

Coagulopathies et syndromes hémorragiques en réanimation

A. Harrois, J. Duranteau

Département d'Anesthésie -Réanimation Chirurgicale, CHU de Bicêtre, 78 rue du général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex ; UFR Bicêtre, Université Paris Sud

Email: jacques.duranteau@bct.aphp.fr

Email: harroisanatole@yahoo.fr

POINTS ESSENTIELS

- La survenue d'une coagulopathie au cours d'un traumatisme est un facteur prédictif indépendant de mortalité et sa prévention repose sur un remplissage vasculaire raisonnable qui limite une hémodilution délétère, la mise en place précoce d'un traitement vasopresseur, la lutte contre l'hypothermie et la recherche d'une hémostase chirurgicale et/ou radiointerventionnelle rapide.
- Un ratio de transfusion de plasma frais congelé/concentrés érythrocytaires entre 0,5 et 1 peut être proposé pour la transfusion sanguine au cours de la prise en charge initiale du choc hémorragique d'origine traumatique.
- La biologie délocalisée permet d'estimer la coagulation des patients polytraumatisés et devrait permettre à l'avenir d'affiner nos stratégies transfusionnelles. Elle présente un intérêt particulier pour le diagnostic d'hyperfibrinolyse.
- L'emploi du facteur VII activé est réservé aux situations hémorragiques traumatiques non contrôlées malgré une hémostase chirurgicale ou radiointerventionnelle bien conduite. Son efficacité est d'autant meilleure que le pH, le taux de fibrinogène et de plaquettes sont respectivement $> 7,20$, 1g/L et $50\ 000/\text{mm}^3$.
- L'emploi systématique d'acide tranéxamique a récemment montré un bénéfice en terme de mortalité dans une population large de patients polytraumatisés. Son administration doit désormais être considérée au cours du choc hémorragique d'origine traumatique.
- Le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) se fait sur des données de biologie standard (TP, taux de plaquettes, produits de dégradation de la fibrine) associées à une histoire clinique en faveur.

- Le traitement de la CIVD repose avant tout sur le traitement de la pathologie causale et sur la transfusion de concentrés plaquettaires et de PFC en cas d'hémorragie associée à une thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$ et/ou de TP $< 40\%$.
- La biologie délocalisée a montré un intérêt dans la stratégie transfusionnelle à adopter pour la gestion de l'hémorragie per et postopératoire en chirurgie cardiaque. Son utilisation permet de cibler de façon rationnelle un excès d'héparine circulante, une thrombopathie ou un déficit en facteur de la coagulation.
- Lors d'une hémorragie grave survenant sous traitement par antivitamine K, l'antagonisation doit être réalisée sans attendre le résultat de l'INR par administration de concentré de complexes prothrombiniques (25 UI/kg d'équivalent facteur IX) et de 10 mg vitamine K par voie intraveineuse (Recommandations de la SFAR).
- La protamine a une efficacité de 50% pour antagoniser l'effet des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et doit donc être administrée lors d'une hémorragie grave survenant sous traitement efficace par HBPM. L'énoxaparine est l'HBPM la moins sensible à la protamine. Par contre, les nouveaux anticoagulants qui comprennent les inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa n'ont pas d'antagoniste spécifique.

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 standards 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 Willebrand, déficits en facteur) et insisterons sur l'apport diagnostique et thérapeutique de la biologie délocalisée.

PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Depuis 10 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 (Figure 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 hémophiliques 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 permettrait de compléter ce modèle notamment en ce qui concerne les coagulopathies complexes liées à la mise en place d'assistances circulatoires [2].

