur thrombine activable de la fibrinolyse) inhibe la fibrinolyse en diminuant la fixation du plasminogène à la fibrine. Il est, comme son nom l'indique, activé en présence d'un taux élevé de thrombine. La PCa va atténuer l'activation du TAFI. Il semblerait que le complexe thrombine-thrombomoduline occupe une place prépondérante dans la régulation de la coagulation et de la fibrinolyse.

## **2.2. La CAT et ses mécanismes**

La coagulopathie induite par un traumatisme est une dérégulation multifactorielle du système de coagulation. On désigne sous ce terme tous les troubles de l'hémostase en rapport avec le traumatisme. Cette coagulopathie aiguë traumatique est un processus endogène présent dès la face précoce du traumatisme (24). Néanmoins, il peut exister une part exogène à cette CAT, en rapport notamment avec la dilution liée au remplissage vasculaire, l'hypothermie et l'acidose. Ces mécanismes et déterminants sont les suivants :

### *2.2.1. Excès de génération de thrombine*

À la phase initiale du traumatisme, il existe une libération importante par les tissus lésés de facteur tissulaire (FT) initiant la coagulation. Cette libération de FT est majorée par la présence d'une hypoperfusion tissulaire (25) qui entraîne alors un excès de génération de thrombine (26). Cette activation excessive de la coagulation se caractérise par une anticoagulation systémique et

une hyperfibrinolyse où l'activation de la protéine C jouerait un rôle central et initiateur dans la CAT (27).

### *2.2.2. Acidose et hypothermie*

La coagulopathie, l'hypothermie et l'acidose sont désignée depuis longtemps comme la triade létale. L'acidose témoignant de l'hypoxie tissulaire et de la production d'acide lactique, va avoir un effet direct sur les enzymes protéolytiques de la coagulation (28) et ce, d'autant plus qu'elle est associée à une hypothermie (29). On considère selon les études un patient en hypothermie s'il a une température corporelle inférieure à 36 ou 35°C (30). L'hypothermie induit une initiation de la coagulation plus lente, réduit l'activité enzymatique, inhibe la synthèse de fibrinogène et altère la fonction plaquettaire alors que l'acidose accélère la dégradation du fibrinogène (31). L'excès de base (BE), comme le dosage de l'acide lactique sont des bons reflets du degré d'acidose du patient. Ils doivent être monitorés, un BE < -6 mEq/l serait un facteur prédictif de transfusion précoce (32).

### *2.2.3. La dilution et la consommation des facteurs de coagulation*

La dilution résultante de l'administration de produits de remplissage (colloïdes et cristalloïdes) mais également de CGR, entraîne une diminution de la concentration des facteurs de coagulation (FII, FV, fibrinogène...). Les hydroxyéthylamidons (HEA) ont un impact direct sur la formation du caillot, l'effet serait moindre avec les HEA 130/0,4 (33). Néanmoins, l'impact de l'hémodilution serait faible en l'absence d'acidose et d'hypothermie (34). De plus, ces facteurs de coagulation ainsi que les plaquettes seront consommés de façon proportionnelle à l'importance de l'activation de la coagulation. Les patients présentant un déficit congénital de facteurs de coagulation (hémophilie) sont à haut risque hémorragique après un traumatisme.

Le fibrinogène est le facteur de coagulation le plus important. Il intervient à la fin de la cascade de coagulation permettant la liaison avec les plaquettes afin d'obtenir un caillot ferme et stable (35). L'hypofibrinogénémie est un des principaux composants de la coagulopathie du traumatisé, le fibrinogène est le premier facteur de coagulation qui diminue de façon importante lors des transfusions massives (36). La méthode Clauss est la méthode de référence pour le dosage du

fibrinogène, mais dans certaines conditions le taux de fibrinogène devrait être interprété avec précaution (présence d'héparine, acidose, excès de génération de thrombine) (37). Un taux de fibrinogène supérieur à 1,5 - 2,0 g/l semble être le minimum à atteindre face à un patient présentant une coagulopathie.

#### *2.2.4. Hypocalcémie*

Dans le plasma, le calcium est soit libre et dit ionisé pour sa partie active, soit lié aux protéines et plus particulièrement à l'albumine. La concentration normale de calcium ionisé est comprise entre 1,1 et 1,3 millimoles par litre et est influencée par le pH (38). Le calcium ionisé est essentiel dans la formation et la stabilisation des sites de polymérisation de la fibrine, une diminution de la calcémie entraîne alors une diminution de l'activité plaquettaire (39). L'hypocalcémie présente lors des transfusions massives est le résultat notamment du citrate présent dans les produits sanguins labiles. Cet anticoagulant exerce son effet en chélatant le calcium. L'hypocalcémie de par son rôle dans la fonction enzymatique de la coagulation doit être recherchée. En effet, des études récentes ont montré qu'un faible taux de calcium était associé à une augmentation de la mortalité et à une augmentation des besoins transfusionnels (40). L'hypocalcémie est présente de façon précoce (41) et doit être monitorée et supplémentée en cas de transfusion importante.

#### *2.2.5. Sévérité et localisation des lésions*

Certaines lésions traumatiques spécifiques (hématomes rétropéritoneaux, traumatisme crânien, contusion pulmonaire, embolie graisseuse) sont plus souvent présentes chez les patients présentant une CAT. Le traumatisme crânien grave engendrerait plus fréquemment une hyperfibrinolyse (42). Selon Frith, la gravité des lésions estimée par l'ISS est directement corrélée à l'apparition d'une CAT (43).

#### *2.2.6. Hémorragie massive*

L'hémorragie massive (HM) se définit le plus souvent par la quantité de concentrés de globules rouges (CGR) transfusés au patient en un temps donné. Il n'existe pas de définition

consensuelle. Néanmoins, on retient le plus souvent plus de 10 CGR transfusés en 24 heures (44) ou plus de 4 CGR transfusés en 1 heure. L'HM et la transfusion massive (TM) qui en résulte vont engendrer toutes les conditions d'apparition d'une CAT : dilution, consommation de facteurs, hypothermie, hypoperfusion, acidose, hypocalcémie... Pour ces patients, le diagnostic de coagulopathie aiguë est évident, mais ces perturbations de l'hémostase rencontrées après un traumatisme peuvent être également présentes chez les patients stables ou stabilisés, présentant peu ou pas de saignement actif.

### **3. Diagnostic de la CAT et ses mécanismes**

Sur le plan clinique on parle de CAT lorsque celle-ci est responsable de saignements persistants, non contrôlables chirurgicalement, ayant des implications importantes quant aux besoins transfusionnels et au pronostic vital. Mais cette constatation clinique est le plus souvent trop tardive et ne doit pas être attendue pour traiter la coagulopathie.

Il existe différents marqueurs de la CAT dans la littérature. La plupart d'entre eux prennent en compte des paramètres de biologie par exemple le TCA (>35 ou 60 s), le fibrinogène (<1 g/l) les plaquettes (<100x10<sup>9</sup>) ou encore le TP (TQ > 18 secondes ou INR > 1,6) (45). De manière récente les équipes de Frith et Davenport ont défini la coagulopathie lorsque le TQ ratio (TQmalade/TQtémoin) est supérieur à 1,2 (43,46).

Il existe des techniques de biologie déportées comme le Coaguchek® et l'INRatio® mesurant le TP et l'INR, qui permettent une évaluation rapide de la coagulation. Utilisées en préhospitalier, elles sont un bon témoin d'une CAT précoce à la phase initiale de la prise en charge. Une étude militaire montre l'intérêt potentiel de ces techniques pour guider la transfusion de plasmas cryodesséchés sécurisés déleucocytés (seulement disponibles pour le moment dans les hôpitaux militaires) lors d'évacuation sanitaire (47). Ces outils parfaitement adaptés à une surveillance de l'INR chez un patient sous AVK peuvent néanmoins manquer de sensibilité pour les patients en choc hémorragique (48) et leur place en routine est encore à définir.

En pratique courante dans notre centre, la mesure du taux d'hémoglobine avec l'HemoCue® (B-Haemoglobin System) est disponible en préhospitalier. Seule, elle n'est pas suffisante pour détecter une hémorragie (Grade 1B) (49) mais associée à la clinique et à la réanimation déjà entreprise, elle permet d'évaluer les besoins transfusionnels urgents. La répétition des mesures serait son utilisation la plus fiable pour détecter un saignement. La corrélation du taux d'hémoglobine avec la présence d'une coagulopathie est faible et ne serait présente que pour des patients très graves (50).

Les dernières recommandations européennes de 2013 insistent sur la nécessité de réaliser de façon précoce des tests répétés de coagulation, combinant TP, TCA, plaquettes et fibrinogène (grade 1C). Néanmoins, des tests comme le TP le TCA ne reflètent que l'initiation de la coagulation et ne représentent que 4% de la génération de thrombine (51). Ces mesures de temps de coagulation sont réalisées au laboratoire après recalcification sur un plasma dépourvu de cellules sanguines et de plaquettes, dans des conditions standardisées de température et de pH. On comprend alors que ces mesures ne peuvent être un reflet optimal de la coagulopathie dans un contexte de traumatisme grave et que le long temps d'analyse ne permet pas une identification rapide de la CAT. La réanimation du traumatisé grave lors de sa prise en charge initiale reste principalement guidée par l'évaluation clinique du praticien. Les résultats biologiques au vu de leurs délais ne serviront qu'à identifier à posteriori l'évolution de la coagulopathie et les effets du traitement.

Concernant le diagnostic spécifique hyperfibrinolytique de la CAT, peu de tests sont disponibles en pratique courante. Le seul test d'exploration dynamique spécifique de la fibrinolyse est le temps de lyse des euglobulines (TLE) mais en raison de la nécessité d'une stase veineuse longue et du manque de sensibilité de ce test, il est peu utile en routine. Les médiateurs de la fibrinolyse peuvent être mesurés indépendamment par des méthodes spécifiques (tPA ; uPA ; plasminogène) mais en raison de leurs coûts élevés et de leur manque de rentabilité, ils n'ont pas d'intérêt en situation d'urgence. Des mesures globales de la coagulation comme le TEG® et le ROTEM® (52) permettent également la détection d'un processus fibrinolytique. En dehors de



ces tests globaux, la mise en évidence d'un processus fibrinolytique pathologique repose alors sur des arguments indirects : consommation de fibrinogène, diminution du facteur V, présence en excès de produits de dégradation du fibrinogène (monomère de fibrine) ou de la fibrine (PDF) comme les D-dimères (53).

## **4. Thromboélastographie**

### **4.1. Historique**

La thromboélastographie est une technique sur sang total qui existe depuis 1948 et qui permet une évaluation globale et rapide de l'initiation, la formation, la stabilité, et de la dissolution du caillot. Son utilisation dans le diagnostic des pathologies de la coagulation a été progressivement abandonnée au profit de tests plasmatiques standardisés. Plus récemment des améliorations techniques ont permis sa réintroduction pour le diagnostic de la coagulopathie et le suivi thérapeutique notamment en transplantation hépatique (54,55) et en chirurgie cardiaque (56).

### **4.2. Principe**

L'analyseur TEG mesure les propriétés physiques du caillot grâce à un gobelet cylindrique fixe contenant le sang et oscillant selon un angle de  $4^{\circ}45'$  (figure 1). Une broche est suspendue dans le sang par un fil de torsion et son déplacement est converti par un transducteur électromécanique en signal électrique transcrit sur un ordinateur. Les liaisons fibrine-plaquettes vont affecter l'amplitude du déplacement de la broche. Par conséquent l'amplitude du tracé TEG est directement fonction de la résistance du caillot formé. Quand le caillot se lyse, ces liaisons fibrine-plaquettes sont rompues ce qui impacte immédiatement le déplacement de la broche.

Différents types d'échantillons peuvent être analysés (sang total, prélèvement sanguin citraté, plasma...). Ils nécessitent parfois l'utilisation d'adjuvants comme des activateurs (kaolin...) ou des neutraliseurs d'héparine (57).

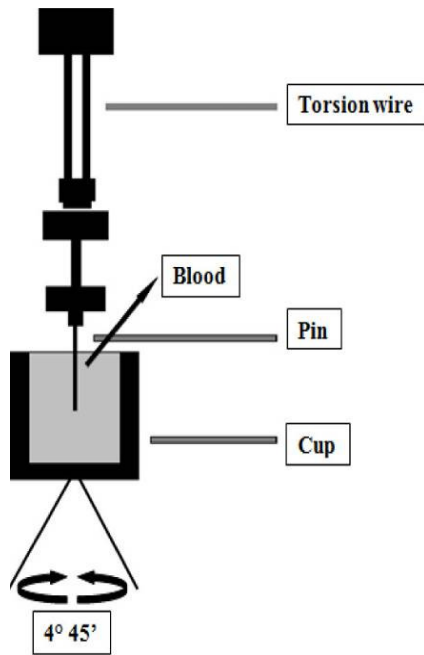


Figure 1 : analyseur TEG

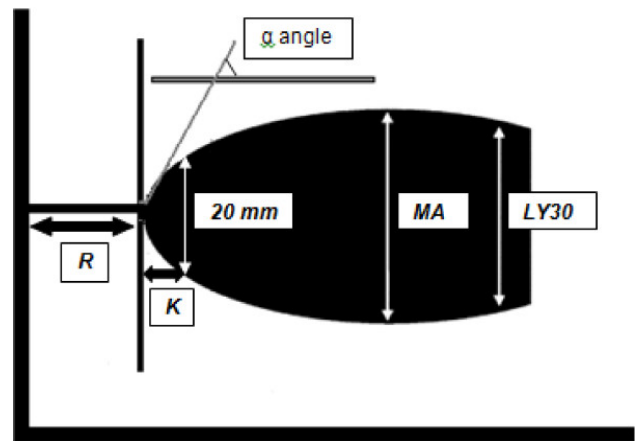


Figure 2 : Exemple d'un tracé TEG

#### 4.3. Les différents paramètres mesurés par le TEG

Le profil d'hémostase résultant de cette analyse est représenté figure 2. En complément de ce résultat graphique le logiciel nous fournit une série de paramètres mesurés correspondant à différents temps de la formation du caillot. Les valeurs normales (VN) fournies par le constructeur sont indiquées entre parenthèses pour chaque paramètre.

Le paramètre R ( $2 < VN < 8$ ) correspond au temps (en minutes) entre le début de l'analyse et la formation des premiers brins de fibrine (initiation). Ce temps R est prolongé par les anticoagulants et les carences en facteurs. Il est raccourci par les états hypercoagulables.

Le paramètre K ( $1 < VN < 3$ ) mesure le temps (en minutes) entre l'initiation et un certain niveau de résistance du caillot (amplitude  $> 20$  mm). Il représente la cinétique de formation du caillot.

L'angle  $\alpha$  ( $55 < VN < 78$ ) mesure (en degrés) la rapidité d'accumulation et de réticulation de la fibrine, il représente donc le niveau de fibrinogène mais aussi la cinétique de formation du caillot comme le temps K.

Le MA ( $51 < VN < 69$ ) correspond au Maximum d'Amplitude (en millimètres) du tracé TEG, il représente la fonction/agrégation plaquettaire c'est-à-dire la taille et la stabilité du caillot. Il

dépend du taux de plaquettes, du taux de fibrinogène, et du taux de facteur XIII. Le paramètre G ( $4,6 < VN < 10,9$ ) mesure la résistance du caillot ( $\text{dyn/cm}^2$ ).

Les paramètres EPL (estimation du pourcentage de lyse) calculés dès la décroissance du MA ( $VN < 15$ ) et LY30 correspondant au pourcentage de réduction de l'amplitude 30 minutes après le MA ( $VN < 7,5$ ) sont des paramètres permettant d'évaluer l'état fibrinolytique d'un patient (annexe).

#### **4.4. Intérêt du TEG dans la prise en charge du traumatisé grave**

Les nouvelles recommandations européennes conseillent l'utilisation de techniques d'analyse viscoélastique pour caractériser la coagulopathie et guider la thérapeutique (grade 1C).

