

# Le point sur la coagulation — Coagulopathies et syndromes hémorragiques en réanimation

## State of the art — Coagulopathies and haemorrhagic syndromes in the intensive care unit

A. Harrois · J. Duranteau

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### Introduction

De nombreuses situations cliniques sont susceptibles d'entraîner en réanimation la survenue d'une coagulopathie dont une des conséquences les plus délétères est l'hémorragie. La coagulopathie peut se définir par l'apparition d'un saignement spontané au niveau de zones chirurgicales ou muqueuses, habituellement exemptes de saignement, en rapport avec une anomalie de l'hémostase biologique. Les coagulopathies peuvent présenter des profils biologiques très différents, et leur diagnostic se fait principalement sur les données des tests standard de la coagulation. Toutefois, le regain d'intérêt récent pour les techniques d'étude délocalisées des propriétés viscoélastiques du sang apporte un intérêt grandissant dans le diagnostic des troubles acquis de l'hémostase ainsi que pour la mise en place et le suivi de leur traitement.

Nous aborderons principalement les coagulopathies traumatiques, périopératoires ainsi que le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et les coagulopathies induites par les anticoagulants en laissant de côté les coagulopathies congénitales (hémophilie, maladie de Willebrandt, déficits en facteur) et insisterons sur l'apport diagnostique et thérapeutique de la biologie délocalisée.

### Physiologie et biologie de l'hémostase

Depuis dix ans, la description biologique de la cascade de la coagulation a fait l'objet d'importantes modifications, et

l'approche classique qui séparait cette cascade en voie extrinsèque et intrinsèque a été remplacée par un modèle plus intégré qui prend en compte les cellules à la surface desquelles se déroulent les réactions de la coagulation (Fig. 1) [1]. En effet, les surfaces cellulaires des plaquettes activées, des monocytes et des cellules endothéliales (ainsi que des microparticules) font partie intégrante de la fonction de coagulation puisqu'elles participent à l'assemblage des unités catalytiques des protéines de la coagulation sous forme active et décuplent ainsi leur activité enzymatique. Ce modèle cellulaire de la coagulation a permis d'expliquer certaines manifestations cliniques liées aux coagulopathies de type hémophilique et a permis d'élucider les interactions entre les deux voies classiques. L'emploi des techniques de biologie délocalisée pour l'étude de la coagulation pourrait permettre de compléter ce modèle, notamment en ce qui concerne les coagulopathies complexes liées à la mise en place d'assistances circulatoires [2].

### Initiation de la coagulation

Le facteur tissulaire (FT) est l'élément clé de l'amorçage de la coagulation. Il est exprimé de façon constitutive par les cellules extravasculaires telles que les fibroblastes et les monocytes. Lors d'une lésion vasculaire, le FT entre en contact avec le milieu endovasculaire et va se lier avec le facteur VII (FVII) circulant pour former le complexe FT-FVII qui va activer le facteur X (FX). Le FX activé va alors se lier avec le facteur V (FV) activé et transformer la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Cette petite quantité de thrombine formée va activer le FV, le facteur XI et cliver le facteur VIII (FVIII) du facteur Willebrand (vWF). À l'état basal, il existe une faible quantité de FT circulant insuffisante pour initier la coagulation mais déterminante pour franchir le seuil d'amplification en association avec le FT exposé par les tissus lésés.

---

A. Harrois (✉) · J. Duranteau  
Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale,  
CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc,  
F-94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France  
e-mail : harroisanatole@yahoo.fr

UFR Bicêtre, université Paris-Sud,  
94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France



l'anticoagulation par les AVK puisque ce dernier bénéficie d'une correction qui s'affranchit du type de réactif utilisé.

Le temps de céphaline activé (TCA) correspond au temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline et d'un activateur particulaire (silice, kaolin, acide ellagique...). Il explore la voie dite intrinsèque : facteurs II, V, VIII, IX, X, XI et XII.

Cependant, ces tests (TP et TCA) nécessitent un délai d'obtention de 45 minutes au minimum après le prélèvement sanguin et sont réalisés sur plasma excluant donc l'exploration des fonctions plaquettaires. De plus, ils sont systématiquement réalisés à 37 °C et sont supplémentés en calcium s'affranchissant ainsi de la température et de la calcémie ionisée des patients. Des méthodes délocalisées d'exploration de l'hémostase qui évaluent les propriétés viscoélastiques du sang total ont récemment été développées. Plusieurs appareils sont commercialisés : la thromboélastographie (TEG™), la thromboélastométrie à rotation (ROTEM™) et l'analyseur Sonoclot™. Afin de procéder aux mesures, le sang est disposé dans une cuvette statique, non endothélialisée au sein de laquelle est immergée une tige reliée à un transducteur électromécanique (Fig. 2A). La cuve (TEG™) ou la tige (ROTEM™, Sonoclot™) impriment un mouvement qui se transmet, respectivement, soit à la tige (TEG™), soit à la cuve (ROTEM™, Sonoclot™). La transmission du mouvement est d'autant plus importante que le caillot formé par le sang total est ferme. L'amplitude de la transmission mesurée au cours du temps (proportionnelle à la fermeté du caillot) est représentée sous forme graphique et révèle trois phases majeures (Fig. 2B). Au cours de la première phase, le sang est toujours fluide, la fermeté du caillot est alors nulle jusqu'à ce que s'initie la formation de fibrine (CT = *clotting time*, ROTEM™). Au cours de la deuxième phase, la fermeté du caillot se renforce permettant d'évaluer la cinétique de formation de fibrine (CFT = *clot formation time* et  $\alpha$  angle =  $\alpha$ ) jusqu'à un maximum de fermeté

(MCF = *maximum clot firmness*). Durant la troisième phase, la fermeté du caillot baisse suite à l'activation de la fibrinolyse.

Les techniques de mesure des propriétés viscoélastiques du sang ne se substituent pas aux tests d'hémostase standard mais sont complémentaires. Ainsi, elles ne permettent pas la gestion d'un traitement par AVK ou le diagnostic des coagulopathies héréditaires. Cependant, la panoplie de réactif développée par les fabricants permet d'explorer sur sang total des situations complexes comme la fibrinolyse.