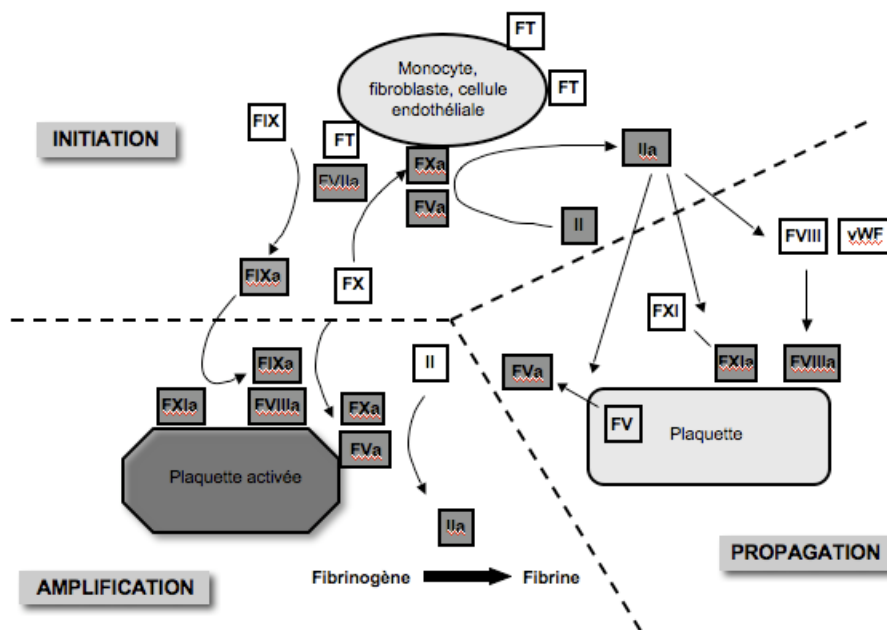


Figure 1: Modèle cellulaire de la cascade de coagulation. FT = Facteur Tissulaire. vWF = Von Willebrand Factor.

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. Le facteur X activé va alors se lier avec le facteur V activé et transformer la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Cette petite quantité de thrombine formée va activer le facteur V (FV), le facteur XI et cliver le facteur VIII (FVIII) du facteur Willebrand (vWF). A 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.

Amplification

Au niveau du site vasculaire lésé, les plaquettes entrent en contact avec la thrombine formée au cours de la phase d'initiation et sont alors massivement activées. Elles fixent le facteur XIa ainsi que le facteur VIIIa qui a quitté le vWF. Le FV plaquettaire intracellulaire est activé et se fixe à la surface de la plaquette.

Propagation

Le facteur IXa formé par le FT-FVIIa lors de la phase d'initiation se lie au FVIIIa à la surface de la plaquette activée de façon facilitée par le facteur XIa. Le facteur X est alors activé par le complexe FVIIIa-FIXa et se lie au FVa à la surface de la plaquette. C'est le complexe FVa-FXa qui transforme une grande quantité de prothrombine en thrombine. L'action de la thrombine est déterminante dans la formation du clou plaquettaire puisqu'elle clive le fibrinogène en fibrine. Le facteur XIII renforce les liaisons entre les molécules de fibrine stabilisant ainsi le clou plaquettaire.

Protéines régulatrices de l'hémostase

Des protéines inhibitrices des voies de la coagulation sont rapidement mises en jeu afin de prévenir une extension inappropriée de la coagulation au-delà du site vasculaire lésé. La protéine C est activée par la liaison de la thrombine à la thrombomoduline, son récepteur endothélial. La protéine C activée inactive le facteur Va et le facteur VIIIa par protéolyse en présence de son cofacteur, la protéine S. L'antithrombine (AT) inhibe les sérines protéases qui migrent à distance des plaquettes activées et n'a aucune action sur les facteurs fixés aux plaquettes. Elle inhibe principalement la thrombine et le FXa. Enfin le « tissue factor pathway inhibitor » (TFPI) est activé par la formation de FXa avec lequel il se lie pour inhiber le FT.

METHODES ET TESTS D'EXPLORATION IN VITRO DE LA COAGULATION

L'évaluation de la fonction de coagulation a longtemps reposé sur la réalisation de tests de l'hémostase sur plasma isolé qui n'évaluent pas les interactions cellulaires intervenant dans la coagulation. Ainsi, le temps de prothrombine (TP) correspond au temps de coagulation (temps de Quick) du plasma sanguin citraté du patient en présence de thromboplastine calcique (contient du FT et des phospholipides membranaires) rapporté au temps de coagulation d'un plasma témoin. Il explore la voie qui était dite extrinsèque de la coagulation et dépend donc principalement du facteur I (fibrinogène), du facteur II, du facteur V, du facteur VII et du facteur X. Trois des cinq facteurs vitamino-K-dépendants sont explorés par ce test ce qui explique la baisse du TP lors de la prise d'antivitamine K (AVK). On lui préfère néanmoins l'International Normalised Ratio (INR) pour évaluer l'intensité de l'anticoagulation par les AVK puisque ce dernier bénéficie d'une correction qui s'affranchit du type de réactif utilisé. Le temps de céphaline activée (TCA) correspond au temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline et d'un activateur particulière (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 (TEGTM), la thromboélastométrie à rotation (ROTEMTM) et l'analyseur SonoclotTM. 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 (figure 2A). La cuve (TEGTM) ou la tige (ROTEMTM, SonoclotTM) impriment un mouvement qui se transmet respectivement soit à la tige (TEGTM), soit à la cuve (ROTEMTM, SonoclotTM). 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 3 phases majeures (figure 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, ROTEMTM). Au cours de la deuxième phase, la fermeté du caillot se renforce permettant d'évaluer la cinétique de formation de fibrine (Clot formation time = CFT et α angle = α) jusqu'à un maximum de fermeté (maximum clot firmness = MCF). 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 (Figure 2).