Le TEG® et le ROTEM® (ROtational ThromboElastoMetry) sont tous deux des outils explorant les propriétés viscoélastiques et la cinétique de formation du caillot. Néanmoins l'expression de leurs résultats ne sont pas totalement comparables chez le traumatisé, sauf pour le MA où les résultats sont fortement corrélés (58,59).

Un des avantages est la possibilité d'utiliser cet outil comme un analyseur déporté de la coagulation au lit du malade, les résultats sont alors disponibles plus précocement que les résultats d'hémostase standard (60).

L'hypocoagulabilité détectée à l'admission par le TEG est associée à une transfusion plus importante et est un facteur de risque indépendant de la mortalité (61). De plus, le TEG peut également mesurer le fibrinogène fonctionnel qui est corrélé avec le fibrinogène mesuré par la méthode Clauss (62,63). Les paramètres de solidité du caillot (MA et G) sont proposés par certaines équipes pour guider la transfusion (64,65).

Une technique particulière de thromboélastographie, appelée rapide-TEG (r-TEG) et éliminant la phase d'initiation du caillot (R), est bien corrélée au MA mais la corrélation avec les paramètres de lyse est faible (66). Certains auteurs utilisent le r-TEG pour prédire et guider la transfusion (7,67,68).

Les seuils définissant une hyperfibrinolyse par le TEG ont été fixés par le constructeur ( $EPL > 15$  ;  $LY30 > 7,5$ ) et sont utilisés pour diagnostiquer une hyperfibrinolyse (8) mais Ramos suggère qu'un seuil  $LY30 > 3$  est lié à une augmentation significative de la mortalité (69). Les auteurs retiennent

une augmentation significative du taux de mortalité (70) et la prédiction d'une mortalité précoce (dans les 24 heures) (8). Ces résultats sont comparables avec ceux des équipes utilisant le ROTEM (71,72).

## **5. Les antifibrinolytiques**

### **5.1. Historique et pharmacologie**

L'acide tranexamique (acide trans-4-aminométhylcyclohexane-1-carboxylique ou AT) est un médicament connu depuis 1960 pour ses propriétés antifibrinolytiques. Il a été initialement utilisé lors de saignements anormaux (hémorragies méningées, hémorragies digestives, ménorragies, épistaxis ainsi que dans l'hémophilie...) (73).

L'AT est un antifibrinolytique de synthèse, analogue de la lysine, qui bloque les récepteurs à la lysine du plasminogène, de la plasmine et de l'activateur tissulaire du plasminogène. L'AT, inhibant la formation de plasmine, limite la dégradation de la fibrine et du fibrinogène retardant alors la fibrinolyse naturelle et la dégradation du caillot.

Sur le plan pharmacocinétique, après administration par voie intraveineuse, la concentration sanguine d'acide tranexamique atteint sa valeur maximale immédiatement puis décroît jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 à 3 heures (74).

### **5.2. Acide tranexamique et chirurgie**

Dans le cadre de l'économie de sang péri-opératoire, l'AT a d'abord été essentiellement étudié en chirurgie cardiaque, puis en transplantation hépatique où la phase d'anhépathie est marquée par une libération d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), et aussi en orthopédie où l'efficacité serait liée entre autres au blocage de la fibrinolyse engendrée par le garrot pneumatique (75). Ces études ont montré un bénéfice sur les pertes sanguines et la transfusion après administration de l'AT, au moins durant toute la durée de la chirurgie (76). Plusieurs études suggèrent de l'utiliser en postopératoire dans les chirurgies où la fibrinolyse est activée (chirurgie

de la hanche et du genou) pendant 12 à 24 heures (77,78). L'AT est également utilisé dans le traitement des hémorragies de la délivrance (79).

### **5.3. Acide tranexamique et traumatisme**

L'essai CRASH-2 (Clinical Randomisation of Antifibrinolytic therapy in Significant Haemorrhage) a étudié l'effet d'une administration précoce d'acide tranexamique sur la mortalité, les événements thrombotiques et la transfusion dans une population de traumatisés présentant un risque de saignement important ou un saignement important. Cette étude prospective a inclus 20211 patients randomisés en 2 groupes : injection d'AT (d'1g sur 10min puis perfusion continue d'1g sur 8h) versus placebo dans les 8 heures après le traumatisme. Le résultat principal de cette étude est qu'il existe une diminution significative de la mortalité dans le groupe des patients ayant reçu de l'AT, et une diminution du risque de décès dû à un saignement (9). Concernant les effets indésirables, CRASH-2 n'a pas montré un nombre d'événements thrombotiques plus important dans le groupe des patients traités par AT. Au contraire il existe une diminution des infarctus du myocarde dans ce groupe (80). Dans cette même population, une analyse en sous-groupes des délais d'injection a montré une diminution du risque de décès par un saignement dans le groupe des patients ayant reçu de l'AT dans la 1<sup>ère</sup> heure, et dans le groupe ayant reçu de l'AT entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> heure. Il existait, par contre, une augmentation de la mortalité dans le groupe traité par AT plus de 3 heures après le traumatisme (10).

Au vu de ces résultats, les recommandations européennes de 2013 (49), concernant la prise en charge de la coagulopathie et de l'hémorragie consécutive à un traumatisme, ont mis en première place l'utilisation d'acide tranexamique. Il est maintenant recommandé d'administrer le plus tôt possible dans les trois premières heures suivant le traumatisme (grade 1B) chez les patients à risque ou avec un saignement important, une dose d'1g sur 10 minutes suivie d'une perfusion continue d'1g sur 8 heures (Grade1A).

# Matériel et Méthodes

## 1. Description et techniques de l'étude

### 1.1. Critères et période d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients traumatisés, à risque de saignement ou avec un saignement majeur, ayant bénéficié d'un TEG lors du bilan biologique initial systématique d'un traumatisé grave. Ce bilan biologique initial pouvait être prélevé soit en préhospitalier par le SAMU 59, soit aux soins intensifs du pôle des urgences du CHRU de Lille et devait être réalisé avant l'injection d'acide tranexamique (AT). L'AT devait être injecté dans les trois heures suivant le traumatisme. Les patients de l'étude ont été inclus sur une période de 20 mois, de Mai 2011 à Janvier 2013. Les patients présentant des troubles de l'hémostase connus et/ou sous traitement anticoagulant ont été exclus de l'étude.

### 1.2. Description de l'étude

Une première série de prélèvements a été réalisée soit lors de la prise en charge préhospitalière, soit à l'arrivée aux soins intensifs. Ces prélèvements, réalisés en routine chez tout patient traumatisé grave, sont composés d'une analyse hématologique, biochimique et de la coagulation. Dans notre étude, les analyses de la coagulation lors du prélèvement initial comprenaient les paramètres de coagulopathie standard et une analyse thromboélastographique (TEG1). Ces prélèvements étaient rapidement envoyés par pneumatique puis analysés en urgence au laboratoire d'hémostase du CHRU de Lille.

Une injection d'1g d'acide tranexamique sur 10 minutes était réalisée juste après les prélèvements. Cette injection d'acide tranexamique devait être administrée dans les 3 heures suivant le traumatisme. Une perfusion continue d'AT d'1g sur 8 heures était mise en place en fonction des résultats du bilan lésionnel.

Une deuxième série de prélèvements a été réalisée après l'injection d'acide tranexamique, comprenant des paramètres de coagulation et une analyse TEG (TEG2) dans le cadre de la surveillance rapprochée d'un patient à risque de CAT.

Il s'agit donc d'une étude prospective observationnelle de type avant / après.

Les heures du traumatisme ( $T_0$ ), du TEG1, du bolus d'acide tranexamique et du TEG2 ont été relevées. Les délais entre ces différents événements ont été calculés.

### **1.3. Caractéristiques techniques spécifiques au TEG**

Les prélèvements pour l'analyse TEG ont été réalisés sur des tubes citratés, puis envoyés au laboratoire d'hémostase par pneumatique. À la réception du prélèvement, le technicien du laboratoire prélevait 1ml du tube citraté afin de mettre l'échantillon sanguin en contact avec du kaolin (activateur de la coagulation) dans un petit récipient. Ce flacon était renversé cinq fois puis on en prélevait alors une quantité de 360 $\mu$ l à laquelle on ajoutait 20 $\mu$ l de chlorure de calcium afin de neutraliser l'effet du citrate. Le tout était placé dans une cupule où était réalisée l'analyse thromboélastographique. Les analyses ont été effectuées par des techniciens du laboratoire formés à cette technique sur le TEG® 5000 (Haemonetics). L'interprétation des résultats s'est faite via la version 4.2 du logiciel analytique TEG® (TAS).

Les paramètres R, K,  $\alpha$ , MA, G, EPL, LY30 mesurés par le TEG ont été étudiés.

La quantité restante de l'échantillon sanguin contenu dans le tube citraté a été congelée afin de réaliser si besoin des mesures biologiques complémentaires .

## **2. Descriptif de la population**

### **2.1. Données générales**

L'âge (en année) et le sexe ont été relevés pour chaque patient, ainsi que le mécanisme lésionnel (traumatisme pénétrant ou fermé).

### **2.2. Données cliniques**

Pour chaque patient, les informations cliniques suivantes ont été relevées : le score de Glasgow (GSC), la PAS ou Pression Artérielle Systolique (en mmHg) à la prise en charge initiale en préhospitalier, la PAM ou Pression Artérielle Moyenne (en mmHg), la fréquence cardiaque (en

bpm), la température (en °C), et à l'arrivée le taux d'hémoglobine (en g/dl) via la technique de l'HemoCue® (B-Haemoglobin System).

Certaines de ces données nous ont permis de calculer des scores de gravité tels que le score MGAP (Mechanism, Glasgow coma scale, Age and arterial Pressure), l'ISS (Injury Severity Score), le RTS (Revised Trauma Score).

### **2.3. Données biologiques**

Dès l'entrée dans le Service d'Accueil des Urgences Vitales (SAUV) ou lors de la prise en charge préhospitalière, un premier prélèvement sanguin était réalisé. Parmi les examens biologiques demandés, nous avons retenu pour notre étude les paramètres suivants :

- des paramètres d'hémostase : TQr, TCA (s), FII (%), FV (%), fibrinogène (g/l) par méthode Clauss (fib), Calcium ionisé (mg/l)
- l'excès de base ou BE (mEq/l) et les lactates (mg/ml) prélevés sur un gaz du sang artériel
- le taux d'hémoglobine (g/dl) et le nombre de plaquettes mesurés sur une numération globulaire
- les D-dimères (DDi) et les monomères de fibrine (MDF)
- les paramètres TEG (R,  $\alpha$ , MA, EPL, LY30).

Ces différents déterminants de la coagulation ont également été mesurés lors d'un deuxième prélèvement de suivi de la coagulopathie. Le taux d'hémoglobine, les plaquettes, le calcium ionisé et le BE n'ont pas été étudiés lors de ce deuxième prélèvement car ceux-ci n'étaient pas systématiquement demandés. Une corrélation statistique entre les paramètres TEG et les paramètres biologiques a également été recherchée.

Le but principal de cette étude était d'analyser l'influence d'un bolus d'acide tranexamique sur les paramètres biologiques mesurés par le TEG. Dans la population générale, à chaque prélèvement TEG1 (Avant) et TEG2 (Après), les paramètres d'hémostase et les paramètres TEG étaient relevés. Une analyse statistique était réalisée pour comparer chaque paramètre avant versus



après traitement. Le sens de variation de ces paramètres a été relevé (aggravation / amélioration).

Les objectifs secondaires de notre étude étaient :

- d'analyser dans notre population, les patients présentant une CAT ou des critères de gravités.
- d'évaluer les effets de l'AT par le TEG en fonction des sous-groupes (TQr>1,2 ; hypothermie.....)

#### **2.4. Critères de gravité de coagulopathie**

Dans notre étude, une coagulopathie était biologiquement définie par un TQr >1,2.

Plusieurs critères de gravité ont été relevés dans la population générale : des critères cliniques issus des scores de gravité du traumatisé (ISS >25 ; traumatisme crânien grave (AIS >3) ; MGAP <18) et des critères biologiques définissant la CAT (TQr >1,2) ; des critères prédictifs d'une CAT (T <35,5 °C ; BE <-6 mEq/l ; fibrinogène <1,5 g/l ; plaquettes <150x10<sup>9</sup> ; transfusion précoce et transfusion massive).

Les nombres de patients présentant des valeurs biologiques pathologiques déterminées selon la littérature (TQr >1,2 ; TCA >35 ; fibrinogène <1,5 g/l) (45) et des valeurs pathologiques du TEG déterminées par le constructeur (R >8 ;  $\alpha$  <55 ; MA <51 ; EPL >15 ; LY30 >7,5) ont été relevés et comparés avant versus après traitement.

#### **2.5. Événements intercurrents et mortalité**

Deux types de complications survenant dans les 28 premiers jours ont été relevés dans le dossier médical : d'une part, les accidents thromboemboliques (ATE) et d'autre part, une insuffisance rénale (IRénale).

La mortalité à 24 heures et à 28 jours a été relevée. La mortalité prédite a été calculée par le TRISS et a été exprimée en pourcentage.

## **2.6. Données sur les traitements**

Tous les produits dérivés du sang transfusés aux patients avant le deuxième prélèvement biologique de contrôle et sur les 24 premières heures ont été relevés : le nombre de concentrés de globules rouges (CGR), les doses de concentré de fibrinogène (en g/l), le nombre de Plasmas Frais Congelés (PFC), le nombre de Concentrés de Plaquettes d'Aphérèse (CPA).

## **2.7. Facteurs prédictifs de coagulopathie**

La coagulopathie aiguë du traumatisé se définit pour certains auteurs par la présence d'un  $TQr > 1,2$  (Frith). Afin de savoir quels paramètres pourraient être prédictifs d'un état coagulopathie défini par  $TQr > 1,2$ , nous avons comparé les résultats obtenus après analyse en courbe ROC sur les paramètres TEG1 ( $\alpha_1$ ,  $MA_1$  et  $EPL_1$ ), l'ISS, l'excès de base, le taux de fibrinogène et la température.

La sensibilité (Se), la spécificité (Spé), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) ont été relevées pour chaque paramètre à un seuil défini. Ces seuils correspondaient pour les paramètres TEG aux seuils pathologiques fournis par le constructeur Haemonetics soit :  $\alpha < 55$  ;  $MA < 51$  ;  $EPL > 15$ . Les autres seuils correspondent à ceux utilisés dans l'étude, c'est-à-dire :  $ISS > 25$  ;  $T < 35,5^\circ C$  ;  $Fib < 1,5g/l$  ;  $BE < -6mEq/l$ .

Les mêmes analyses ont été effectuées pour un état d'hypofibrinogénémie ( $< 1,5g/l$ ) car certains auteurs estiment que la définition  $TQr > 1,2$  est trop réductrice (45).

Toutes les analyses comparées ont été réalisées lors du premier prélèvement sanguin (TEG1).

## **3. Analyse de sous-groupes**

### **3.1. Analyse de la mortalité et de la transfusion**

#### *3.1.1. En fonction des critères de gravité*

Parmi les critères de gravité définis précédemment, les 7 plus fréquents ont été isolés : l' $ISS > 25$  ; la présence d'un TC grave ( $AIS > 3$ ) ;  $T < 35,5^\circ C$  ;  $BE < -6mmol/l$  ; le  $TQr > 1,2$  ; le fibrinogène  $< 1,5g/l$  ;

et les patients ayant bénéficié d'une transfusion de CGR ou de fibrinogène dans la première heure (CGR Fib avt).

La répartition et la fréquence de ces critères de gravité ont été analysées en premier lieu dans la population générale puis dans le sous-groupe des patients décédés.

Une régression linéaire du nombre de CGR transfusés en fonction du nombre de critères de gravité a été réalisée.