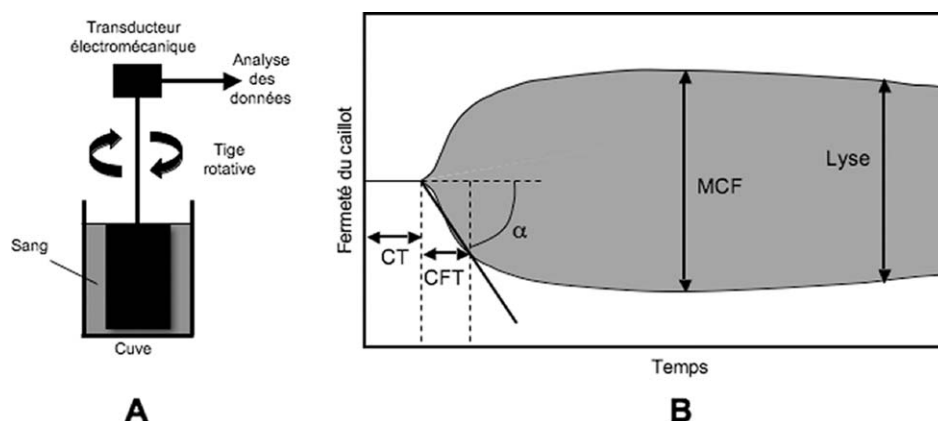
## Situations cliniques de coagulopathie

### Coagulopathie des patients traumatisés

Le trauma est la première cause de mortalité dans la tranche d'âge inférieure à 44 ans : 30 à 40 % des décès restent imputables à l'hémorragie dans ce contexte. La survenue d'une coagulopathie chez les patients traumatisés aggrave l'hémorragie et est associée à une surmortalité [3]. Cette coagulopathie n'est pas uniquement liée à la spoliation de facteurs et de cellules de la coagulation par perte sanguine. En effet, elle associe un déséquilibre de la balance proanticoagulante en faveur de la voie anticoagulante à une perturbation de facteurs physiologiques tels que l'hypothermie, l'acidose et l'inflammation qui aggravent la coagulopathie.

### Rôle de l'attrition tissulaire

En l'absence de lésions vasculaires, l'endothélium prévient la formation de thrombus par sécrétion de monoxyde d'azote (NO) qui prévient l'adhésion plaquettaire et par la sécrétion de tPA (*tissue plasminogen activator*) qui convertit le plasminogène en plasmine (principale enzyme impliquée dans la lyse du caillot de fibrine) [4]. L'activation endothéliale par



**Fig. 2** A : Fonctionnement du thromboélastogramme. B : Représentation graphique d'une courbe de thromboélastogramme. CT = *clotting time* ; CFT = *clot formation time* ; MCF = *maximum clot firmness*

les lésions vasculaires stimule initialement la sécrétion de PAI-1 (*procoagulant plasminogen activator inhibitor-1*) qui rend l'endothélium lésé procoagulant. De plus, les lésions tissulaires exposent à la fois le FT et le collagène capables de lier respectivement le FVII et le vWF et d'initier la coagulation. L'activation massive de la coagulation par le FT en rapport avec des lésions tissulaires étendues pourrait ainsi théoriquement entraîner une consommation de facteurs et de plaquettes suffisante pour engendrer une CIVD. Ainsi, une coagulopathie de type CIVD est parfois constatée au décours des traumatismes crâniens sévères suite à une sécrétion massive de thromboplastine (dont le FT) par le parenchyme cérébral lésé [5]. Toutefois, hormis le contexte particulier du traumatisme crânien et quelques rares situations décrites de trauma pulmonaire pénétrant, la CIVD isolée est rarement le mode de révélation exclusif de la coagulopathie chez les patients polytraumatisés. En effet, l'activation initiale massive de la coagulation suite au trauma s'accompagne d'une réaction initialement adaptée de fibrinolyse qui empêche l'extension incontrôlable de la coagulation. Toutefois, dans un contexte d'état de choc, la fibrinolyse est exacerbée par une inhibition de PAI-1 et un relargage de tPA par les cellules endothéliales ischémiques [6]. L'hyperfibrinolyse entraîne alors la lyse de la fibrine par la plasmine et participe à la pérennisation du saignement. La fibrinolyse est particulièrement activée dans certains types de trauma tels que les hématomes rétropéritonéaux de gros volume et est plus fréquemment associée aux traumatismes extrêmement sévères (ISS > 50) [7]. Certaines équipes évoquent également une activation importante de la fibrinolyse dans le cas des coagulopathies associées au trauma crânien, notamment par l'inhibition de l'inhibiteur de l' $\alpha$ 2-plasmine [8].

L'équilibre subtil entre les voies procoagulantes (FT) et anticoagulantes (fibrinolyse) est de surcroît rendu instable par les perturbations aiguës telles que la spoliation sanguine, l'hémodilution liée à la réanimation, l'acidose ou encore l'hypothermie.

### État de choc et acidose

L'acidose est en partie liée à la sévérité de l'hypoperfusion tissulaire engendrée par l'état de choc au cours de l'hémorragie mais peut également être majorée par l'apport massif de solutés chlorés au cours de la réanimation. En effet, l'excès d'ions chlorés relativement au sodium baisse la différence d'ions forts et favorise par ce biais la dissociation de  $H^+$  à partir de l'eau pour maintenir l'électroneutralité. L'acidose est fortement associée avec la survenue d'une coagulopathie suite au trauma [9]. Expérimentalement, l'acidose baisse de 50 % l'activité enzymatique du FVIIa dès 7,20 de pH [9] et entraîne un déficit profond de la production de thrombine [10]. De plus, des travaux expérimentaux réalisés sur un modèle d'hémorragie par trauma

splénique chez le cochon montrent que la correction pharmacologique de l'acidose par l'apport parentéral de bicarbonate ne corrige pas la coagulopathie [11]. L'acidose elle-même ainsi que les éléments qui la génèrent pourraient ainsi être à l'origine d'altérations qualitatives de la fonction enzymatique des facteurs de la coagulation.