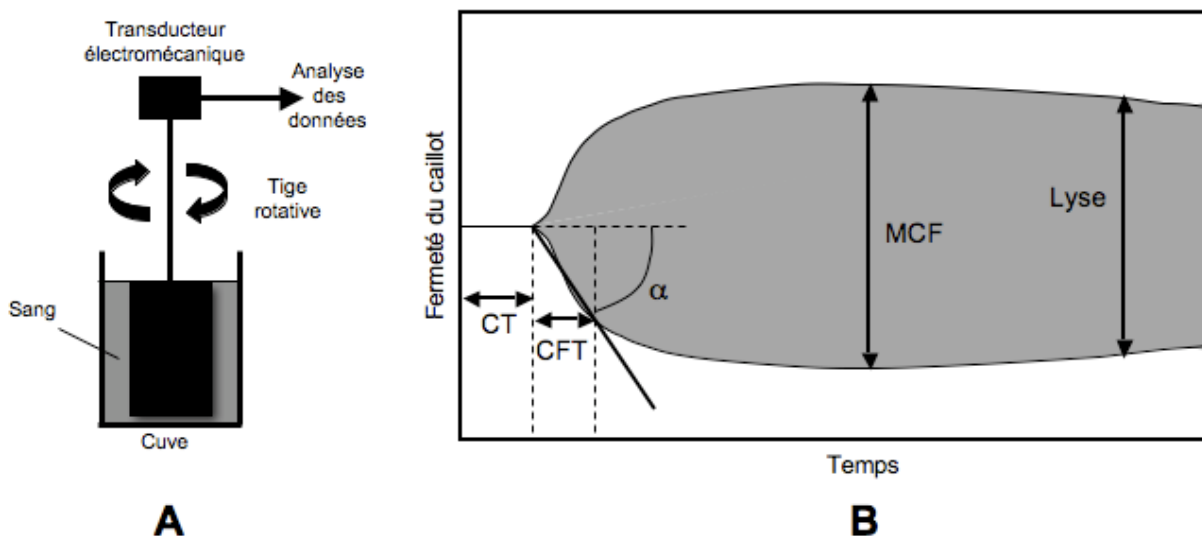


Figure 2: A- Fonctionnement du thromboélastogramme B- Représentation graphique d'une courbe de thromboélastogramme. CT = Clotting Time. CFT = Clot Formation Time. MCF = Maximum Clot Firmness

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 et 30 à 40 % des décès restent imputables à l'hémorragie dans ce contexte. La survenue d'une coagulopathie chez les patient 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 pro-anticoagulante 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 « tissu plasminogen activator » (tPA) qui convertit le plasminogène en plasmine (principale enzyme impliquée dans la lyse du caillot de fibrine) [4]. L'activation endothéliale par les lésions vasculaires stimule initialement la sécrétion de « procoagulant plasminogen activator inhibitor-1 » (PAI-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 facteur VII 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 coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ainsi, une coagulopathie de type CIVD est parfois constatée au décours des traumas 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 traumas 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' α 2-plasmine [8].

L'équilibre subtile 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.

Etat 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 [6]. Expérimentalement, l'acidose baisse de 50 % l'activité enzymatique du facteur VIIa 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 thermogénèse 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 récents 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 congelés (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 protéases à sérine. L'hypocalcémie pourrait donc en théorie participer à un certain degré de coagulopathie. Toutefois, les examens standards 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 terme de compensation des pertes sanguines et de prévention d'une éventuelle coagulopathie. Le traumatisme tissulaire est contrôlé et l'état de choc associé à l'hypoxie tissulaire est corrigé 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 tranéxamique) 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'antithrombine III (AT III) dont la capacité d'inactivation du facteur 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 antiXa sans modifier son activité envers le facteur IIa. En revanche, la lépirudine, l'argatroban et la bivalirudine sont des antagonistes directs 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.

Coagulation intravasculaire disséminée (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 médié 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].