### 3.1.2. En fonction des paramètres cliniques, biologiques et TEG

Afin de mieux cerner les particularités des patients décédés, en comparaison avec celles des patients non décédés, les paramètres cliniques GSC, Température et ISS ; les paramètres biologiques correspondant au premier prélèvement Hb, TCA, TQr, Fib et BE ; ainsi que tous les paramètres TEG ont été comparés.

L'évolution des paramètres TEG des patients décédés après traitement a été évaluée.

## 3.2. Analyse des patients sans critère de gravité

Les patients présentant un ISS<25, une absence de traumatisme crânien grave, un TQr<1,2, un fibrinogène >1,5g, un BE >-6mmol/l, et une température supérieure à 35,5°C ont été identifiés.

L'évolution des paramètres de coagulation standard et TEG a été analysée.

## 3.3. Analyse de la fibrinolyse

Concernant le versant fibrinolytique de la coagulopathie, les seuls marqueurs de fibrinolyse dosables en pratique courante sont les D-dimères (DDi). Les DDi avant et après traitement par acide tranexamique ont été analysés selon l'évolution de leur taux. La répartition du nombre de patients selon des seuils de DDi définis a ensuite été analysée avant et après traitement.

Les DDi ont été répartis selon 4 groupes en fonction de leur taux de la façon suivante:

Groupe	A	B	C	D
DDi ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0,5	0,5 - 10	10 - 50	>50

Les patients présentant des paramètres TEG1 de lyse anormaux (EPL> 15 ; LY30> 7,5) étaient identifiés comme ayant une hyperfibrinolyse. Ils ont alors été comparés au reste de la population

de l'étude sur les critères suivants : âge, délai entre le traumatisme et l'injection d'acide tranexamique (délai AT), température (T), ISS, taux d'hémoglobine (Hb), excès de base (BE), hémostase standard, paramètres TEG1. Nous avons également comparé les patients coagulopathes TQr>1,2 avec hyperfibrinolyse (EPL> 15 et/ou LY30> 7,5) versus TQr>1,2 sans hyperfibrinolyse.

#### **4. Analyse de l'évolution des paramètres TEG en fonction des sous-groupes**

Dans la population étudiée, des sous-groupes ont été isolés en fonction de la présence ou de l'absence de critère de gravité ou de risque de coagulopathie.

Six sous-groupes étaient étudiés : les patients présentant un ISS supérieur à 25 (ISS25), les patients présentant un TQr>1,2 (TQr), les patients présentant une température <35,5 °C (hypoT), les patients présentant un fibrinogène <1,5 g/l (hypoFib), les patients ayant reçu avant le TEG2 des CGR et/ou du fibrinogène (CGR Fib avt), et les patients ayant reçu de l'AT dans la première heure du traumatisme. Un test de corrélation entre ces groupes a été réalisé, afin de rechercher si les sous-groupes étaient liés entre eux.

La variation des paramètres TEG en fonction de l'appartenance ou non à un sous-groupe a été analysée. Les paramètres  $R_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $MA_1$ ,  $LY30_1$ , et  $EPL_1$  appartenaient au TEG1 et les paramètres  $R_2$ ,  $\alpha_2$ ,  $MA_2$ ,  $LY30_2$ , et  $EPL_2$  au TEG2.

#### **5. Analyse de l'évolution du nombre de patients coagulopathes après traitement.**

Nous avons également étudié le nombre de patients présentant des paramètres de coagulation pathologiques (TEG, TCA, TQr) avant versus après traitement. Les effectifs avant et après traitement ont été analysés de façon statistique.

## 6. Analyse statistique

Les données cliniques, biologiques, thromboélastographiques et temporelles ont été recueillies à l'aide du logiciel Excel® (Microsoft). L'analyse statistique de ces données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS software® version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513) et grâce au soutien méthodologique du département de biostatistiques du pôle de santé publique du CHRU de Lille. Les représentations graphiques ainsi que les courbes ROC ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT® (Addinsoft).

Les résultats descriptifs ont été exprimés par la médiane avec le premier et le troisième quartile. La distribution normale des variables quantitatives a été testée selon le test de Shapiro Wilks. Concernant la comparaison entre deux échantillons, le test de Student apparié a été utilisé lorsque la variable numérique était normale (test paramétrique), alors que le test de Wilcoxon apparié ou le test de Mann-Whitney a été utilisé lorsque la variable numérique était non-normale (test non-paramétrique).

Un test de McNemar (ou test de symétrie) a été effectué pour comparer les effectifs avant et après traitement pour les variables qualitatives.

Un test de corrélation de Pearson entre les paramètres TEG et la biologie a été réalisé.

Concernant les sous-groupes, une analyse en composantes principales a été réalisée afin d'objectiver une liaison existante entre ces sous-groupes.

Une régression linéaire en ajustant sur le paramètre au temps 1 (au premier prélèvement), a été réalisée pour l'analyse de la variation des paramètres TEG selon les sous-groupes.

Pour la prédiction du risque d'observer un TQR>1,20 et du risque d'observer un fibrinogène<1,5g/l, des courbes ROC ont été établies avec les marqueurs de gravité. Les sensibilités (Se), spécificités (Spé), valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN) de chaque marqueur de gravité ont été relevées.

Les intervalles de confiance de notre étude ont été donnés à 95% et une différence a été jugée significative par convention au risque  $\alpha$  inférieur ou égal à 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

# Résultats

## 1. Description générale de la population

Général	Nombre de patients	72	
	Age (Années)	33 [22,5 – 50,0]	
	Sexe (% hommes)	72	
	Traumatisme fermé (%)	87,5	
Clinique	GSC	15 [7 – 15]	
	PAS (mmHg)	120 [102 – 139]	
	PAM (mmHg)	89 [76 – 99]	
	Fc (bpm)	96 [82 – 108]	
	T (°C)	36 [35 – 37]	
	Hémocue (g/dl)	12 [11 – 14]	
	MGAP	25 [19 – 27]	
	ISS	18 [12 – 29]	
Biologie	Hb (g/dl)	13 [11 – 14]	
	Plaquettes ( $10^9/l$ )	216 [181 – 279]	
	BE (mEq/l)	-4 [-6 – -2]	
	Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	1,2 [1,1 – 1,2]	
	TQr	1,1 [1,0 – 1,2]	
	Fib (g/l)	2,2 [1,5 – 2,7]	
			<i>Nombre</i>
Critères de gravité	ISS>25	27	38
	MGAP<18	13	18
	TC grave (AIS>3)	22	30
	T<35,5°C	20	28
	Fib<1,5 g/l	18	30
	BE<-6 mEq/l	16	22
	TQr >1,2	20	28
	Plaq<150000	8	11
Transfusion précoce	CGR avant 2 <sup>ème</sup> TEG	10	14
Transfusion massive	>4 culots la 1 <sup>ère</sup> heure	7	10
	ou >10 culots les 24 premières heures		
		<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Événements intercurrents	Insuffisance rénale	4	5,5
	ATE	1	1
Mortalité	H24	2	3
	J28	7	10
	TRISS (%)	18	

tableau 1 : Données démographiques

L'âge, les données cliniques et biologiques sont exprimées en médiane et interquartiles ; le sexe, le type de traumatisme, les critères de gravité, les événements intercurrents et la mortalité sont exprimés en nombre de patients et en pourcentage de la population.

L'analyse des données démographiques du tableau 1 nous montre la présence dans l'étude d'une population majoritairement jeune, masculine et ayant subi un traumatisme grave (ISS médian à 18). L'analyse des paramètres cliniques et biologiques retrouve des valeurs normales dans la population générale, excepté pour la température qui est relativement basse. Concernant les critères de gravité : 28% des patients avaient une CAT (TQr > 1,2) ; 38% des patients avaient

un ISS supérieur à 25 ; 16 patients avaient un BE inférieur à -6 mEq/l alors que 15 patients présentaient un taux de lactates supérieur à 200 mg/l. De plus, le calcium ionisé était inférieur à 1,10 mmol/l chez 7 patients.

24 patients ne présentaient aucun des critères de gravité de CAT suivant : un ISS > 25 ; un TQR >1,2 ; un fibrinogène > 1,5 g/l ; un excès de base < -6 ; une transfusion précoce ; un TC grave et une T < 35,5°C.

Quatre patients ont présenté un épisode d'insuffisance rénale modérée avec récupération d'une fonction rénale normale sans nécessité de recours à la dialyse dans un contexte de rhabdomyolyse. Une thrombose veineuse profonde a été diagnostiquée sept jours après le traumatisme.

Comme décrit dans le tableau 2 ci-dessous, 10 patients ont reçu des concentrés de globules rouges dans la première heure de la prise en charge. 24 patients de l'étude ont reçu des CGR dans les 24 premières heures. 12 patients ont reçu des PFC, pour une quantité médiane reçue de 6.

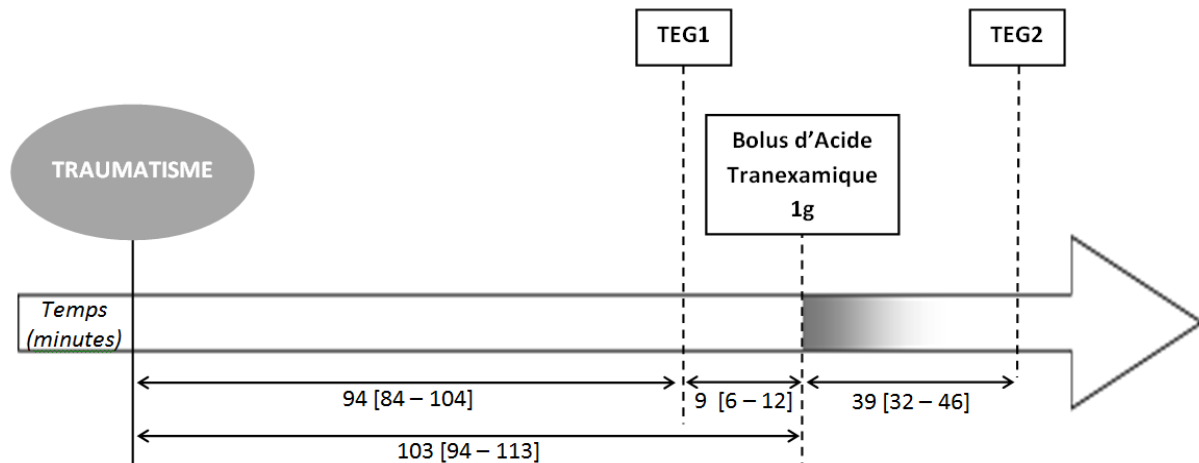
	Nombre de patients	Pourcentage de patients	Quantité médiane reçue
<i>Transfusion</i>			
CGR précoce	10	14	3 [2 – 4]
CGR dans les 24 premières heures	24	33	4 [2 – 9]
<i>Réanimation hémostatique</i>			
fibrinogène précoce	11	15	3 [3 – 4,5]
fibrinogène dans les 24 premières heures	15	21	3 [3 – 4,5]
PFC dans les 24 premières heures	12	17	6 [4 – 7]
CPA/MCP dans les 24 premières heures	7	10	12 [10 – 15]

tableau 2 : Nombre de patients transfusés en produits sanguins et facteurs de coagulation, et quantité en fonction du temps. Les quantités de CGR et PFC sont exprimées en unités ; le fibrinogène est exprimé en g/l ; les CPA/MCP sont exprimés en  $0,5 \times 10^{11} / 10\text{kg}$ .  
Toutes les quantités sont exprimées en médiane avec interquartiles.

7 patients présentaient des critères de transfusion massive correspondant à la transfusion de plus de 4 CGR durant la première heure de prise en charge et/ou plus de 10 CGR durant les 24 premières heures. Ces patients ont en moyenne reçus 8 CGR, 7 PFC et 12 CPA ( $0,5 \times 10^{11} / 10\text{kg}$ ), soit un ratio moyen de 1/0,9/1,5 (CGR/PFC/CPA).

## 2. Description de la prise en charge

Lors de cette étude, 6 patients ont été inclus en préhospitalier. 13 patients ont pu bénéficier d'une injection d'acide tranexamique dans la première heure du traumatisme. 48 patients ont reçu une perfusion continue d'acide tranexamique après leur bolus.



graphe 1 : Délai de prise en charge moyen (avec intervalle de confiance) en minutes.

Le délai moyen entre le traumatisme et l'injection du bolus d'acide tranexamique était de 103 minutes. Le délai moyen entre les prélèvements TEG1 et TEG2 était de 48 minutes.

## 3. Relation entre les paramètres biologiques et cliniques lors de la prise en charge initiale

### 3.1. TEG et biologie standard

Sur le tableau de corrélation ci-dessous (tableau 3) réalisé sur le premier prélèvement (TEG1), on considère qu'il existe un lien statistique fort entre les paramètres si le coefficient de corrélation  $r$  est supérieur à 0,7 (en valeur absolue).

Le paramètre définissant la coagulopathie dans notre étude est le TQr. Ce paramètre est ici corrélé avec le TCA ( $r=0,76$ ) et inversement corrélé avec le taux des facteurs de coagulation : F II, F V et fibrinogène ( $|r|>0,7$ ). Les monomères de fibrine (MDF), marqueurs de l'activation de la coagulation, sont ici faiblement corrélés avec les marqueurs de la coagulopathie.



L'excès de base (BE) est un marqueur connu de l'état de choc (81). Celui-ci est corrélé avec les marqueurs de la coagulopathie (de façon plus importante avec le TCA ( $r=-0,7$ ) qu'avec le TQr ( $r=-0,57$ )).

Concernant les paramètres TEG, on observe d'une part que le paramètre MA (reflet de la solidité du caillot) est corrélé avec les paramètres de coagulopathie (TQr et TCA). D'autre part, les marqueurs TEG de fibrinolyse (EPL et LY30) sont corrélés avec l'état de choc (BE), la coagulopathie (TCA) et le paramètre MA.

Les D-Dimères (DDi), marqueurs de la fibrinolyse, sont peu corrélés aux paramètres de coagulopathie, comme aux paramètres TEG de fibrinolyse.

Variables	BE	TCA	F II	F V	TQr	Fib	MDF	MA	DDi	EPL	LY30
BE	1	-0,70	0,47	0,39	-0,57	0,50	-0,26	0,67	-0,40	-0,72	-0,74
TCA	-0,70	1	-0,54	-0,51	0,76	-0,47	0,23	-0,82	0,53	0,75	0,77
F II	0,47	-0,54	1	0,82	-0,76	0,77	-0,34	0,68	-0,44	-0,34	-0,34
F V	0,39	-0,51	0,82	1	-0,78	0,76	-0,42	0,64	-0,47	-0,29	-0,27
TQr	-0,57	0,76	-0,76	-0,78	1	-0,72	0,32	-0,74	0,49	0,44	0,44
Fib	0,50	-0,47	0,77	0,76	-0,72	1	-0,26	0,67	-0,39	-0,27	-0,27
MDF	-0,26	0,23	-0,34	-0,42	0,32	-0,26	1	-0,2	0,49	0,14	0,13
MA	0,67	-0,82	0,68	0,64	-0,74	0,67	-0,20	1	-0,47	-0,70	-0,70
DDi	-0,40	0,53	-0,44	-0,47	0,49	-0,39	0,49	-0,47	1	0,38	0,39
EPL	-0,72	0,75	-0,34	-0,29	0,44	-0,27	0,14	-0,70	0,38	1	0,97
LY30	-0,74	0,77	-0,34	-0,27	0,44	-0,27	0,13	-0,70	0,39	0,97	1

tableau 3 : Corrélation des paramètres biologiques et TEG lors du premier prélèvement ( $p<0,01$ )  
 (On considère pour le tableau ci-dessus que la corrélation est satisfaisante pour un résultat (en valeur absolue) supérieur à 0,7).