### Hypothermie

L'hypothermie est fréquemment retrouvée chez les patients polytraumatisés en rapport, d'une part, avec l'altération de la thermogenèse liée à la sédation et/ou au coma et, d'autre part, à l'administration de solutés de remplissage non réchauffés. L'hypothermie est un facteur prédictif indépendant de mortalité suite à un trauma [12]. Elle altère la coagulation à deux niveaux : elle inhibe l'activité des facteurs de la coagulation [13] et altère les fonctions plaquettaires notamment leur activation par le vWF [10]. L'altération de la coagulation est très marquée en dessous de 33 °C. Pour des températures supérieures, l'altération reste modérée, mais l'hypothermie est un facteur aggravant des troubles de l'hémostase, notamment lorsqu'elle est associée à l'acidose [10].

### Hémodilution

L'hémodilution est un facteur majeur pourvoyeur de coagulopathie au cours de la réanimation d'un patient polytraumatisé. La dilution porte aussi bien sur les facteurs de la coagulation que sur les globules rouges qui participent également à la coagulation en favorisant la circulation des plaquettes en périphérie des vaisseaux [14]. Cette circulation des plaquettes à proximité de l'endothélium facilite l'agrégation plaquettaire au contact des zones vasculaires lésées.

Lors de l'administration de solutés cristalloïdes, l'effet dilution est directement lié au volume de remplissage vasculaire. En ce qui concerne les solutés colloïdes, un effet délétère sur l'hémostase a été observé pour une partie d'entre eux, ainsi les dextrans et les hydroxyéthylamidons hautement substitués interfèrent avec l'agrégation plaquettaire, mais les colloïdes faiblement substitués d'usage plus récent ont des effets moins marqués [15]. Il est raisonnable de ne pas dépasser la dose maximale de 40 ml/kg de solutés colloïdes par patient. La transfusion de concentrés érythrocytaires (CGR) en l'absence d'administration de plasma frais congelé (PFC) dilue également les facteurs de la coagulation et aggrave la coagulopathie.

### Hypocalcémie

Une hypocalcémie est fréquente lors de la prise en charge des patients polytraumatisés. Le diagnostic d'hypocalcémie

se fait sur la calcémie ionisée ( $< 1,15$  mmol/l), désormais facilement accessible grâce aux appareils de mesure des gaz du sang. La profondeur de l'hypocalcémie est corrélée de façon indépendante à la gravité des patients, à l'acidose et au volume de soluté colloïde administré dans une série de 212 patients polytraumatisés [16]. Le calcium est un coenzyme indispensable au fonctionnement de la majorité des enzymes de la coagulation de type protéase à sérine. L'hypocalcémie pourrait donc en théorie participer à un certain degré de coagulopathie. Toutefois, les examens standard d'hémostase se font sur des milieux enrichis en calcium qui s'affranchissent d'une baisse du taux de calcium dans l'échantillon plasmatique prélevé. Le retentissement d'une hypocalcémie ainsi que sa correction ne sont donc objectivement pas évaluables en pratique clinique courante.

### Coagulopathie et périopératoire

Bien que l'hémorragie nécessitant une transfusion massive soit une complication fréquente et grave des chirurgies majeures (vasculaire, cardiaque, hépatique), sa survenue reste plus prévisible qu'en traumatologie et permet un degré d'anticipation supérieur en termes de compensation des pertes sanguines et de prévention d'une éventuelle coagulopathie. Le traumatisme tissulaire est contrôlé et l'état de choc à l'origine de l'hypoxie tissulaire sont corrigés en temps réel. Dans le cas de la chirurgie programmée, les stratégies d'épargne sanguine comprennent dans certaines situations (chirurgie cardiaque, transplantation hépatique) l'administration d'antifibrinolytiques (acide tranexamique) qui limitent de fait le risque de fibrinolyse. Toutefois, certaines situations chirurgicales sont à risque hémorragique per- et postopératoire et restent complexes tant pour le diagnostic de la coagulopathie en cause que dans la prise en charge. C'est notamment le cas de la chirurgie cardiaque et de la chirurgie hépatique.

En chirurgie cardiaque, l'équilibre entre l'anticoagulation au cours de la circulation extracorporelle (CEC) et l'hémostase après la CEC est délicat. En effet, il coexiste en postopératoire une dysfonction plaquettaire liée, d'une part, à la CEC et, d'autre part, aux traitements antiagrégants fréquents chez les patients, une antagonisation de l'héparine fraîchement réalisée par la protamine et un risque de fibrinolyse [17]. La part de chaque élément au cours de la survenue d'une hémorragie postopératoire est difficile à isoler d'autant plus que la possibilité d'un saignement chirurgical doit toujours être évoquée.

La chirurgie hépatique, notamment la transplantation hépatique, est à risque de coagulopathie dans la mesure où la production de facteurs de la coagulation est imparfaitement assurée par l'organe défaillant et qu'une thrombopénie est fréquemment observée chez les patients cirrhotiques.

De plus, la phase anhépatique suivie de la reperfusion du foie transplanté peut engendrer une fibrinolyse en rapport avec un excès de relargage de tPA [18].

## Situations médicales

### Surdosage en anticoagulant

Une anticoagulation excessive est fréquemment rencontrée que ce soit avec les AVK ou avec les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire dont l'utilisation est très répandue. Les nouveaux anticoagulants (inhibiteurs directs de la thrombine) sont de plus en plus utilisés et leurs complications hémorragiques moins évaluées. Ces derniers posent surtout le problème de leur antagonisation puisqu'aucun ne dispose d'antagoniste spécifique.

La coagulopathie induite par les AVK est exclusivement due à l'antagonisation de la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X. Le risque hémorragique majeur augmente avec l'INR et atteint 5 % lorsque ce dernier dépasse 6 [19]. La coagulopathie induite par l'héparine non fractionnée est liée à son action sur l'AT III dont la capacité d'inactivation des facteurs IIa et Xa est accélérée. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont, quant à elles, une activité anti-Xa prédominante et une activité anti-IIa plus faible. Le risque de saignement majeur au cours des traitements par héparine varie de 1 à 3 % dans les essais réalisés pour le traitement de la maladie thromboembolique [20]. Le fondaparinux agit également sur l'AT en renforçant spécifiquement son action anti-Xa sans modifier son activité envers le facteur IIa. Par contre, la lépirudine, l'argatroban et la bivalirudine sont des antagonistes directes de la thrombine et n'agissent pas sur l'AT. Le taux d'hémorragie grave relevé lors de leur utilisation est également de 2 % dans les études réalisées sur le syndrome coronaire aigu [20]. Les nouveaux anticoagulants oraux (rivaroxaban, dabigatran) sont en cours d'évaluation mais pourraient connaître un essor rapide, notamment dans les indications d'anticoagulation au long cours.