### 3.2. Analyse des facteurs prédictifs de la coagulopathie

Un TQr supérieur à 1,2 définit de manière simple la coagulopathie aiguë du traumatisé. Nous avons donc cherché à savoir si les paramètres qui définissaient certains des sous-groupes pouvaient être prédictifs d'un TQr>1,2. La même démarche a ensuite été adoptée pour une prédiction d'un fibrinogène inférieur à 1,5g/l.

### 3.2.1. Sensibilité - Spécificité des marqueurs de gravité

Parmi les 20 patients ayant une coagulopathie (TQr>1,2) (tableau 4), on note que 45% d'entre eux avaient une température inférieure à 35,5°C ; 50% avaient un MA<51 ; 55% avaient un angle  $\alpha$ <55 et 70% avaient un fibrinogène <1,5g/l. 25% des patients coagulopathes avaient des paramètres TEG de lyse pathologiques (EPL>15).

52 patients avaient un TQr<1,2. On note que tous avaient un paramètre MA et des paramètres de lyse normaux. 98% d'entre eux avaient un fibrinogène supérieur à 1,5.

Parmi les 18 patients avec un fibrinogène <1,5g/l (tableau 5), 44% d'entre eux avaient une température T<35,5°C ; 50% avaient un MA<51, 61% avaient un angle  $\alpha$  < 55, et 72% d'entre eux avaient un TQr >1,2. Enfin, 17% de ces patients présentaient des paramètres TEG de lyse pathologiques (EPL>15).

54 patients avaient un fibrinogène supérieur à 1,5g/l. Nous avons observé que 98% d'entre eux avaient un MA > 51 ; 96% avaient un angle  $\alpha$  > 55 et 93% avaient un TQr < 1,2.

### 3.2.2. Valeurs prédictives

TQr>1,2	$\alpha$	MA	EPL	BE	Fib	T	ISS
Prévalence	28%	28%	28%	24%	28%	28%	28%
AUC	0,77	0,84	0,56	0,75	0,90	0,67	0,74
IC AUC	]0,13 ; 0,41[	]0,22 ; 0,46[	] -0,28 ; 0,40[	]0,09 ; 0,41[	]0,32 ; 0,49[	]0,03 ; 0,32[	]0,13 ; 0,34[
Effectif	20	20	20	18	20	20	20
Seuil	<55	<51	>15	<-6	<1,5	<35,5	>25
Sensibilité	55%	50%	25%	53%	70%	45%	55%
Spécificité	90%	100%	100%	87%	98%	77%	74%
VPP	69%	100%	100%	57%	93%	43%	46%
VPN	84%	84%	77%	85%	89%	78%	81%

tableau 4 : la Sensibilité, la Spécificité, la Valeur Prédictive Positive et la Valeur Prédictive Négative pour la prédiction d'un TQr>1.2 au seuil analysé ont été déterminés selon les tableaux de contingence des courbes ROC représentées sur le Graphe 2.

Dans notre travail une coagulopathie (TQr> 1,2) était toujours présente lorsque les paramètres TEG MA et EPL étaient anormaux (tableau 4). Cette probabilité était de 93% lorsque le fibrinogène était inférieur à 1,5 g/l.

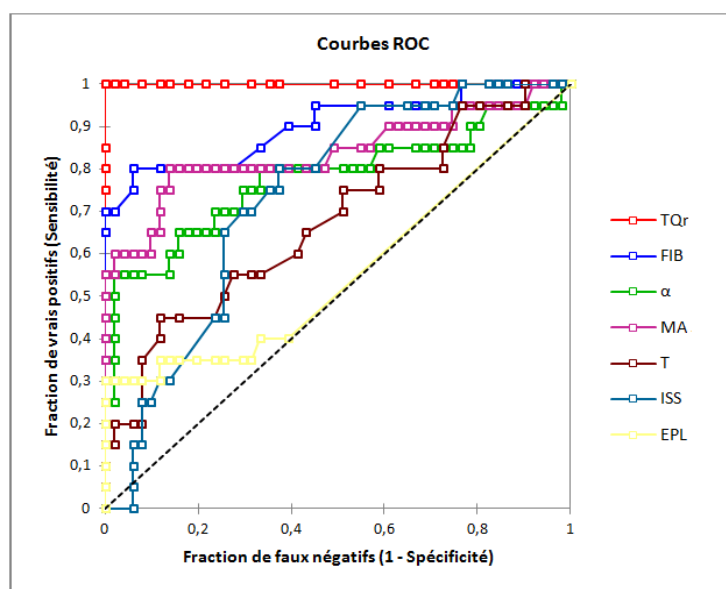
La probabilité d'avoir un TQr<1,2 était de 78% lorsque la température était supérieure à 35,5°C ; de 84% lorsque le MA>51 et de 89% lorsque le fibrinogène était supérieur à 1,5 g/l.

<b>Fib&lt;1,5</b>	<b>α</b>	<b>MA</b>	<b>EPL</b>	<b>BE</b>	<b>TQr</b>	<b>T</b>	<b>ISS</b>
Prévalence	25%	25%	25%	27%	25%	25%	25%
AUC	0,85	0,88	0,46	0,78	0,94	0,60	0,74
IC AUC	]0,25 ; 0,45[	]0,28 ; 0,47[	] -0,44 ; 0,36[	]0,15 ; 0,40[	]0,40 ; 0,48[	] -0,07 ; 0,27[	]0,13 ; 0,34[
Effectif	18	18	18	17	18	18	18
Seuil	<55	<51	>15	<-6	>1,2	<35,5	>25
Sensibilité	61%	50%	17%	47%	72%	44%	56%
Spécificité	93%	98%	96%	85%	93%	76%	74%
VPP	73%	90%	60%	53%	76%	38%	42%
VPN	87%	86%	77%	81%	91%	80%	83%

tableau 5 : la Sensibilité, la Spécificité, la Valeur Prédicative Positive et la Valeur Prédicative Négative pour la prédiction d'un Fib<1,5 au seuil analysé ont été déterminés selon les tableaux de contingence des courbes ROC représentées sur le Graphe 3.

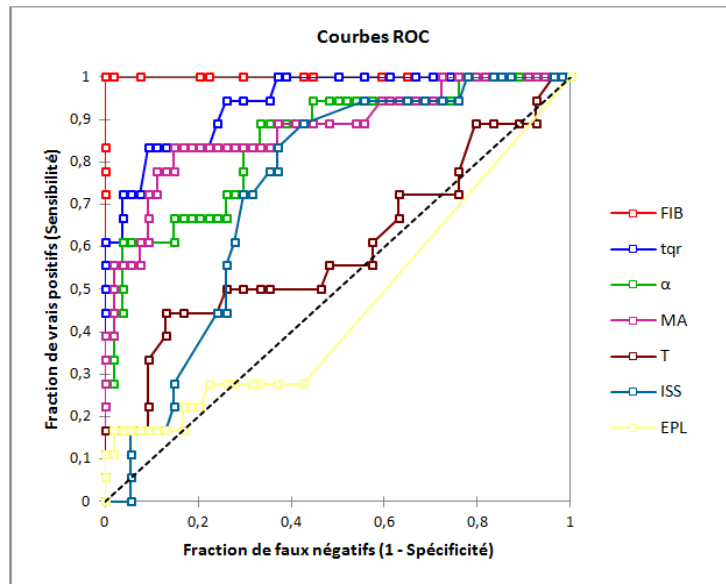
Par ailleurs, la probabilité d'avoir un fibrinogène inférieur à 1,5g/l (tableau 5) était de 90% lorsque le MA était <51. Cette probabilité était de 76% lorsque le TQr était >1,2.

Enfin, la probabilité d'avoir un fibrinogène supérieur à 1,5 était de 86% lorsque le MA >51 et de 91% lorsque le TQr<1,2.



graphe 2 : Courbe ROC pour la prédiction d'un TQr>1,2 pour les paramètres fibrinogène, α, MA, Température (T), ISS et EPL lors du premier prélèvement.

Dans notre travail, l'analyse de l'aire sous la courbe nous montre que les deux paramètres les plus prédictifs d'une coagulopathie sont la mesure du fibrinogène et le MA du TEG (graphe 2). De même le TQr et le MA sont assez prédictifs une hypofibrinogénémie (graphe3).



graphe 3 : Courbe ROC pour la prédiction d'un Fib<1,5 pour les paramètres TQr,  $\alpha$ , MA, Température (T), ISS et EPL lors du premier prélèvement.

#### 4. Analyse dans la population générale de l'évolution après traitement du TEG et de la biologie

La question principale de cette étude était d'étudier l'effet d'un bolus d'acide tranexamique (AT) sur la coagulation du traumatisé grave.

TCA	Avant	30 ; 34 +/- 4	$p=0,33$
	Après	29 ; 37 +/- 6	
TQr	Avant	1,10 ; 1,15 +/- 0,50	$p=0,13$
	Après	1,15 ; 1,36 +/- 0,22	
F V	Avant	80 ; 80 +/- 7	$p<0,01$
	Après	63 ; 60 +/- 7	
F II	Avant	85 ; 84 +/- 5	$p<0,01$
	Après	78 ; 72 +/- 5	
Fib	Avant	2,20 ; 2,17 +/- 0,20	$p<0,01$
	Après	2,00 ; 1,96 +/- 0,17	

tableau 6 : Analyse de l'évolution des données biologiques (n=72), avant versus après injection d'acide tranexamique dans la population générale (un test t de Student a été réalisé pour les F II, F V et Fib et un test de Wilcoxon pour le TCA et le TQr). (Médiane ; moyenne +/- déviation standard)

Le tableau précédent nous montre une tendance à l'aggravation des paramètres standards d'hémostase TQr et TCA lors du 2<sup>ème</sup> prélèvement (NS). Les taux des facteurs de coagulation (FII, FV et fibrinogène) sont significativement diminués au 2<sup>ème</sup> prélèvement ( $p<0,01$ ).

Concernant les paramètres TEG, il existe une tendance à la réduction du pourcentage de lyse du caillot à 30 min ( $p= 0,07$ ) et une diminution significative de la lyse du caillot sur le paramètre EPL

( $p=0,05$ ) après injection d'AT ; alors que les paramètres analysés par le TEG correspondant à l'initiation de la coagulation (la vitesse de formation du caillot ( $\alpha$ ) et la stabilité du caillot (MA)) ne sont pas significativement modifiés. Néanmoins, l'analyse du temps avant l'initiation de la coagulation (R) a plutôt tendance à s'aggraver ( $p=0,06$ ).

R	Avant	4,7 ; 4,2 [3,7 ; 5,4]	$p=0,06$
	Après	4,9 ; 4,7 [3,8 ; 5,6]	
$\alpha$	Avant	60,7 ; 63,4 [56,0 ; 68,4]	$p=0,35$
	Après	61,8 ; 64,5 [58,1 ; 68,8]	
MA	Avant	59,8 ; 63,5 [56,9 ; 66,0]	$p=0,24$
	Après	60,7 ; 63,0 [58,0 ; 66,7]	
EPL	Avant	4,2 ; 0,0 [0,0 ; 0,8]	<b><math>p=0,05</math></b>
	Après	0,6 ; 0,0 [0,0 ; 0,3]	
LY30	Avant	3,7 ; 0,0 [0,0 ; 0,8]	$p=0,07$
	Après	0,5 ; 0,0 [0,0 ; 0,3]	

tableau 7 : Analyse de l'évolution par un test de Wilcoxon(  $n=72$ ) des paramètres TEG avant versus après injection d'acide tranexamique dans la population générale. (Moyenne ; médiane et interquartiles)

## 5. Analyse de sous-groupes

### 5.1. Corrélation entre les sous-groupes

Dans cette analyse nous avons cherché à savoir quels groupes de patients étaient liés les uns aux autres de manière statistique en fonction des critères de gravité définis précédemment. Les résultats sont exprimés selon des axes de lecture, chaque axe représentant un point commun entre les différents groupes. Un seul axe de lecture est ici représenté (tableau 8). Celui-ci nous montre que les patients traumatisés les plus graves (ISS > 25) sont corrélés avec ceux qui présentent une coagulopathie, une acidose, une hypofibrinogénémie et ceux qui requièrent une transfusion précoce.

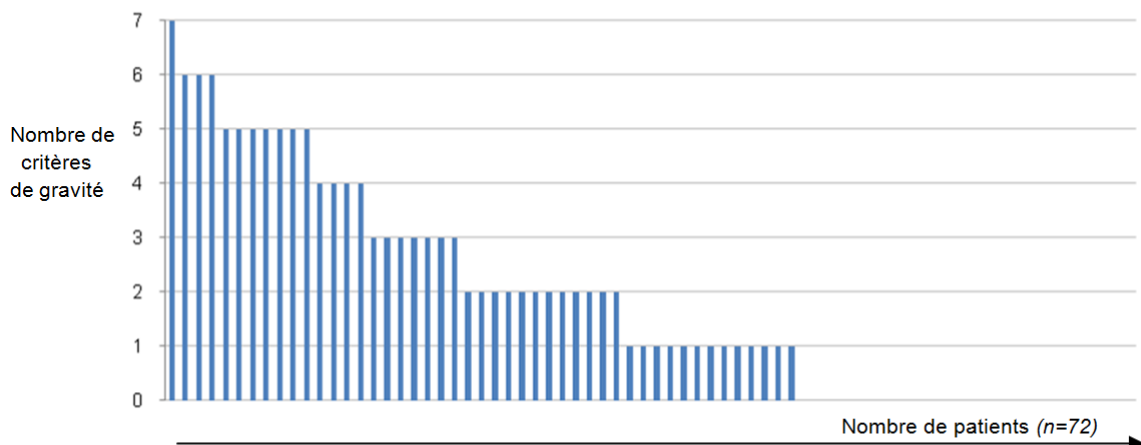
	ISS25	TQr	BE	hypoFib	CGR Fib avt
Coefficient de corrélation r de Pearson	0,74 $p<0,0001$	0,79 $p<0,0001$	0,76 $p<0,0001$	0,76 $p<0,0001$	0,76 $p<0,0001$

tableau 8 : Corrélation entre les sous-groupes lorsque  $r>0,7$ .

## 5.2. Analyse de la mortalité et de la transfusion

### 5.2.1. En fonction des critères de gravité

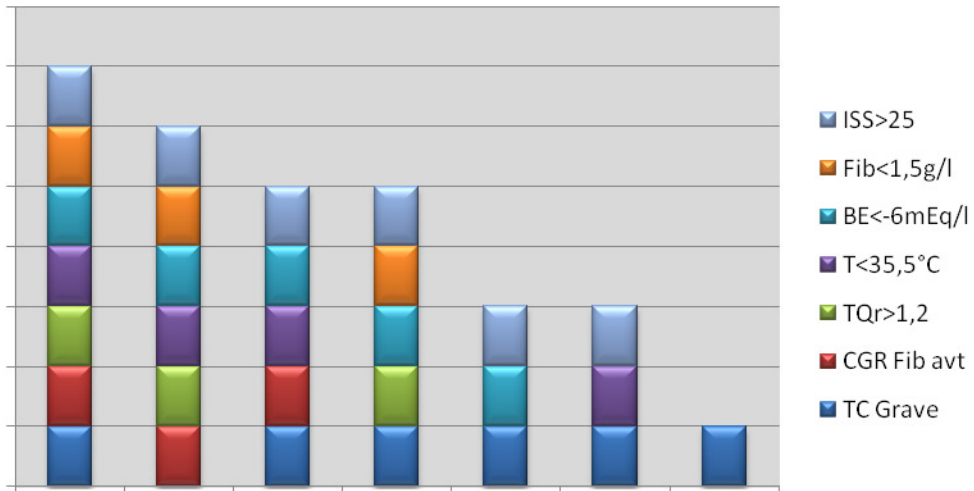
7 critères de gravité ont été retenus en fonction de leur fréquence dans la population de l'étude : la gravité des lésions ( $ISS > 25$ ) ; la présence d'un TC grave ( $AIS > 3$ ) ; la présence d'une coagulopathie ( $TQR > 1,2$ ) ; l'hypofibrinogénémie ( $Fib < 1,5$ ) ; l'hypothermie ( $T < 35,5$ ) ; l'acidose ( $BE < -6$ ) ; la transfusion précoce associée ou non à l'apport de fibrinogène avant le bilan TEG2 de contrôle (CGR Fib avt). La répartition du nombre de critères de gravité par patient dans la population de l'étude est présentée ci-dessous (graphe 4).



graphe 4 : Répartition du nombre de critères de gravité (en ordonnée) par patient (en abscisse).