### CIVD

La CIVD est un déséquilibre de la coagulation qui entraîne d'un côté l'activation systémique de la coagulation avec la formation de fibrine et de thrombi susceptibles d'occlure les petits vaisseaux et de l'autre côté un risque hémorragique lié à la déplétion en plaquettes et en facteur de la coagulation. La survenue d'une CIVD semble clairement due à un excès de production de thrombine médiée par l'activité importante du FT avec le FVIIa. En effet, le blocage de l'activité du FT dans des modèles animaux septiques prévient complètement

la survenue d'une CIVD [21]. De plus, les voies anticoagulantes de l'hémostase sont déprimées au cours de la CIVD, en particulier l'AT III dont les taux sont anormalement bas en rapport avec une baisse de sa synthèse et une dégradation accrue par les PNN [22]. Une altération du système de la protéine C ainsi qu'une insuffisance d'activité du TFPI altèrent également les capacités anticoagulantes au cours de la CIVD [22]. L'AT III, le TFPI et surtout la protéine C interagissent avec l'endothélium dans le déroulement physiologique de l'hémostase, ce qui suggère que la dysfonction endothéliale liée à la pathologie en cause de la CIVD participe à l'altération des voies d'anticoagulation. Enfin, la déficience de la fibrinolyse en rapport avec une synthèse accrue de PAI-1 explique une part de l'activation soutenue de la coagulation au cours de la CIVD.

Les situations cliniques susceptibles d'entraîner une CIVD sont nombreuses (Tableau 1) et quelle que soit l'étiologie, les CIVD ont en commun la survenue d'une coagulation non contrôlée qui peut entraîner des thromboses diffuses et peut, à terme, mener à une hémorragie par spoliation de facteurs de la coagulation. Toutefois, les CIVD ne partagent pas toutes la même expression clinique. Ainsi, certaines CIVD telles que celles liées aux hématomes rétroplacentaires en obstétrique se traduisent principalement par des complications hémorragiques [23], alors que les CIVD septiques sont plus particulièrement délétères par leurs complications thrombotiques et ischémiques, le purpura fulminans en étant l'illustration la plus sévère. Ainsi, les CIVD s'accompagnent d'hémorragie grave dans 5 à 10 % des cas dans des populations de patients septiques en réanimation [24,25].

**Tableau 1** Étiologies de coagulation intravasculaire disséminée

Sepsis	Bactéries gram + Bactéries gram - Rickettsies (fièvre des montagnes rocheuses) Virus (arbovirus, varicelle, rubéole)
Obstétrique	Embolie amniotique Hématome rétroplacentaire Rétention de fœtus mort
Traumatologie	Trauma crânien Brûlures Embolie graisseuse
Néoplasie	Hémopathies (Leucémie promyélocytaire) Cancers solides
Toxique	Venin de serpent Chimiothérapie Amphétamines
Immunologique	Rejet de greffe Allergie sévère Hémolyse post transfusionnelle

## Diagnostic de la coagulopathie

La survenue d'une hémorragie dans un contexte de coagulopathie nécessite la mise en place rapide d'un traitement spécifique de la coagulopathie pour assurer une hémostase pérenne. La caractérisation de la coagulopathie est donc fondamentale, et les examens diagnostiques devraient idéalement être d'obtention rapide, à toute heure et d'interprétation aisée. Si les examens standard de biologie d'hémostase (TP, TCA, taux de fibrinogène) sont réalisables de façon ubiquitaire, leur délai d'obtention n'est pas toujours compatible avec la mise en place rapide d'une thérapeutique. De plus, leur réalisation sur plasma dénué de cellules sanguines ne reflète qu'imparfaitement la réalité de la coagulation. Enfin, les plaquettes et le fibrinogène ne sont explorés que sur leur versant quantitatif sans donner d'information sur leur caractère fonctionnel. Les méthodes d'exploration délocalisée de l'hémostase pourraient apporter un bénéfice tant en termes de délai diagnostique qu'en termes de qualité diagnostique grâce à la caractérisation plus approfondie des troubles d'hémostase sur sang total.

## Diagnostic de la coagulopathie du trauma

La coagulopathie du trauma est régulièrement définie par une altération globale des tests de la coagulation avec allongement du TCA supérieur à 1,5 et/ou un TP inférieur à 60 %, et/ou des plaquettes inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>, et/ou un fibrinogène inférieur à 1 g/l. L'altération des indices d'hémostase à l'arrivée des patients traumatiques est associée à une surmortalité [12]. Les appareils d'analyse de la coagulation standard portables iSTAT™ (Abbott) ou HemoChron™ (International Technidyne Corporation, ITC) sont utilisables au lit du patient mais se limitent à l'étude de l'ACT (reflet du TCA) et du TP.

Cliniquement, la TEG™ à rotation s'est révélée capable de diagnostiquer une altération de la coagulation dans une population de 88 patients polytraumatisés [8]. Ces paramètres étaient obtenus après 15 minutes. Carroll et al. ont réalisé une étude des paramètres TEG™ de 161 patients polytraumatisés sur les lieux de l'accident et relèvent un profil hypocoagulant sur les paramètres de formation du caillot corrélé avec la mortalité, alors que les tests classiques de la coagulation ne montraient aucune corrélation [26]. La TEG™ semble être d'une *relevance* diagnostique intéressante pour le diagnostic de fibrinolyse au cours du trauma. Ainsi, une étude utilisant le TEG™ et une deuxième utilisant le ROTEM™ ont relevé respectivement des paramètres d'hyperfibrinolyse chez 2 et 6 % des patients polytraumatisés avec une forte surmortalité [8,26]. Cette proportion de patients avec fibrinolyse est plus faible que dans l'étude de Brohi et al. dont le diagnostic était basé sur la mesure peu spécifique du taux de produits de dégradation de la fibrine

(PDF) [27]. Schöchl et al. retrouvent une mortalité de 88 % dans une population de 33 patients avec un pattern d'hyperfibrinolyse sur les données du ROTEM™ [28]. La possibilité d'identifier une fibrinolyse avec la TEG™ pourrait théoriquement permettre de mettre en place un traitement antifibrinolytique ciblé au cours de ce syndrome particulièrement délétère en traumatologie.

## Diagnostic périopératoire

L'hémorragie postopératoire en chirurgie cardiaque est multifactorielle (thrombopathie, héparine circulante, anti-agrégants, cause chirurgicale). L'affirmation de l'origine chirurgicale du saignement n'est pas toujours aisée mais peut être plus facilement évoquée en cas d'hémorragie sans coagulopathie. Ainsi, l'analyse par ROTEG™ (Pentapharm) a une forte valeur prédictive négative de saignement postopératoire (angle  $\alpha$ ) dans une étude réalisée sur 255 patients dans la période postopératoire d'une chirurgie cardiaque [29] et peut être un argument supplémentaire pour envisager une reprise chirurgicale en cas de normalité. La valeur prédictive positive est faible et signifie que des troubles de l'hémostase ne s'accompagnent pas toujours d'une hémorragie. L'usage des analyseurs des propriétés viscoélastiques du sang en chirurgie cardiaque ne devrait pas être envisagé en tant que test prédictif d'une hémorragie mais devrait plutôt être considéré comme aide diagnostique lorsque le saignement survient.

Une des difficultés d'interprétation de l'hémostase en chirurgie cardiaque vient de l'héparinisation indispensable pour la CEC. Son antagonisation en sortie de CEC est communément réalisée par la protamine (1 mg pour 100 UI d'héparine) et est contrôlée par la mesure de l'ACT. Non seulement les analyseurs des propriétés viscoélastiques du sang sont capables de mesurer l'ACT, mais ils présentent également la possibilité de réaliser des tests de coagulation en présence d'héparinase (qui entraîne la destruction de l'héparine) qui détectent les troubles de coagulation sous-jacents indépendants de l'héparine. Ces tests spécifiques (réalisés avec le TEG™), qui s'affranchissent des perturbations de l'hémostase liées à l'héparine, ont montré un gain significatif en termes d'économie transfusionnelle par rapport à une stratégie basée sur la biologie standard de l'hémostase [30,31]. En effet, en intégrant les données du TEG™ dans leur algorithme de prise en charge d'hémorragie postopératoire, les auteurs exploraient successivement : un excès d'héparine, une thrombopathie, un déficit en facteur puis une fibrinolyse.

## Chirurgie hépatique

L'altération de la coagulation des patients cirrhotiques se traduit par une baisse du chiffre de plaquettes et un allonge-

ment du TP et accroît le risque hémorragique peropératoire. Toutefois, on décrit des complications à la fois hémorragiques au cours des chirurgies hépatiques, notamment en transplantation hépatique mais aussi des complications thromboemboliques en périopératoire en rapport avec une hypercoagulabilité [32]. La TEG™ a montré un intérêt dans le monitoring de la coagulation au cours de la chirurgie hépatique [33,34] mais ne permet pas pour le moment de guider la transfusion au cours de la chirurgie, notamment dans le choix de l'administration de PFC et/ou de plaquettes. La mise en évidence récente par TEG™ de molécules de type héparinique circulante associées à une majoration du saignement chez les patients cirrhotiques en situation de stress et les transplantés hépatiques pourrait à l'avenir constituer une voie d'application intéressante des méthodes de biologie délocalisée [35–37].

## Diagnostic pour les anticoagulants

Les tests standard d'hémostase (TCA, héparinémie, INR) sont suffisants afin de quantifier le niveau d'anticoagulation des patients sous héparine non fractionnée, HBPM, héparinoïdes et AVK. Leur seule limite est leur délai d'obtention qui peut être raccourci grâce aux tests standard délocalisés (iSTAT™ ou Hemochron™) de l'ACT pour l'héparine non fractionnée et du TP pour les AVK. Toutefois, des tests fiables ont également été mis au point avec les analyseurs viscoélastiques délocalisés [38]. Peu de tests standard sont fiables afin d'évaluer l'intensité d'anticoagulation avec les nouveaux anticoagulants de type inhibiteur de la thrombine. Toutefois, le temps d'écarine est le plus reproductible et est suffisamment indépendant du type de réactif utilisé afin d'évaluer l'effet des inhibiteurs de la thrombine. Ces tests d'inhibition de thrombine en présence d'écarine ont été transposés sur les appareils de biologie délocalisée et pourraient s'avérer utiles dans l'évaluation de l'anticoagulation par les inhibiteurs de la thrombine [39].

## Diagnostic de la CIVD

Aucun test unique ne peut diagnostiquer la CIVD. Seul un ensemble de tests dans un contexte clinique favorisant la CIVD peut se prononcer en faveur d'une CIVD. La baisse du taux de plaquette est un signe sensible de consommation liée à la formation de thrombi mais n'est pas spécifique. La baisse du TP et l'allongement du TCA reflètent la consommation de facteurs de la coagulation, mais ne sont constatés que dans 50 % des cas. En effet, ces tests peuvent être normaux dans la mesure où la thrombine activée circulante, mise en jeu lors de la phase initiale de la CIVD, active la coagulation. Cependant, la mesure répétée du TCA et du

TP est fondamentale, puisque leur altération est constatée lorsque la consommation de facteurs liée à la thrombose est suffisamment importante. L'augmentation des PDF et des D-dimères signe une activation de la fibrinolyse en rapport avec la stimulation de la formation de thrombine. Toutefois, les D-dimères et les PDF ne sont pas spécifiques dans la mesure où d'autres pathologies telles que le trauma, la chirurgie récente et la maladie thromboembolique peuvent également entraîner leur élévation. Enfin, le taux de fibrinogène baisse théoriquement au cours de la CIVD ; cependant, seules les CIVD sévères s'accompagnent d'hypofibrinogénémie, et d'authentiques CIVD peuvent donc survenir avec un taux de fibrinogène encore normal. La baisse du taux de fibrinogène plus que son taux absolu peut aider au diagnostic. La Société internationale de thrombose et d'hémostase recommande l'utilisation d'un score pour le diagnostic de la CIVD (Tableau 2) [40].