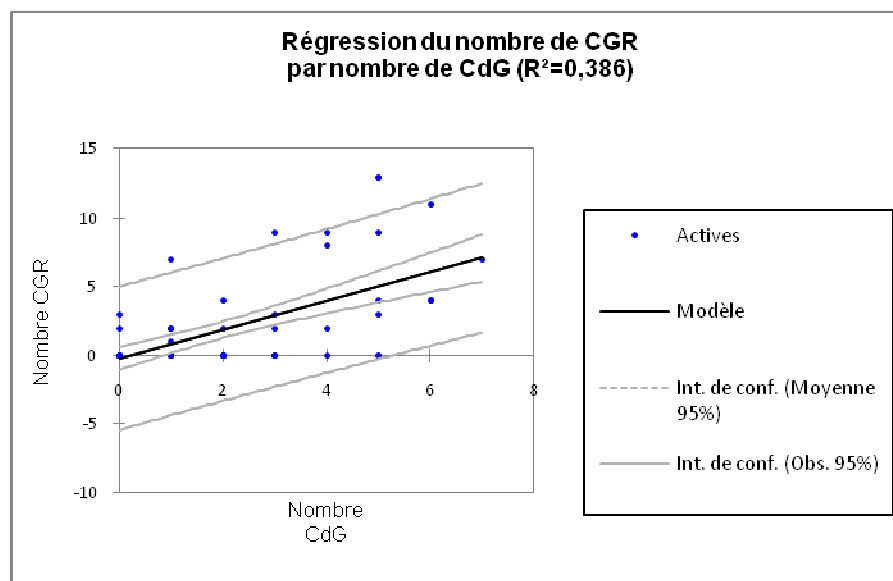
Un patient cumulait les 7 critères de gravité prédéfinis. 12 patients avaient 2 critères de gravité. 22 patients avaient au moins 3 critères de gravité. Au total on pouvait diviser la population générale en 3 : un tiers n'avait aucun de ces critères de gravité ; un tiers en avait un ou deux ; un tiers avait trois critères de gravité ou plus.

La mortalité a été relevée à 24 heures de l'admission et à 28 jours. Deux patients sont décédés de façon précoce et au total, 7 patients (9,7%) sont décédés dans les 28 jours. Le taux de mortalité moyen prédit par le TRISS était de 18%. Le graphe ci-dessous reprend les critères de gravité de chacun des patients décédés.



graphe 5 : Représentation des 7 patients décédés en fonction des critères de gravité.

Le nombre médian de critères de gravité des patients décédés était de 5 [3 ; 6]. 5 patients décédés présentaient un TC grave, 3 patients avaient un fibrinogène <1,5g/l. 6 patients avaient un ISS>25. Un patient avait comme seul critère de gravité un TC grave. Concernant la transfusion, une représentation graphique du nombre de CGR transfusés en fonction du nombre de critères de gravité a été réalisée (graphe 6). Celle-ci nous montre qu'il existe une augmentation du nombre de CGR transfusés lorsque le nombre de critères de gravité augmente. 2 patients décédés avaient présenté une hémorragie massive.



graphe 6 : régression linéaire du nombre de CGR en fonction du nombre de Critères de Gravité (CdG).

### 5.2.2. En fonction des paramètres cliniques, biologiques et TEG

Les caractéristiques des patients décédés et non décédés durant l'étude ont été comparées (tableau 9). Ces patients décédés ont un fibrinogène, un taux d'hémoglobine, une température, un score de Glasgow et un excès de base plus bas. Le TQr, l'ISS et le TCA sont augmentés de façon significative par rapport aux patients non décédés.

	Patients décédés (n=7)		Patients non décédés (n=65)		p
	Médiane	Interquartiles	Médiane	Interquartiles	
ISS	59	[48 ; 75]	18	[12 ; 26]	<b>p&lt;0,01</b>
T	34,7	[33,6 ; 36,1]	36,3	[35,5 ; 36,8]	<b>p=0,04</b>
GSC	5	[4 ; 8]	15	[8 ; 15]	<b>p=0,02</b>
Fib	1,80	[1,00 ; 1,95]	2,30	[1,80 ; 2,80]	<b>p=0,01</b>
TQr	1,15	[1,13 ; 1,40]	1,09	[1,04 ; 1,19]	<b>p=0,04</b>
TCA	49	[31 ; 72]	29	[27 ; 32]	<b>p=0,02</b>
BE	-9,0	[-16,1 ; -5,6]	-3,4	[-5,2 ; -1,4]	<b>p&lt;0,01</b>
Hb	10,8	[8,4 ; 11,7]	12,8	[11,3 ; 13,7]	<b>p=0,03</b>
R	5,70	[4,35 ; 7,25]	4,20	[3,70 ; 5,20]	p=0,06
MA	59,20	[32,45 ; 64,90]	63,60	[58,40 ; 66,10]	p=0,23
EPL	0,00	[0,00 ; 38,65]	0,00	[0,00 ; 0,80]	p=0,53

tableau 9 : Comparaison par un test de Mann-Whitney des patients décédés avec ceux non décédés à j28. Les résultats indiqués correspondaient au premier prélèvement.

L'ensemble des paramètres TEG des patients décédés sont pathologiques lors du premier prélèvement, la différence avec les patients non décédés n'est pas significative. Néanmoins on note que les deux patients qui avaient un R >8 sont décédés. De même, 3 patients sur 16 qui avaient un  $\alpha$ <55 et 2 patients sur 11 ayant un MA<51 sont décédés. Concernant les paramètres de lyse, 2 patients sur 6 présentant des critères d'hyperfibrinolyse (EPL>15 ; LY30>7,5) sont décédés.

De la même manière que dans la population générale, nous avons recherché une différence sur l'évolution des paramètres biologiques des patients décédés après traitement par AT.



Données (n=7)		Médiane	Interquartiles	<i>p</i>
TQr	Avant	1,15	[1,13 ; 1,40]	<i>p</i> =0,50
	Après	1,21	[1,09 ; 1,88]	
Fib	Avant	1,80	[1,00 ; 1,95]	<i>p</i> =0,63
	Après	1,50	[0,83 ; 2,03]	
R	Avant	5,70	[4,35 ; 7,25]	<i>p</i> =0,55
	Après	7,00	[6,10 ; 9,60]	
α	Avant	58,90	[27,84 ; 71,45]	<i>p</i> =1,00
	Après	44,20	[31,20 ; 66,45]	
MA	Avant	59,20	[32,45 ; 64,90]	<b><i>p</i>=0,02</b>
	Après	62,30	[42,50 ; 67,35]	
EPL	Avant	0,00	[0,00 ; 38,65]	<i>p</i> =0,63
	Après	0,00	[0,00 ; 0,70]	
LY30	Avant	0,00	[0,00 ; 38,65]	<i>p</i> =0,63
	Après	0,00	[0,00 ; 0,70]	

tableau 10 : Analyse par un test de Wilcoxon de l'évolution des paramètres TQr, Fib, R, α, MA, EPL et LY30 des patients décédés après traitement par AT.

Sur les paramètres de biologie standard, il n'y a pas d'évolution après traitement par AT. Concernant les paramètres TEG, il existe une amélioration significative du paramètre MA après traitement par AT. On note aussi une diminution de la fibrinolyse des patients décédés après traitement (NS).

## 6. Analyse de l'évolution des paramètres TEG en fonction des sous-groupes

Nous avons également cherché une différence dans l'évolution d'un paramètre TEG, après injection d'AT, en fonction de la présence ou l'absence d'un critère de gravité.

Le tableau 11 ci-dessous nous montre que le temps avant l'initiation de la coagulation augmente de façon plus importante chez les patients les plus graves (ISS>25) lors du prélèvement contrôle (TEG2).

Il existe une augmentation significativement plus importante de la vitesse de formation du caillot après traitement par AT lorsque la température des patients était supérieure à 35,5°C (*p*=0,05).

La qualité du caillot, représentée par le MA, est augmentée après traitement de façon plus importante pour les patients hypofibrinogénémiques.

Concernant les paramètres EPL et LY30, on note une diminution plus importante de la fibrinolyse après traitement par AT à chaque fois qu'un critère de gravité est présent, mais cette différence entre les groupes n'est pas significative.

Sous groupes		$R_2 - R_1$		$\alpha_2 - \alpha_1$		$MA_2 - MA_1$		$LY30_2 - LY30_1$		$EPL_2 - EPL_1$	
ISS25	ISS>25 (n=27)	4,7%	<b>p=0,02</b>	1,5%	p=0,12	6,8%	p=0,49	-95%	p=0,82	-95,6%	p=0,37
	ISS<25 (n=45)	3,2%		1,9%		-1,0%		-44,5%		-54,9%	
TQr	TQr>1,2 (n=20)	-4,9%	p=0,40	3,3%	p=0,15	8,0%	p=0,52	-95,6%	p=0,95	-96,9%	p=0,51
	TQr<1,2 (n=52)	8,4%		1,1%		-0,6%		-41,2%		-24,5%	
hypoT	T<35,5 (n=20)	3,7%	p=0,07	-1,6%	<b>p=0,05</b>	4,0%	p=0,88	-95,4%	p=0,98	-95,9	p=0,76
	T>35,5 (n=52)	4,5%		3,0%		0,5%		-47,3%		-41,5%	
hypoFib	Fib<1,5 (n=18)	-4,3%	p=0,40	2,4%	p=0,06	5,6%	<b>p=0,01</b>	-99,5%	p=0,07	-99,4%	p=0,09
	Fib>1,5 (n=54)	7,5%		1,8%		0,6%		-52,5%		-62,5%	
CGR Fib avt	Oui (n=14)	-0,2%	<b>p=0,05</b>	11,7%	p=0,91	12,1%	p=0,88	-96%	p=0,45	-96%	p=0,79
	Non (n=58)	5,3%		0,1%		-0,3%		-49,9%		-62,2%	

tableau 11 : Analyse de l'évolution des paramètres TEG en fonction des sous-groupes par une régression linéaire en ajustant au temps 1 (TEG1). L'augmentation de la moyenne du paramètre analysé est exprimée en pourcentage positif, la diminution du paramètre en pourcentage négatif.

## 7. Analyse des patients sans critères de gravité de coagulopathie

Données biologiques (n=24)		Médiane	Interquartiles	p
TCA	Avant	29	[27 ; 30]	p=0,41
	Après	29	[27 ; 34]	
TQr	Avant	1,06	[1,01 ; 1,11]	p=0,25
	Après	1,09	[1,02 ; 1,13]	
F V	Avant	98	[85 ; 105]	<b>p&lt;0,01</b>
	Après	82	[72 ; 85]	
F II	Avant	98	[90 ; 103]	<b>p&lt;0,01</b>
	Après	88	[84 ; 93]	
Fib	Avant	2,50	[2,30 ; 2,80]	<b>p&lt;0,01</b>
	Après	2,25	[2,10 ; 2,60]	

tableau 12 : Analyse de l'évolution des paramètres biologiques avant versus après injection d'acide tranexamique sur les patients sans critères de gravité de coagulopathie (n=24).

Les patients sans critères de gravité de coagulopathie sont les 24 patients ne présentant aucun des critères suivants : la gravité des lésions (ISS>25) ; la présence d'un TC grave (AIS>3) ; la présence d'une coagulopathie (TQr>1,2) ; l'hypofibrinogénémie (Fib<1,5) ; l'hypothermie

( $T < 35,5$ ) ; l'acidose ( $BE < -6$ ) ; la transfusion précoce associée ou non à l'apport de fibrinogène avant le bilan TEG2 de contrôle (CGR Fib avt).

Il existe une altération significative des facteurs de coagulation, néanmoins ceux-ci restent dans la norme du laboratoire. Le TCA et le TQr augmentent lors du 2<sup>ème</sup> prélèvement mais de manière non significative (tableau 12).

Données TEG (n=24)		Médiane	Interquartiles	$p$
R	Avant	4,70	[3,65 ; 5,45]	$p=0,169$
	Après	4,50	[3,90 ; 5,75]	
$\alpha$	Avant	65,80	[61,35 ; 68,75]	$p=0,690$
	Après	66,30	[61,10 ; 71,05]	
MA	Avant	65,00	[62,20 ; 66,85]	$p=0,557$
	Après	63,30	[61,05 ; 67,15]	
EPL	Avant	0,00	[0,00 ; 1,10]	$p=0,804$
	Après	0,00	[0,00 ; 1,65]	
LY30	Avant	0,00	[0,00 ; 1,10]	$p=0,804$
	Après	0,00	[0,00 ; 0,85]	

tableau 13 : Analyse de l'évolution par un test de Wilcoxon des paramètres TEG avant versus après injection d'acide tranexamique sur les patients sans critère de coagulopathie (n=24)

Il n'existe pas de différence significative sur les paramètres du TEG après traitement par AT dans le sous-groupe des patients sans critères de coagulopathie (tableau 13).

## 8. Analyse de la fibrinolyse

### 8.1. Les D-dimères

Les D-dimères (DDi), marqueurs de fibrinolyse les plus fréquemment mesurés en pratique courante, sont significativement diminués après AT (tableau 14).

Taux de DDi n=54	Avant	13,9 ; 7,7 [2,6 ; 16,4]	$p=0,01$
	Après	11,5 ; 7,7 [2,7 ; 15,9]	

tableau 14 : Analyse de la variation des taux de D-dimères(DDi) Avant versus Après traitement par AT. (moyenne ; médiane et interquartiles)

Afin de mieux définir cette diminution des D-dimères après traitement par AT, Les DDi ont été répartis selon 4 seuils de la façon suivante:

Groupe	A	B	C	D
DDi ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0,5	0,5 - 10	10 - 50	>50

tableau 15 : Groupes A (normal), B (légèrement augmenté), C (augmenté) et D (très augmenté) et leur correspondance en taux de D-dimères ( $\mu\text{g/ml}$ )

Les paramètres A1, B1, C1 et D1 ont été mesurés avant traitement et les paramètres A2, B2, C2 et D2 après traitement.

DDi	A2	B2	C2	D2
A1	4	0	0	0
B1	0	23	1	0
C1	0	3	15	0
D1	0	0	3	5

tableau 16 : Répartition des groupes A, B, C et D avant versus après traitement.

Dans ce tableau, on note que 5 patients étaient présents dans le groupe D avant traitement et étaient toujours présents après traitement. 3 patients étaient présents dans le groupe D avant traitement et appartenaient au groupe C après traitement par AT. 26 patients avaient des taux de D-dimères augmentés ou très augmentés lors du premier prélèvement (C1 et D1).

Au total, même si les D-dimères sont diminués significativement après AT, seuls 4 avaient des taux normaux. Aucun des 50 autres patients, qui présentaient un taux initialement anormal n'a retrouvé un taux normal après traitement. Dans l'analyse en seuil, 6 patients sont passés après traitement dans un groupe où le taux de D-Dimère était moins important. Après réalisation d'un test de symétrie, il n'existait pas de différence significative sur la répartition des groupes A, B, C et D avant versus après traitement pour les D-dimères (tableau 16).

## 8.2. L'hyperfibrinolyse

Les patients présentant des paramètres de lyse pathologiques au TEG (EPL > 15 ; LY 30 > 7,5) étaient considérés comme ayant une hyperfibrinolyse (HF+). Nous avons alors cherché des caractéristiques propres à ces patients en les comparant au reste des patients de l'étude.