Les analyseurs des propriétés viscoélastiques du sang ont été peu évalués dans le contexte de la CIVD. Une étude réalisée chez des patients en sepsis sévère et/ou en état de choc septique a montré des valeurs thromboélastométriques dans les limites de la normale sans activation franche de la coagulation [41].

## Traitements

### Coagulopathie du trauma

Des mesures générales doivent être systématiquement entreprises en association à la transfusion dans l'attente du traitement chirurgical ou radio-interventionnel. La lutte active contre l'hypothermie s'effectue principalement par l'utilisation de matelas coquille et de couverture chauffante en préhospitalier, alors que l'administration de solutés de remplissage vasculaire réchauffés doit être entreprise dès l'arrivée en milieu intrahospitalier. L'hémodilution est initialement limitée par l'administration précoce de vasopresseurs si l'instabilité hémodynamique persiste après un remplissage

modéré de 1 000 à 1 500 ml. La lutte contre l'acidose se conçoit avec une hémostase précoce qui limite la pérennisation du choc. Enfin, l'administration de calcium selon la calcémie ionisée à l'arrivée du patient doit être réalisée même si le retentissement de l'hypocalcémie sur la coagulopathie n'est pas évalué.

La transfusion sanguine reste la pierre angulaire du traitement de la coagulopathie au cours du choc hémorragique. La transfusion de CGR, de PFC et de plaquettes est ainsi recommandée afin de se maintenir respectivement au-dessus des seuils de 8 g/dl, 40 % et 50 000/mm<sup>3</sup> (10 g/dl, 50 % de TP et 80 000/mm<sup>3</sup> en cas de traumatisme crânien). Un taux de fibrinogène supérieur à 2 g/l est également recommandé [42]. Toutefois, ces seuils sont indicatifs dans la mesure où ces tests présentent un délai d'obtention incompatible avec la transfusion des patients en temps réel. Le sang est actuellement distribué en séparant érythrocytes, facteurs de la coagulation et plaquettes. Malgré le caractère concentré de chaque élément pris séparément, la reconstitution de sang total à partir de ces trois composants permet d'obtenir au mieux du sang total, avec un hémocrite de 30 %, un TP à 65 % et des plaquettes à 90 000/mm<sup>3</sup> [40]. Une transfusion déséquilibrée comprenant initialement des CGR seuls avant l'administration de PFC, qui demandent de plus un délai lié à leur décongélation, peut donc théoriquement entraîner une dilution importante des facteurs de coagulation et majorer rapidement la coagulopathie. Ces éléments soulèvent la question du ratio de produits sanguins labiles (PSL) à adopter lors de la transfusion initiale des polytraumatisés.

Borgman et al. ont montré une association significative entre le ratio PFC/CGR et la mortalité avec un bénéfice d'une stratégie de transfusion de PFC et de CGR en proportion un pour un dans une population de polytraumatisés militaires. Holcomb et al. retrouvent ce résultat dans une population de 466 polytraumatisés avec un bénéfice de la transfusion en proportion un pour un de PFC, de CGR et de concentrés plaquettaires (CP). Dix études rétrospectives entre 2007 et 2009 constatent cette liaison entre un rapport

**Tableau 2** Score de probabilité de CIVD établi par la société internationale de thrombose et d'hémostase. Le calcul du score ne s'initie qu'en cas de pathologie sous-jacente pourvoyeuse de CIVD. PDF = produits de dégradation de la fibrine ; TP = taux de prothrombine

<b>Taux de plaquettes</b>	> 100 000/mm <sup>3</sup> = 0	< 100 000/mm <sup>3</sup> = 1	< 50 000/mm <sup>3</sup> = 2
<b>Marqueurs de fibrine (D-dimères, PDF)</b>	Pas d'augmentation = 0	Augmentation modérée = 1	Forte augmentation = 2
<b>TP</b>	> 65% = 0	50-65% = 1	< 50% = 2
<b>Fibrinogène</b>	> 1g/L = 0	< 1g/L = 1	
<b>Score</b>	≥ 4 compatible avec une CIVD patente		
	< 4 suggestif d'une CIVD latente		



PFC/CGR proche de 1 et un gain en termes de mortalité précoce dans les 6 à 24 premières heures. Cependant, plusieurs auteurs [43,44] évoquent à juste titre le biais de survie dans ces études. En effet, la plupart des décès liés au choc hémorragique non contrôlé surviennent dans les deux premières heures de prise en charge intrahospitalière, laps de temps pendant lequel les patients n'ont pas le temps de recevoir des PFC dans un rapport un pour un avec les CGR. Par conséquent, la mortalité importante dans les groupes avec faible rapport PFC/CGR pourrait en partie être un biais de survie. Toutefois, la transfusion de CGR avec une faible quantité de PFC aboutit à une dilution rapide des facteurs de coagulation, et l'apport de PFC de façon précoce paraît rationnel afin d'éviter la dilution initiale engendrée par la transfusion de CGR et de maintenir une coagulation efficace. Il sera difficile de définir un jour le ratio optimal de transfusion de PSL. L'exploration de la coagulation des patients de façon globale et rapide devrait apporter une réponse au problème, de façon individuelle pour chaque patient. Une première étude réalisée par Johansson et Stensballe [45] a ainsi comparé une période récente au cours de laquelle un protocole de transfusion basé sur la TEG™ a été mis en place pour les patients en choc hémorragique post-traumatique avec la période « avant protocole ». Ils constataient une baisse de la mortalité associée à une transfusion plus importante (deux fois plus) de plaquettes mais une quantité totale de PSL transfusé similaire.