L'analyse des patients en hyperfibrinolyse, comparés au reste de la population de l'étude, montre des différences significatives sur tous les paramètres TEG. En effet le R, le  $\alpha$  et le MA sont altérés. Ces patients ont un taux d'hémoglobine, un nombre de plaquettes et un excès de base inférieurs aux patients qui n'ont pas d'hyperfibrinolyse (HF-). Les paramètres de coagulation des patients HF+ sont significativement altérés sauf le fibrinogène. On note également que les patients en hyperfibrinolyse avaient un ISS plus important, étaient plus hypothermes et avaient

reçu de l'acide tranexamique plus rapidement que les patients sans hyperfibrinolyse. L'acide tranexamique était injecté plus rapidement chez les patients présentant une hyperfibrinolyse.

	Population générale			Patients coagulopathes (TQr>1,2)		
	HF+ (n=6)	HF- (n=66)	Significativité	HF+ (n=6)	HF- (n=14)	Significativité
LY30	20,25	0,00	<b>p&lt;0,01</b>	20,25	0,66	<b>p&lt;0,01</b>
EPL	27,15	0,00	<b>p&lt;0,01</b>	27,15	0,70	<b>p&lt;0,01</b>
MA	48,10	64,20	<b>p&lt;0,01</b>	48,10	61,75	p=0,13
α	51,55	64,75	<b>p=0,04</b>	51,55	61,98	p=0,71
R	5,75	4,20	<b>p=0,02</b>	5,75	4,35	p=0,30
Fib	1,35	2,30	p=0,11	1,35	2,00	p=0,53
TQr	1,29	1,08	<b>p&lt;0,01</b>	1,29	1,12	p=0,79
F V	56,00	89,00	<b>p&lt;0,01</b>	56,00	84,00	p=0,63
F II	58,50	88,00	<b>p&lt;0,01</b>	58,50	86,89	p=0,83
TCA	48,00	29,5	<b>p=0,01</b>	48,00	31,45	p=0,56
BE	-18,00	-3,50	<b>p&lt;0,01</b>	-18,00	-3,60	<b>p&lt;0,01</b>
Pla <sub>q</sub>	160,00	224,00	<b>p&lt;0,01</b>	160,00	234,29	p=0,27
Hb	6,65	12,80	<b>p=0,03</b>	6,65	12,50	p=0,31
ISS	35	18	<b>p=0,02</b>	35	26	p=0,17
T	34,40	36,30	<b>p&lt;0,01</b>	34,40	36,30	<b>p&lt;0,01</b>
GSC	9	15	p=0,23	9	14	p=0,52
Délai AT	58	103	<b>p=0,03</b>	58	134	<b>p=0,02</b>
Age	51	32	p=0,13	51	43	p=0,80

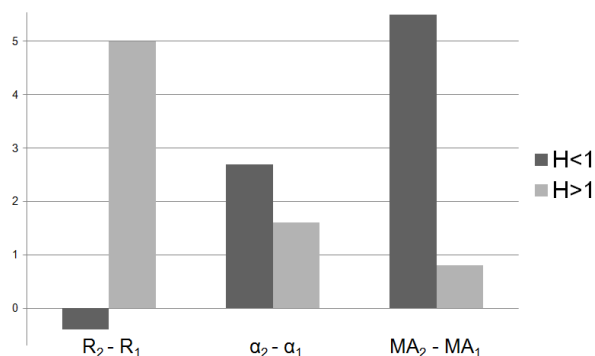
Tableau 17 : Comparaison des patients en hyperfibrinolyse (HF+) versus sans hyperfibrinolyse (HF-) dans la population générale (colonne de gauche), et comparaison des patients HF+ versus HF- dans le groupe des patients coagulopathes (TQr>1,2, colonnes de droite), les valeurs sont exprimées en médianes. Un test de Mann-Whitney a été réalisé sur les paramètres relevés au premier prélèvement.

Nous avons également comparé les patients coagulopathes (TQr>1,2) avec une hyperfibrinolyse (HF+) versus les patients coagulopathes sans hyperfibrinolyse (HF-). Cette analyse révèle qu'à l'intérieur du groupe des patients coagulopathes (TQr>1,2), les patients avec une hyperfibrinolyse avaient une température et un excès de base plus bas (p<0,01). Là aussi, l'acide tranexamique était injecté plus rapidement.

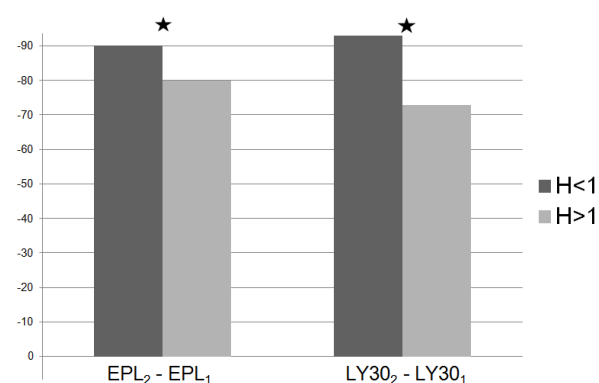
## 9. Effet de l'injection précoce d'acide tranexamique sur les paramètres du TEG

Les paramètres TEG R, α, MA semblent améliorés (NS) après injection d'AT de façon plus importante (graphe 7), lorsque les patients ont reçu de l'AT dans la première heure suivant le traumatisme (n=13).

En revanche, de façon significative il existe une réduction plus importante de la fibrinolyse (graphe 8) pour les patients recevant de l'acide tranexamique dans la première heure du traumatisme ( $p<0.01$ ).



graphe 7 : Evolution des paramètres R,  $\alpha$  et MA en pourcentage, selon l'heure d'injection d'AT.



graphe 8 : Evolution des paramètres LY30 et EPL en pourcentage, selon l'heure d'injection d'AT (\*= $p<0.01$ ).

## 10. Etude de l'effet du traitement par AT sur le nombre de patients coagulopathes

Dans notre travail tous les patients identifiés comme ayant une hyperfibrinolyse sur les critères TEG (EPL et LY30) ont tous été corrigés après l'injection d'acide tranexamique. En effet, on constate qu'il n'y a plus aucun patient présentant un  $EPL>15$  ( $p=0,04$ ), ni aucun présentant un  $LY30>7,5$  ( $p=0,13$ ). Si on considère que le seuil pathologique du LY30 est supérieur à 3, le nombre de patients passe de 11 à 2 après traitement ( $p=0,03$ ).

Concernant le nombre de patients « pathologiques » sur les autres paramètres, celui-ci n'est pas modifié significativement après traitement par AT. Il reste donc des patients coagulopathes après traitement.

Données	R >8	$\alpha$ <55	MA <51	EPL >15 *	LY30 >7,5	LY30 >3 *	TCA >35	TQr >1,2	FibCl <1,5
Avant	2	16	12	6	4	11	15	20	18
Après	3	12	11	0	0	2	17	24	19

tableau 18 : Nombre de patients ayant des valeurs pathologiques du TEG et de la biologie standard (\*  $p<0,05$ )

Après traitement par acide tranexamique, le nombre de patients en hyperfibrinolyse sur les paramètres TEG est significativement diminué.

## Discussion

Cette étude, menée aux soins intensifs du pôle de l'Urgence du CHRU de Lille sur des traumatisés graves à la phase précoce, a démontré l'action de l'acide tranexamique sur la fibrinolyse mesurée par les paramètres thromboélastographiques.

Alors qu'il existe dans la population de l'étude une aggravation de la coagulopathie notamment sur la diminution des facteurs de coagulation lors du deuxième prélèvement, le versant fibrinolytique de cette CAT exprimé par les marqueurs de lyse (EPL et LY30) du TEG est amélioré après injection d'acide tranexamique.

La population incluse dans cette étude, est superposable à la plupart des autres études sur le traumatisé grave. On retrouve en effet une majorité de patients masculins, jeunes, avec un ISS élevé, subissant pour la plupart un traumatisme fermé (13).

La CAT définie par un TQr > 1,2 dans l'étude rétrospective multicentrique de Frith (n=3646 patients), était présente pour 36% de ses patients (13% à 56% selon les centres), 28 % des patients de notre étude présentaient un TQr > 1,2 (43). De plus cette coagulopathie est d'apparition précoce puisque les bilans biologiques ont été prélevés en moyenne moins de 2 heures après le traumatisme.

Concernant l'hyperfibrinolyse, dans l'étude de Levrat & al. 6% de la population de polytraumatisés inclus avaient une hyperfibrinolyse mesurée par le ROTEM (52), elle était présente chez 8 % de nos patients pour les seuils indiqués par le constructeur (EPL > 15 et LY30 > 7,5).

La mortalité des patients à 28 jours était de 9,7 %, soit près de deux fois inférieure à la mortalité prédite par le TRISS, mais équivalente à l'étude d'Ives et al. (8). Même si le TRISS est largement utilisé dans la littérature, il a été réalisé à partir d'une base de données américaine où la prise en

charge initiale diffère de façon importante avec la prise en charge européenne, ne serait-ce que par le côté préhospitalier.

Les critères de gravité, décrit dans la littérature comme étant des facteurs indépendants de mortalité de part leur capacité notamment à favoriser l'apparition et/ou l'aggravation de la CAT (29,42,43,63), ont dans notre travail été analysés. Ces différents critères de gravité et leur association nous ont permis d'analyser leur impact sur la mortalité et la transfusion de nos patients. De plus, chaque critère de gravité a pu être analysé, afin de déterminer son influence sur l'évolution de la coagulopathie.

Dans nos résultats, excepté pour un patient ayant subi un traumatisme crânien grave, chaque personne décédée avait au moins trois critères de gravité de coagulopathie, pour une médiane égale à cinq. Le groupe des patients décédés était donc à haut risque de CAT. Les paramètres cliniques, biologiques et thromboélastographiques des patients décédés ont été comparés avec ceux des patients encore vivants au 28<sup>ème</sup> jour. Comme dans l'étude d'Ives, cette comparaison nous a confirmé que ces paramètres sont plus perturbés chez les patients décédés (8).

Sur le plan transfusionnel, seul un tiers des patients ont été transfusés en CGR dans les 24 premières heures. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que 2/3 des patients ne présentaient pas ou peu de critères de gravité. En effet, la représentation du nombre de CGR transfusés dans l'étude (graphe 9) en fonction du nombre de critères de gravité d'une CAT nous montre que plus les patients ont des critères de gravité de coagulopathie plus les besoins transfusionnels sont importants. L'utilisation d'AT n'a pas réduit le nombre de transfusions dans l'essai CRASH-2, néanmoins cet effet est recherché dans la prise en charge per-opératoire (76). Concernant le ratio CGR/PFC/CPA lors des transfusions massives, on peut remarquer que l'apport de plaquettes est supérieur aux recommandations actuelles (1/1/1).

Dans la population de notre étude, des paramètres standards mesurant la coagulation sont corrélés entre eux. Néanmoins, les monomères de fibrine, reflet de l'activation de la coagulation sont dosés en routine dès lors qu'un patient est à risque de coagulopathie. Ils sont ici peu



corrélés avec les autres marqueurs de la coagulation. En pratique courante, les résultats des monomères de fibrine ont peu d'intérêts dans la prise en charge des patients.

Cette étude, inspirée par les critères d'inclusion de l'essai CRASH-2 (9), concernait les patients présentant un saignement important ou à risque de développer un saignement important. Cette notion de risque de saignement est un élément central de notre étude comme dans l'étude CRASH-2. Elle joue un rôle majeur dans l'inclusion des patients. La notion de risque de saignement, basée essentiellement sur l'expérience du praticien, a été largement critiquée dans la littérature(86,92), puisqu'elle a amené à inclure dans la population CRASH-2, 50 % de patients qui ne nécessitaient pas de transfusion, rendant le bénéfice sur la mortalité probablement sous-évalué. La difficulté réside donc dans la prédiction du risque transfusionnel, lui-même directement en rapport avec la présence d'une coagulopathie.

C'est pourquoi dans notre étude nous avons également cherché à savoir s'il existait des paramètres cliniques ou biologiques qui pouvaient prédire cet état. L'analyse des résultats nous montre que des paramètres cliniques comme la sévérité des lésions représentée par l'ISS ou l'hypothermie sont en fait de faibles prédicteurs de coagulopathie. En revanche, le dosage du fibrinogène ainsi que les paramètres MA du TEG semblent être plus prédictifs de la présence d'une coagulopathie. La corrélation entre les paramètres TEG et les tests standards de coagulation est assez variable dans les études, le manque de corrélation peut s'expliquer par le fait que ces tests conventionnels sont réalisés sur du plasma sans les plaquettes et le contenu cellulaire, alors que le TEG est réalisé sur sang total (82). Dans notre étude, les TQr et le TCA sont assez bien corrélés avec les paramètres TEG représentant la solidité du caillot (MA) et la fibrinolyse (EPL et LY30).

La prédiction de la coagulopathie par le MA est déjà utilisée pour guider la transfusion (7) et le fibrinogène fonctionnel étant mesurable de façon efficace par le TEG, la combinaison d'un TEG kaolin avec un fibrinogène fonctionnel pourrait peut-être affiner ces algorithmes de prise en charge (63).

Le paramètre R du TEG mesure le temps que met la coagulation à démarrer. Dans notre étude l'évolution de ce paramètre R a été analysée. Dans la population générale de notre étude, il existe une tendance à l'augmentation du temps avant l'initiation de la coagulation lors du deuxième prélèvement. Ces résultats sont probablement en rapport avec la diminution significative des facteurs de coagulation nécessaires à l'initiation de la coagulation. Dans la population générale, cette diminution de facteurs s'explique essentiellement par deux phénomènes : la dilution qui peut être engendrée soit par le remplissage vasculaire, soit par la transfusion de produits dérivés du sang et la consommation de ces facteurs de coagulation lors d'une activation excessive de la coagulation. L'analyse de sous-groupes nous apprend notamment que le temps d'initiation de la coagulation des patients les plus graves (ayant un ISS supérieur à 25) va se dégrader au deuxième prélèvement. Le rôle de l'hypothermie dans les mécanismes de la coagulopathie est bien connu (28). Une analyse de sous-groupes des patients hypothermes montre une mauvaise évolution du paramètre TEG  $\alpha$ , reflet de la vitesse d'initiation de formation du caillot.

L'absence de correction après traitement par AT de l'initiation de la coagulation, confirme qu'il existe plusieurs mécanismes indépendants à l'apparition d'une CAT.

Le paramètre MA est utilisé dans la littérature pour d'abord identifier les patients coagulopathes puis guider la transfusion. Ce paramètre MA est le reflet de la solidité du caillot. En effet, nous savons que trois composants sont nécessaires pour avoir un caillot solide : le fibrinogène, les plaquettes et le F XIII (84). On comprend alors que s'il existe une hyperfibrinolyse intense et précoce, celle-ci s'exprimera par une diminution de la solidité du caillot en relation avec une fibrinogénolyse : ce qui explique alors pourquoi on retrouve dans nos résultats, une corrélation entre les paramètres de lyse du TEG et le MA. Une coagulopathie définie par un MA bas impliquerait la présence d'une fibrinolyse : plus le MA mesuré est diminué, plus la probable part

de fibrinolyse associée à la CAT est importante. En effet, l'action de la fibrinolyse sur le MA a déjà été montrée *in vitro* sur des échantillons de 15 volontaires sains (85).

L'augmentation après traitement de la qualité du caillot, représentée par le paramètre MA, dans le groupe des patients décédés, qui sont des patients ayant une coagulopathie grave, pourrait s'expliquer par l'action bloquante de l'acide tranexamique sur la fibrinogénolyse présente à la phase précoce. De plus, l'analyse des patients présentant un faible taux de fibrinogène montre une augmentation plus importante du paramètre MA après traitement : ce qui confirme encore la présence d'une fibrinogénolyse à la phase précoce et l'action de l'AT dès la phase de formation du caillot. La présence d'un MA (NS) plus bas lors de la comparaison des patients coagulopathes avec hyperfibrinolyse versus sans hyperfibrinolyse est probablement en rapport avec cette fibrinogénolyse précoce.