Plus récemment, une équipe allemande a rapporté dans une étude rétrospective sur 131 polytraumatisés une stratégie de prise en charge de la transfusion des patients traumatisés basée sur l'administration de fibrinogène et de concentré de complexe prothrombinique (CCP) en première intention à partir de l'analyse ROTEM™ [46]. Douze patients seulement ont reçu des PFC. La mortalité constatée était inférieure à la mortalité prédite par le score TRISS. Cette étude confirme des données expérimentales animales qui montraient un effet correcteur de l'administration de CCP dans un modèle de coagulopathie de dilution. Cette étude illustre le fait qu'une stratégie basée sur un monitoring de la coagulation peut être efficace pour corriger la coagulopathie du trauma. De plus, elle est une approche intéressante qui minimise les PSL et mérite des études complémentaires.

Malgré la transfusion de facteurs de la coagulation contenus dans les PFC et malgré l'administration de CP et de CGR, la coagulopathie peut rester difficile à corriger au cours du choc hémorragique, et le saignement persiste parfois alors que l'hémorragie n'est plus du ressort de la chirurgie ou de l'embolisation. Plusieurs agents hémostatiques sont utilisés dans la prévention et le traitement des hémorragies majeures [47]. Parmi eux figurent les antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque. L'aprotinine qui appartient à la même classe pharmaco-

logique a été retirée du marché suite à un excès de complications thrombotiques et à la mise en évidence d'une toxicité rénale. Plus récemment, le FVII activé a été proposé dans les situations hémorragiques sévères.

L'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sont des analogues de la lysine avec une action compétitive inhibitrice de la plasmine et du plasminogène dont l'utilisation préventive a déjà démontré un gain en termes d'économie transfusionnelle au cours de la chirurgie cardiaque [48]. Cependant, l'administration d'antifibrinolytiques est réalisée de manière prophylactique au cours de la chirurgie, et leur utilisation en traumatologie n'était jusqu'à récemment qu'une extension des résultats obtenus en chirurgie réglée. Récemment, les résultats de l'étude prospective randomisée CRASH-2 qui a inclus 20 000 patients polytraumatisés montrent que l'emploi systématique d'acide tranexamique apporte un bénéfice en termes de mortalité (baisse de 16 à 14,5 % ;  $p = 0,0035$ ) [49]. Cela devrait probablement généraliser son emploi dans un proche avenir. Les appareils de mesure des propriétés viscoélastiques du sang ont démontré un intérêt dans le diagnostic d'hyperfibrinolyse et pourraient être intéressants pour poser une indication plus ciblée d'administration d'antifibrinolytique aux patients polytraumatisés.

Le FVII activé a un mode d'action original puisqu'il renforce théoriquement la coagulation uniquement au site de saignement. En effet, le FVII activé se lie au FT exposé par le vaisseau lésé et favorise la formation de thrombine qui entraîne localement l'activation de plaquettes. Le FVII activé participe également aux étapes ultérieures de la coagulation et intensifie la formation de thrombine qui stabilise le clou plaquettaire par la formation de fibrine [1]. L'efficacité du FVII activé a été démontrée dans une étude randomisée au cours de l'hémorragie traumatique en termes d'économie transfusionnelle [50]. Cette étude conduisait deux essais en parallèle, puisque les traumatismes pénétrants et les traumatismes non pénétrants étaient distingués a priori. L'efficacité en termes transfusionnels était relevée dans le groupe trauma non pénétrant uniquement, avec une économie de 2,6 culots globulaires par patient. Cette faible économie transfusionnelle en regard du prix de la molécule fait qu'actuellement l'utilisation du FVII activé au cours du choc hémorragique traumatique sévère est à discuter au cas par cas quand l'hémorragie persiste, alors que l'hémostase chirurgicale et/ou artériographique ont été tentées et que l'hémostase biologique est corrigée aussi bien que possible par la transfusion de PSL. En effet, l'activité pharmacologique du FVII activé est liée à l'activité plaquettaire et à la présence de fibrinogène si bien que les recommandations européennes sur l'utilisation du FVII activé suggèrent d'administrer ce médicament lorsque le taux de plaquettes est supérieur à  $50\ 000/\text{mm}^3$ , le taux de fibrinogène est supérieur à 1 g/l et l'hématocrite supérieur à 24 % [51].

### Traitement de la coagulopathie liée aux anticoagulants

La correction d'une coagulopathie liée aux AVK dans un contexte d'hémorragie grave a fait l'objet de recommandations professionnelles, en 2008, par la SFAR. Ainsi, l'INR sera réalisée au mieux par microméthode au lit du patient, mais le traitement sera immédiatement instauré sans attendre le résultat d'INR, et consiste en l'administration de CCP à la dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX associé à la prise intraveineuse de 10 mg de vitamine K. L'INR est contrôlée 30 minutes après l'administration du CCP et justifie une nouvelle administration de CCP si le résultat est supérieur à 1,5.

La coagulopathie induite par l'héparine peut bénéficier d'un traitement antagoniste par le sulfate de protamine. Dans le cas de l'héparine non fractionnée, 1 mg de protamine par 100 UI d'héparine est administrée en prenant en compte la quantité totale d'héparine reçue sur les quatre dernières heures [20]. Le sulfate de protamine permet également d'antagoniser 60 % de l'activité des HBPM [52] et peut être administré à la dose de 1 mg par milligramme d'HBPM reçu sur les quatre dernières heures, en sachant que des réinjections peuvent être nécessaires, puisque les HBPM ont une demi-vie longue. Toutefois, l'efficacité de la protamine n'est pas homogène sur toutes les molécules de la famille des HBPM. Ainsi, l'énoxaparine, très utilisée en France, est la moins réversible des HBPM.

Aucun antagoniste spécifique n'est connu pour les inhibiteurs du FXa ni pour les inhibiteurs directs de la thrombine. Le FVII activé s'est montré efficace pour corriger l'anticoagulation induite par le fondaparinux chez des volontaires sains [53], mais sa capacité à corriger un saignement sous fondaparinux n'est pas évaluée. En ce qui concerne les anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine, peu d'éléments sont disponibles afin de proposer une stratégie thérapeutique lors d'un saignement grave survenant sous traitement. Des arguments expérimentaux montrent une action procoagulante de la desmopressine dans un contexte d'hémorragie liée à l'hirudine, mais la transposition de ces résultats en pratique clinique n'est pas évidente [20].

### Traitement de la CIVD

Le traitement de la CIVD repose essentiellement sur le traitement de la pathologie en cause de la CIVD. Toutefois, un traitement substitutif peut être instauré en cas de CIVD compliquée d'hémorragie notamment. Ainsi, un TP inférieur à 40 % associé à une hémorragie active relève de la transfusion de PFC. La transfusion de plaquettes est indiquée en cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> associée à une hémorragie grave. Devant les doutes concernant l'action prothrombogène des CCP dans le contexte de CIVD (avec manifestation thrombotique), leur administration n'est pas recommandée en première intention. Quelques cas excep-

tionnels de patients traités par FVII activé pour une hémorragie grave en contexte de CIVD ont été rapportés mais sont insuffisants pour recommander son utilisation. Les traitements spécifiques de la CIVD ont plus largement été investigués dans l'optique de prévenir les complications thrombotiques de la maladie, mais ils se sont avérés décevants. Alors que le FT est au centre de l'activation de la coagulation au cours de la CIVD, l'administration de TFPI n'a pas confirmé, dans les essais cliniques, l'effet bénéfique observé dans les essais de phase II. L'administration d'AT III n'a pas non plus montré de bénéfice en termes de mortalité dans un essai clinique randomisé entrepris au cours du sepsis. Enfin, la protéine C activée a montré dans un essai clinique randomisé un bénéfice en termes de mortalité (24,7 vs 30,8 % dans le groupe placebo). Ce bénéfice semblait être plus net dans le groupe de patients avec CIVD dans une analyse post hoc [54]. Toutefois, la protéine C n'a pas été évaluée prospectivement au cours de la CIVD, et son indication relève du choc septique. De plus, les effets anticoagulants de la protéine C la contre-indiquent en cas de manifestation hémorragique et/ou de thrombopénie inférieure à 30 000/mm<sup>3</sup>.

### Conclusion

La survenue d'une coagulopathie associée à une hémorragie est une urgence dont la thérapeutique repose sur un traitement rapide de la pathologie en cause mais aussi sur une réanimation agressive. La transfusion de PSL figure au premier rang des objectifs de réanimation afin d'endiguer le syndrome hémorragique. Ses modalités, notamment le ratio de PSL, sont très discutées et nécessiteraient des évaluations prospectives. Un important espoir repose sur l'utilisation de la biologie délocalisée qui pourrait guider individuellement une transfusion rationnelle et raisonnée.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Références

- Hoffman M (2003) A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 17(Suppl 1):S1-S5
- Nielsen VG (2008) Clot life span model analysis of clot growth and fibrinolysis in normal subjects: role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19(4):283-7
- MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, et al (2003) Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 55(1):39-44
- Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al (2008) The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 65(4):748-54
- Stein SC, Smith DH (2004) Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 1(4):479-88
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al (2007) Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 245(5):812-8

7. Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al (2008) Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 100(6):792–7
8. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al (2007) Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 5(2):289–95
9. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, Hoffman M (2003) The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 55(5):886–91
10. Martini WZ (2009) Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 67(1):202–8; discussion 208–9
11. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, et al (2005) Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 58(5):1002–9; discussion 1009–10
12. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, et al (1997) Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 42(5):857–61; discussion 861–2
13. Reed RL 2nd, Johnson TD, Hudson JD, Fischer RP (1992) The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Trauma* 33(3):465–70
14. Quaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al (1999) Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 90(5):1454–61
15. Van der Linden P, Ickx BE (2006) The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth*, 53(6 Suppl):S30–S9
16. Vivien B, Langeron O, Morell E, et al (2005) Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 33(9):1946–52
17. Despotis G, Eby C, Lublin DM (2008) A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 48(1 Suppl):2S–30S
18. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL, Stump DC (1988) Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood* 71(4):1090–5
19. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, et al (2000) Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 160(11):1612–7
20. Crowther MA, Warkentin TE (2008) Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 111(10):4871–9
21. Levi M, ten Cate H, Bauer KA, et al (1994) Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest* 93(1):114–20
22. Levi M (2007) Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35(9):2191–5
23. Thachil J, Toh CH (2009) Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 23(4):167–76
24. Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al (2002) Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 30(8):1765–71
25. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al (2004.) Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 125(6):2206–16
26. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al (2009) Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res* 154(1):34–9
27. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al (2008) Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 64(5):1211–7; discussion 1217
28. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámor C (2009) Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 67(1):125–31
29. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, et al (2003) The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 96(1):51–7; table of contents
30. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al (1999) Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 88(2):312–9
31. Royston D, von Kier S (2001) Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 86(4):575–8
32. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK (2006) New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 12(48):7725–36
33. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S (2006) Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20(4):548–53
34. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al (1985) Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 64(9):888–96
35. Senzolo M, Cholongitas E, Thalheimer U, et al (2009) Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis* 13(1):43–53
36. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al (2002) Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 37(4):463–70
37. Harding SA, Mallett SV, Peachey TD, Cox DJ (1997) Use of heparinase modified thrombelastography in liver transplantation. *Br J Anaesth* 78(2):175–9
38. Coppel JA, Thalheimer U, Zambruni A, et al (2006) The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 17(2):97–104
39. Carroll RC, Chavez JJ, Simmons JW, et al (2006) Measurement of patients' bivalirudin plasma levels by a thrombelastograph ecarin clotting time assay: a comparison to a standard activated clotting time. *Anesth Analg* 102(5):1316–9
40. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology*. *Br J Haematol* 145(1):24–33
41. Daudel F, Kessler U, Folly H, et al (2009) Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 13(2):R42
42. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 14(R52)
43. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, et al (2009) Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev* 23(4):255–65
44. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr, et al (2009) The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 66(2):358–62; discussion 362–4

45. Johansson PI, Stensballe J (2009) Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 96(2):111–8
46. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, et al (2010) Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM™)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 14(2):R55. Epub 2010
47. Mannucci PM, Levi M (2007) Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 356(22):2301–11
48. Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, et al (1996) Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg* 61(4):1131–5
49. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 376(9734):23–32
50. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al (2005) Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 59(1):8–15; discussion 15–8
51. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al (2006) Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding — a European perspective. *Crit Care* 10(4):R120
52. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK (2002). Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 116(1):178–86
53. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al (2002) Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 106(20):2550–4
54. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al (2004) Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2(11):1924–33