Néanmoins ces propos doivent être nuancés sur plusieurs points :

L'analyse de ces sous-groupes a été réalisée sur des échantillons de faible effectif. Dans le groupe des patients ayant amélioré le paramètre MA de manière significative il faut noter que certains de ces patients avaient reçu du fibrinogène avant le deuxième prélèvement contrôle. Il existe donc probablement une part non négligeable de l'amélioration du MA due à cet apport de fibrinogène, néanmoins l'étude du groupe qui comprenait tous les patients ayant reçu du fibrinogène avant le TEG2 (CGR fib avt) ne trouve qu'une augmentation du MA non significative, par rapport aux patients n'ayant pas reçu de fibrinogène avant le TEG2.

Le paramètre MA dans la population générale n'augmente pas de manière significative après traitement. En effet, ce résultat s'expliquerait par le fait que tous les patients ne présentent pas de fibrinolyse. L'acide tranexamique entraînerait alors peu de conséquences sur la phase de stabilité du caillot. Cette explication se confirme par la comparaison de l'évolution des paramètres TEG dans le sous-groupe des patients ne présentant aucun critère de gravité de coagulopathie. Lors de cette analyse, il n'y a eu aucune différence significative après traitement, que ce soit sur les paramètres de formation et de stabilisation du caillot ( $\alpha$  et MA) ou sur les paramètres de fibrinolyse (EPL et LY30).

Même si CRASH-2 n'a pas montré de différence en termes d'effets secondaires sur les évènements thromboemboliques, certains praticiens sont encore réticents à utiliser l'AT chez les patients à risque de saignement, craignant alors de faire basculer l'équilibre de la coagulation vers un versant thrombotique. Certains auteurs préconisent d'utiliser le TEG afin de dépister les patients à risque thrombotique via le MA (87) lorsque celui-ci est élevé. Néanmoins, dans notre étude il n'existe pas d'augmentation significative du MA pour les patients qui avaient un MA normal avant traitement. De plus, l'analyse des dossiers après 28 jours d'hospitalisation n'a retrouvé qu'un seul patient présentant une thrombose veineuse profonde au 7<sup>ème</sup> jour.

Notre étude est la première à montrer l'effet de l'acide tranexamique sur la fibrinolyse *ex vivo* via les paramètres TEG dans une population de patients traumatisés graves. Cette action biologique de l'acide tranexamique avait déjà été montrée, mais uniquement sur des volontaires sains chez qui un échantillon sanguin a été induit de manière artificielle en hyperfibrinolyse (23).

La fibrinolyse étant un phénomène limitant la coagulation de manière précoce, on comprend alors qu'une hyperfibrinolyse peut rapidement apparaître dès lors qu'il existe un excès de génération de thrombine stimulant la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA).

Les D-dimères sont peu fiables pour définir et suivre l'évolution de la fibrinolyse car ils sont toujours élevés chez les patients avec un traumatisme grave. En effet dans notre étude, la corrélation entre les D-dimères et les paramètres de lyse du TEG est faible. Malgré tout, 36% des patients avaient des D-dimères augmentés ou très augmentés. De plus, il n'existe pas de différence dans la répartition des patients selon leur taux de DDi après traitement. Néanmoins, dans notre étude ce taux de D-Dimères a significativement diminué après injection d'acide tranexamique. Raza associe les complexes plasmine-antiplasmine avec les D-dimères pour définir l'intensité de la fibrinolyse (53). Le temps de lyse des euglobulines (TLE) est, pour certains, le test de référence pour définir la fibrinolyse. Celui-ci n'a pas été réalisé dans notre étude car il n'est pas un test de routine dans notre centre.

Il n'y aurait donc que la thromboélastographie qui permettrait de diagnostiquer précocement la fibrinolyse. La faible disponibilité des thromboélastographes a incité Keutcher, à partir des données TEG, à identifier des critères cliniques et biologiques prédictifs d'une hyperfibrinolyse (88), l'hypothermie et l'acidose joueraient un rôle fondamental dans l'hyperfibrinolyse. En effet, dans notre étude lorsque l'on compare les patients en hyperfibrinolyse (HF+) versus le reste de la population de l'étude, on note que les patients HF+ sont plus graves, plus acides, plus froids, plus coagulopathes et plus anémiés, ces résultats sont comparables à ceux de Kashuk (89). De plus, tous les patients en hyperfibrinolyse sont coagulopathes (TQr > 1,2) alors que tous les patients coagulopathes n'ont pas forcément développé une hyperfibrinolyse à la phase précoce. L'étude des patients ayant un TQr >1,2 et une hyperfibrinolyse versus les patients ayant un TQr > 1,2 sans hyperfibrinolyse nous montre que ces patients HF+ sont, de façon significative, plus acides et plus hypothermes que les autres patients coagulopathes. Lors de l'analyse de corrélation du TEG avec la biologie, on remarque aussi que les paramètres de fibrinolyse du TEG sont liés de manière satisfaisante avec l'excès de base. Avec la présence de la triade létale (coagulopathie, acidose et hypothermie), on comprend pourquoi les patients en hyperfibrinolyse sont considérés comme les plus graves.

Concernant le traumatisé crânien et la fibrinolyse, celle-ci résulterait lors du traumatisme d'une libération excessive de facteurs tissulaires présents dans le parenchyme cérébral (42). Un essai en cours (CRASH-3) déterminera l'impact de l'injection d'acide tranexamique sur la morbi-mortalité des patients présentant dans les 8 heures d'un traumatisme : un score de Glasgow <12, une hémorragie intracrânienne au scanner, sans saignement extra crânien significatif (transfusion immédiate).

Selon Ives, la présence d'une hyperfibrinolyse est un facteur indépendant de mortalité (8) dans son étude, 12 patients ayant une hyperfibrinolyse sur 13 sont décédés et 2 patients (sur 118) avaient reçu de l'acide tranexamique, le seul patient survivant avec une hyperfibrinolyse était l'un d'eux. Dans notre étude deux patients sur six présentant une hyperfibrinolyse à la prise en charge initiale sont décédés malgré la correction au TEG de celle-ci. Ces 2 patients présentaient

une hyperfibrinolyse majeure (EPL et LY30 >75%) et avaient lors de leur prise en charge préhospitalière présenté un arrêt circulatoire (90). À supposer que cette hyperfibrinolyse soit en partie responsable du décès, celle-ci a peut-être été corrigée trop tardivement ou la coagulopathie étant majeure du fait de l'hypoperfusion a favorisé le choc hémorragique entraînant le décès.

Pour définir une hyperfibrinolyse, les constructeurs du TEG ont fixé des seuils (EPL >15 et LY30 >7,5) dans notre population le paramètre EPL a été étudié et se révèle être insuffisamment sensible pour prédire une coagulopathie, néanmoins aux seuils imposés par le constructeur la valeur prédictive positive était de 100%. Une étude de Ramos suggère une augmentation de la mortalité pour un LY30 > 3 (69). Dans notre étude, 11 patients avaient un LY30 > 3 lors du premier prélèvement. Après traitement, il persistait trois patients avec un LY30 > 3. Devant la persistance malgré traitement d'un seuil qui pourrait être pathologique, nous pouvons nous demander s'il est légitime d'administrer la même dose d'acide tranexamique à tous les patients. En effet, Kostousov a montré qu'une concentration supérieure d'acide tranexamique était nécessaire lorsque l'intensité de la fibrinolyse était plus importante (91). D'autre part, le TEG apparaît ici indispensable pour détecter la persistance d'une hyperfibrinolyse malgré le traitement.

Les patients de notre étude présentant une hyperfibrinolyse recevaient leur injection d'acide tranexamique plus précocement que les autres patients, cette différence se retrouvait également dans les sous-groupes des patients coagulopathes avec une hyperfibrinolyse versus sans.

On connaît depuis CRASH-2 l'importance du traitement précoce, si possible dans la première heure du traumatisme (10). On remarque en effet dans notre analyse de sous-groupes que les patients traités par AT moins d'une heure après le traumatisme avaient une diminution significative des paramètres de lyse plus importante que les patients traités plus tardivement. Ce résultat renforce la nécessité de mettre en place des protocoles de prise en charge, comme il en existe déjà dans notre centre, permettant dès la phase préhospitalière le traitement par acide tranexamique.

## Conclusion

Dans notre étude, l'action antifibrinolytique de l'acide tranexamique a pu être identifiée à la fois sur les paramètres de lyse et sur les D-dimères. De plus les patients les plus graves présentant une hyperfibrinolyse sur les paramètres TEG ont tous été corrigés après traitement.

Concernant la stabilité du caillot analysé par le MA, l'acide tranexamique semble corriger ce paramètre d'autant plus que les patients sont graves (patients décédés) et qu'ils présentent une hypofibrinogénémie initiale. En revanche, l'acide tranexamique n'entraîne aucune modification sur l'initiation de la coagulation mesurée par le TEG.

Devant la persistance de la coagulopathie après traitement, le TEG nous a montré que l'acide tranexamique ne corrigeait qu'une partie de cette CAT en bloquant la fibrinolyse. Il faut donc s'attacher à traiter les différentes causes de CAT (apports de facteurs de coagulation par PFC et fibrinogène), à limiter les causes aggravant cette CAT (hypothermie, choc...) et surtout à maîtriser un saignement actif par la chirurgie ou la radiologie interventionnelle.

Concernant la fibrinolyse, en hémostase standard aucun paramètre ne permet de diagnostiquer de façon précise une fibrinolyse. Cliniquement, la persistance d'un saignement anormal est trop tardif et est le témoin d'une fibrinolyse généralisée. CRASH-2 a montré l'intérêt sur la mortalité d'un traitement précoce par acide tranexamique chez les patients à risque de saignement majeur.

De plus cette mortalité était significativement moins importante lorsque le patient recevait de l'acide tranexamique dans la première heure du traumatisé. En effet notre analyse thromboélastographique révèle une diminution plus importante de la fibrinolyse pour ses patients.

Il ne semble donc pas raisonnable d'attendre la confirmation thromboélastographique de la présence d'une fibrinolyse importante pour traiter le patient. En revanche, le TEG s'il est réalisé à la phase initiale de la prise en charge pourra nous confirmer la gravité du patient si celui-ci présente une hyperfibrinolyse sur le TEG. Enfin la réalisation d'un suivi régulier de la coagulation par le TEG, comme le préconisent les dernières recommandations européennes, permettra d'objectiver la correction d'une hyperfibrinolyse ou la persistance de celle-ci malgré le traitement.

## Bibliographie

1. Evans JA, van Wessem KJP, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. **Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment.** *World J. Surg.* 2010 ; **34**(1):158-163.
2. Frith D, Brohi K. **The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy.** *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012 ; **18**(6):631-636.
3. Cohen MJ, Bir N, Rahn P, Dotson R, Brohi K, Chesebro BB, et al. **Protein C depletion early after trauma increases the risk of ventilator-associated pneumonia.** *J. Trauma.* 2009 ; **67**(6):1176-1181.
4. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet J-F. **Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway?** *Ann. Surg.* 2007 ; **245**(5):812-818.
5. Davenport R. **Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy.** *Transfusion .* 2013 ; **53** Suppl 1:23S-27S.
6. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. **Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation.** *J. Trauma.* 1997 ; **42**(4):716-720; discussion 720-722.
7. Tapia NM, Chang A, Norman M, Welsh F, Scott B, Wall MJ, et al. **TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients.** *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013 ; **74**(2):378-386.
8. Ives C, Inaba K, Branco BC, Okoye O, Schochl H, Talving P, et al. **Hyperfibrinolysis Elicited via Thromboelastography Predicts Mortality in Trauma.** *J. Am. Coll. Surg.* 2012 ; **215**(4):496-502.
9. Roberts I 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.** *The Lancet.* 2010 ; **376**(9734):23-32.
10. Roberts I et al. **The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial.** *The Lancet.* 2011 ; **377**(9771):1096-1101.e2.
11. Organització Mundial de la Salut. **Guidelines for trauma quality improvement programmes.** Geneva : World Health Organization, Department of Violence and Injury Prevention and Disability ; 2009.
12. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. **Epidemiology of trauma deaths: a reassessment.** *J. Trauma.* 1995 ; **38**(2):185-193.
13. Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. **Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later.** *World J. Surg.* 2007 ; **31**(7):1507-1511.
14. Marty J. **Le polytraumatisé : prise en charge diagnostique et thérapeutique.** Masson. Paris; 2001. p1.
15. Riou B, Thicoïpé M, Atain-Kouadio P, et al. **Comment évaluer la gravité ? Actualités en réanimation préhospitalière: le traumatisé grave.** Paris: SFEM Editions; 2002.



16. Babaud J, Ridereau-Zins C, Bouhours G, Lebigot J, Le Gall R, Bertrais S, et al. **Intérêt des critères de Vittel pour l'indication d'un scanner corps entier chez un patient traumatisé grave.** *J. Radiol. Diagn. Interv.* 2012 ; **93**(5):399-407.
17. Sartorius D, Le Manach Y, David J-S, Rancurel E, Smail N, Thicoïpé M, et al. **Mechanism, Glasgow Coma Scale, Age, and Arterial Pressure (MGAP): A new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients.** *Crit. Care Med.* 2010 ; **38**(3):831-837.
18. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. **The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.** *J. Trauma.* 1974 ; **14**(3):187-196.
19. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. **Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score.** *J. Trauma.* 1987 ; **27**(4):370-378.
20. De Revel T, Doghmi K. **Physiologie de l'hémostase.** *Emc - Dent.* 2004 ; **1**(1):71-81.
21. Aillaud M-F. **Facteur XII : Hageman.** *Emc – Biol. Médicale.* 2003:1-0
22. Aillaud M-F. **Facteur II : prothrombine.** *Emc - Biol. Médicale.* 2012 ; **7**(1):1-4.
23. 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**(2):482-488.
24. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Denis MS, Boyle EM, Peguet O, et al. **Early coagulopathy in trauma patients: An on-scene and hospital admission study.** *Injury.* 2010 ; **43**(1):26-32.
25. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. **Acute Coagulopathy of Trauma: Hypoperfusion Induces Systemic Anticoagulation and Hyperfibrinolysis.** *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2008 ; **64**(5):1211-1217.
26. Harr JN, Moore EE, Wohlaer MV, Droz N, Fragoso M, Banerjee A, et al. **The acute coagulopathy of trauma is due to impaired initial thrombin generation but not clot formation or clot strength.** *J. Surg. Res.* 2011;**170**(2):319-324.
27. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. **Critical Role of Activated Protein C in Early Coagulopathy and Later Organ Failure, Infection and Death in Trauma Patients.** *Ann. Surg.* 2012 ; **255**(2):379-385.
28. Ramaker AJ, Meyer P, van der Meer J, Struys MM, Lisman T, van Oeveren W, et al. **Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: results of point of care testing with the thromboelastography analyser.** *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009 ; **20**(6):436-439.
29. Martini WZ. **Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability.** *J. Trauma.* 2009 ; **67**(1):202-208; discussion 208-209.
30. Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, Søreide E, Hagemo J, Søreide K. **Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury.** *Br. J. Surg.* 2011 ; **98**(7):894-907.
31. Luna GK, Maier RV, Pavlin EG, Anardi D, Copass MK, Oreskovich MR. **Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients.** *J. Trauma.* 1987 ; **27**(9):1014-1018.

32. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. **Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications.** *J. Trauma.* 1996 ; **41**(5):769-774.
33. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. **Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review.** *Intensive Care Med.* 2011; **37**(11):1725-1737.
34. Wohlaer MV, Moore EE, Droz NM, Harr J, Gonzalez E, Fragoso M, et al. **Hemodilution is not critical in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma.** *J. Surg. Res.* 2012 ; **173**(1):26-30.
35. Bombeli T, Spahn DR. **Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage.** *Br. J. Anaesth.* 2004 ; **93**(2):275-287.
36. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. **Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates.** *Anesth. Analg.* 1995 ; **81**(2):360-365.
37. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO. **Guidelines on fibrinogen assays.** *Br. J. Haematol.* 2003 ; **121**(3):396-404.
38. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. **Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma.** *J. Trauma.* 2008 ; **65**(4):951-960.
39. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD, Bolan CE. **Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents.** *Crit. Care Med.* 2008 ; **36**(7 Suppl):S325-339.
40. Ho KM, Leonard AD. **Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study.** *Anaesth. Intensive Care.* 2011 ; **39**(1):46-54.
41. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al. **Early hypocalcemia in severe trauma.** *Crit. Care Med.* 2005 ; **33**(9):1946-1952.
42. Maegele M. **Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options.** *Transfusion .* 2013 ; **53**:28S-37S.
43. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. **Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations.** *J. Thromb. Haemost.* 2010 ; **8**(9):1919-25.
44. Godier A, Samama CM, Susen S. **Prise en charge en 2013 de l'hémorragie aiguë massive : réponses à sept questions.** *Transfus. Clin. Biol.* 2013 ; **20**(2):55-58.
45. David J-S, Roumagnac A, Rulliat É, Bernet C, Rugeri L, Marcotte G, et al. **Diagnostic et prise en charge de la coagulopathie post-traumatique.** *Transfus. Clin. Biol.* 2012 ; **19**(4-5):165-173.
46. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. **Functional Definition and Characterisation of Acute Traumatic Coagulopathy.** *Crit. Care Med.* 2011 ; **39**(12):2652-2658.
47. Cotte J, Lacroix G, D'Aranda E, Kaiser E, Meaudre E. **Coagulopathie traumatique en évacuation sanitaire de longue durée : apport du Coaguchek® XS pro.** *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation.* 2013 ; **32**(2):122-123.
48. David J-S, Godier A, Dargaud Y, Inaba K. **Case Scenario: Management of Trauma-induced Coagulopathy in a Severe Blunt Trauma Patient.** *Anesthesiology.* 2013 (article in press);

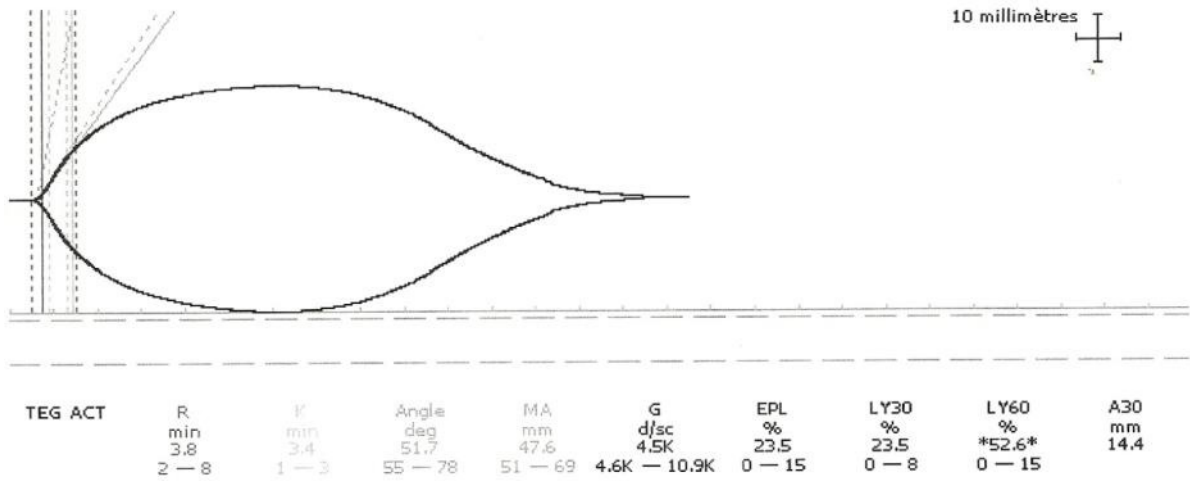
49. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. **Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline.** *Crit. Care* 2013 ; **17**(2):R76.
50. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Schulman CI, Livingstone AS, et al. **Initial hematocrit in trauma: a paradigm shift?** *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 ; **72**(1):54-59; discussion 59-60.
51. Mann KG, Butenas S, Brummel K. **The Dynamics of Thrombin Formation.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003 ; **23**(1):17-25.
52. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. **Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients.** *Br. J. Anaesth.* 2008 ; **100**(6):792-797.
53. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoors C, et al. **The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients.** *J. Thromb. Haemost.* 2013 ; **11**(2):307-314.
54. Viana JS, Pereira MG, Lozano L, Vieira H, Palmeiro A, Lourenço M, et al. **Thrombelastographic evidence of hyperfibrinolysis during liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy .** *Transplant. Proc.* 2000 ; **32**(8):2645-2646.
55. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. **Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding.** *Hämostaseologie.* 2013 ; **33**(1):51-61.
56. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M, Salamonsen RF. **Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study.** *Heart Lung Circ.* 2009 ; **18**(4):277-288.
57. Haemonetics. **TEG® 5000 System User Manual.** P/N 06-510-US. Haemonetics Corporation , Haemoscope Division; 2010.
58. Hagemo JS, Næss PA, Johansson P, Windeløv NA, Cohen MJ, Røislien J, et al. **Evaluation of TEG(®) and RoTEM(®) inter-changeability in trauma patients.** *Injury.* 2013 ; **44**(5):600-5
59. Solomon C, Sørensen B, Hochleitner G, Kashuk J, Ranucci M, Schöchl H. **Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry.** *Anesth. Analg.* 2012 ; **114**(4):721-730.
60. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, et al. **Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery.** *Br. J. Anaesth.* 2012 ; **108**(1):36-41.
61. Johansson PI, Stensballe J, Vindeløv N, Perner A, Espersen K. **Hypocoagulability, as evaluated by thrombelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality.** *J. Haemost. Thromb.* 2010 ; **21**(2):168-174.
62. Classeau D. - **Mesure du fibrinogène fonctionnel en thromboélastographie** - Thèse de doctorat en médecine .Université de Lille II. 2011.
63. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, et al. **Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma.** *Shock* 2013 ; **39**(1):45-49.
64. Plotkin AJ, Wade CE, Jenkins DH, Smith KA, Noe JC, Park MS, et al. **A Reduction in Clot Formation Rate and Strength Assessed by Thrombelastography Is Indicative of Transfusion Requirements in Patients With Penetrating Injuries.** *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2008 ; **64**(Supplement):S64-S68.

65. Nystrup KB, Windeløv NA, Thomsen AB, Johansson PI. **Reduced clot strength upon admission, evaluated by thrombelastography (TEG), in trauma patients is independently associated with increased 30-day mortality.** *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2011;19:52.
66. Lee TH, McCully BH, Underwood SJ, Cotton BA, Cohen MJ, Schreiber MA. **Correlation of conventional thrombelastography and rapid thrombelastography in trauma.** *Am. J. Surg.* 2013 ; 205(5):521-527.
67. Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. **Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission.** *J. Trauma.* 2011 ; 71(2):407-414; discussion 414-417.
68. Kashuk JL, Moore EE, Wohlauser M, Johnson JL, Pezold M, Lawrence J, et al. **Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy.** *Transfusion.* 2012 ; 52(1):23-33.
69. Ramos C, Moore E, Manco-Johnson M, Silliman C, Chapman M, Banerjee A. **Diagnosis of Hyperfibrinolysis in Trauma Requires Further Validation.** *J. Thromb. Haemost.* 2013 (article in press).
70. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, Minei KM, Radwan ZA, Schöch H, et al. **Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration.** *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 ; 73(2):365-370; discussion 370.
71. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. **Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography.** *J. Thromb. Haemost.* 2007 ; 5(2):289-95.
72. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismon J, Seifert B, et al. **Hyperfibrinolysis Diagnosed by Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Severe Trauma.** *Anesth. Analg.* 2011 ; 113(5):1003-1012.
73. Kobayashi T, Sugiura J. **The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid.** *J. Jpn. Obstet. Gynecol. Soc.* 1966 ;13(3):158-167.
74. Nilsson IM. **Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids.** *J. Clin. Pathol. Suppl. (R. Coll. Pathol.).* 1980 ;14:41-47.
75. Reikerås O, Clementsen T. **Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations.** *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009 ; 28(4):425-428.
76. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. **Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion.** *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2007.
77. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. **Duration of Postoperative Fibrinolysis after Total Hip or Knee Replacement: A Laboratory Follow-up Study.** *Thromb. Res.* 2013 ; 131(1):e6-e11.
78. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. **The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement.** *Anesth. Analg.* 2004 ; 99(6):1679-1683.
79. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. **High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage.** *Crit. Care Lond. Engl.* 2011;15(2):R117.

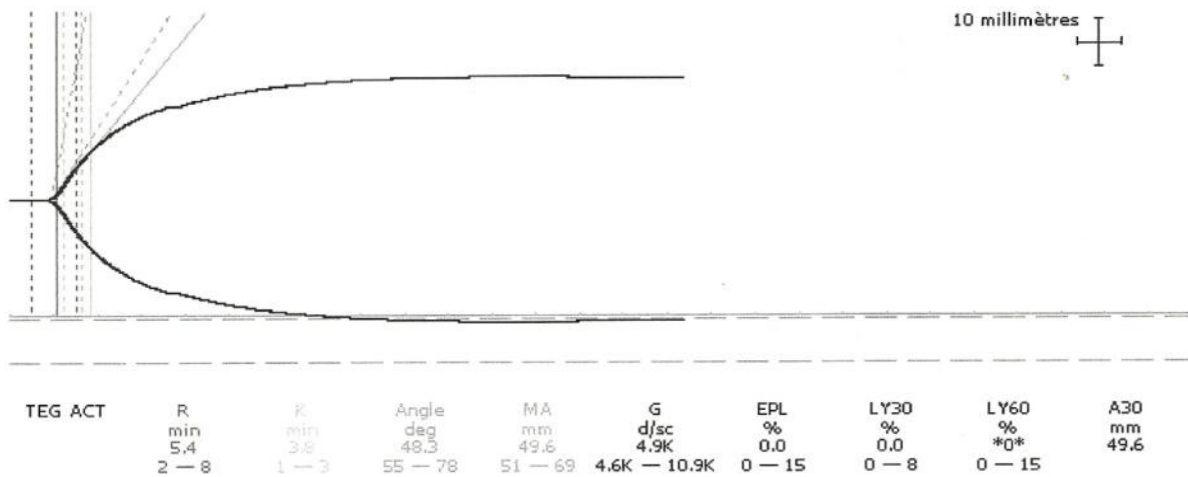
80. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, on behalf of the CRASH-2 Trial coll. **Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury.** *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011.
81. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. **Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock.** *J. Trauma.* 1998 ; **44**(1):114-118.
82. Jeger V, Zimmermann H, Exadaktylos AK. **Can RapidTEG accelerate the search for coagulopathies in the patient with multiple injuries?** *J. Trauma.* 2009 ; **66**(4):1253-1257.
83. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. **Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis?** *Crit. Care Lond. Engl.* 2012 ; **16**(3):135.
84. Luz LT da, Nascimento B, Rizoli S. **Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation.** *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013 ; **21**(1):29.
85. Katori N, Tanaka KA, Szlam F, Levy JH. **The Effects of Platelet Count on Clot Retraction and Tissue Plasminogen Activator-Induced Fibrinolysis on Thrombelastography.** *Anesth. Analg.* 2005 ; **100**(6):1781-1785.
86. Gruen RL, Reade MC. **Administer tranexamic acid early to injured patients at risk of substantial bleeding.** *BMJ.* 2012 ; 345:e7133.
87. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, et al. **Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time.** *J. Trauma.* 2009 ; **67**(2):266-275; discussion 275-276.
88. Kutcher ME, Cripps MW, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM, et al. **Criteria for empiric treatment of hyperfibrinolysis after trauma.** *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 ; **73**(1):87-93.
89. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauer M, Pezold M, Barnett C, et al. **Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma.** *Ann. Surg.* 2010 ; **252**(3):434-442; discussion 443-444.
90. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, Van der Rijst C, Van Bochove V, Nanayakkara PW, et al. **Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion.** *Resuscitation.* 2012 ; **83**(12):1451-1455.
91. Kostousov V, Wang Y-WW, Cotton BA, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N. **Influence of resuscitation fluids, fresh frozen plasma and antifibrinolytics on fibrinolysis in a thrombelastography-based, in-vitro, whole-blood model.** *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 2013; (article in press)
92. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackbourne LH. **Tranexamic Acid for Trauma Patients: A Critical Review of the Literature.** *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2011 ; 71(supplement):S9S14.

# Annexe

Exemple de l'action antifibrinolytique de l'acide tranexamique visible sur le TEG



TEG d'un patient en hyperfibrinolyse avant traitement par acide tranexamique



TEG du même patient après traitement par acide tranexamique

**Nom : Bijok**

**Prénom : Benjamin**

**Date de Soutenance : 26/06/2013**

**Titre de la Thèse : Effet de l'acide tranexamique sur les paramètres thromboélastographiques du traumatisé grave.**

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : *DES Anesthésie-Réanimation***

**Mots-clés : coagulopathie traumatique; fibrinolyse ; acide tranexamique ; thromboélastographie**

**Introduction:** La maîtrise de la coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT), est un enjeu majeur de la prise en charge du traumatisé grave. Les mécanismes de cette CAT résulteraient d'un excès de génération de thrombine, d'une anticoagulation systémique et d'une hyperfibrinolyse. La thromboélastographie (TEG) a récemment trouvé une place importante dans le dépistage et le suivi des troubles de l'hémostase du traumatisé grave. L'hyperfibrinolyse associée à la CAT, est reconnue comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité et pourrait être monitorée par le TEG. L'essai CRASH II nous a montré la nécessité de l'utilisation précoce de l'acide tranexamique (AT), pour la réduction de la mortalité.

Le but de notre étude était d'étudier l'effet de l'AT sur la coagulation mesurée par le TEG.

**Matériel et Méthodes:** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de type avant après.

La population étudiée durant 20 mois concernait les patients traumatisés, à risque de saignement ou avec un saignement majeur, ayant bénéficié d'un TEG lors du bilan biologique initial systématique d'un traumatisé grave, avant l'injection d'AT. L'AT devait être injecté dans les trois heures suivant le traumatisme. Une analyse de l'hémostase et un TEG ont été réalisés à l'arrivée, ainsi qu'une heure après l'injection d'1g d'AT. L'hyperfibrinolyse a été définie selon la littérature par un pourcentage estimé de lyse du caillot (EPL) > à 15% et un pourcentage de lyse du caillot à 30 min (LY30) > à 7,5%.

L'analyse statistique a utilisé les tests de Student et de Mann-Whitney pour variables appariées.

**Résultats:** 72 patients ont été inclus dans cette étude (72% d'hommes ; ISS médian était de 18 ; 28% avaient un TQratio >1,2 ; 25% avaient un BE < -6 mEq/l ; 25% avaient un fibrinogène inférieur à 1,5g/l). L'analyse univariée montre une tendance à la réduction du pourcentage de lyse du caillot à 30 min (LY30 ;  $p=0,07$ ) et une diminution de la lyse du caillot (EPL ;  $p=0,05$ ).

L'analyse multivariée retrouve une réduction plus importante de la fibrinolyse après AT pour les patients recevant de l'AT dans la première heure du traumatisme. Les patients identifiés comme ayant une hyperfibrinolyse sur les critères TEG (EPL et LY30) soit 8,3 % des patients, ont tous été corrigés après l'injection d'AT.

**Conclusion:** Cette étude montre que les effets de l'AT sont mesurables par le TEG. Le traitement précoce (dans la première heure) par AT corrige de façon plus importante la fibrinolyse.

**Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe ; Madame le Professeur Sophie Susen**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Delphine Garrigue-Huet**