Sepsis	Bactéries gram+ Bactéries gram - Rickettsies (fièvre des montagnes rocheuses) Virus (arbovirus, varicelle, rubéole)
Obstetrique	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

Tableau 1: Etiologies de coagulation intravasculaire disséminée

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 ubiquitaires, le 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 délais diagnostic 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 $> 1,5$ et/ou un TP $< 60\%$ et/ou plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ et/ou un fibrinogène $< 1\text{ g/L}$. 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 iSTATTM (Abbott) ou HémochronTM (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 thromboélastographie 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. [26] 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. La thromboélastographie semble être d'une relevance diagnostique intéressante pour le diagnostic de fibrinolyse au cours du trauma. Ainsi, une étude utilisant le TEGTM et une deuxième utilisant le ROTEMTM 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. [27], dont le diagnostic était fondé sur la mesure peu spécifique du taux de produits de dégradation de la fibrine. Schöchel et al. [28] retrouvent une mortalité de 88 % dans une population de 33 patients avec un pattern d'hyperfibrinolyse sur les données du ROTEMTM. La possibilité d'identifier une fibrinolyse avec la thromboélastographie permettrait théoriquement 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, antiagrégants, 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 ROTEGTM (Pentapharm) a une forte valeur prédictive négative de saignement postopératoire (angle α) 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 TEGTM) qui s'affranchissent des perturbations de l'hémostase liées à l'héparine ont montré un gain significatif en terme 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 allongement du TP et accroît le risque hémorragique peropératoire. Toutefois, on décrit des complications à la fois hémorragique au cours des chirurgies hépatiques, notamment en transplantation hépatique mais aussi des complications thromboemboliques en périopératoire en rapport avec une hypercoagulabilité [32]. La thromboélastographie 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 leurs délais d'obtention qui peut être raccourci grâce aux tests standards délocalisés (iSTATTM ou HemochronTM) 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 standards 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 produits de dégradation de la fibrine (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 thromboemboliques 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].

Taux de plaquettes	> 100 000/mm ³ = 0	< 100 000/mm ³ = 1	< 50 000/mm ³ = 2
Marqueurs de fibrine (D-dimères, PDF)	Pas d'augmentation = 0	Augmentation modérée = 1	Forte augmentation = 2
TP	> 65% = 0	50-65 % = 1	< 50 % = 2
Fibrinogène	> 1g/L = 0	< 1g/L = 1	
Score	> 4 compatible < 5 suggestif		

Tableau 2: Score de probabilité de CIVD établi par la société internationale de thrombose et d'hémostase. PDF = Produits de dégradation de la fibrine. TP = Taux de prothrombine

TRAITEMENTS

Coagulopathie du trauma

Des mesures générales doivent être systématiquement entreprises en association à la transfusion dans l'attente du traitement chirurgical ou radiointerventionnel. 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 1000 à 1500 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% de TP, et 50 000/mm³ (10 g/dL, 50% de TP et 80 000/mm³ en cas de traumatisme crânien). Un taux de fibrinogène > 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. Les modalités de transfusion sont discutées actuellement qui prennent en compte des données simples. 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/mm³ [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 PSL à adopter lors de la transfusion initiale des polytraumatisés.

Borgman et al. [43] 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. [44] 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 PFC/CGR proche de 1 et un gain en termes de mortalité précoce dans les 6 à 24 premières heures. Cependant, plusieurs auteurs 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 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 Johanson et al. [45] a ainsi comparé une période récente au cours de laquelle un protocole de transfusion basé sur la thromboélastographie 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]. 12 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 produits sanguins labiles 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 tranéxamique et l'acide aminocaproïque. L'aprotinine qui appartient à la même classe pharmacologique 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 facteur VII activé a été proposé dans les situations hémorragiques sévères.

L'acide tranéxamique 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 terme d'économie transfusionnel 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 tranéxamique apporte un bénéfice en terme de mortalité (baisse de 16 % à 14,5 %, $p = 0,0035$) [49]. Ceci 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 facteur VII activé a un mode d'action original puisqu'il renforce théoriquement la coagulation uniquement au site de saignement. En effet, le facteur VII activé se lie au facteur tissulaire exposé par le vaisseau lésé et favorise la formation de thrombine qui entraîne localement l'activation de plaquettes. Le facteur VII 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 facteur VII activé a été démontrée dans une étude randomisée au cours de l'hémorragie traumatique en terme d'économie transfusionnelle [50]. Cette étude conduisait deux essais en parallèle puisque les traumatismes pénétrants et les traumatismes non pénétrants étaient distingués à priori. L'efficacité en terme transfusionnel était relevée dans le groupe trauma non pénétrant uniquement avec une

économie de 2,6 concentrés globulaires par patient. Cette faible économie transfusionnelle, en regard du prix de la molécule, fait, qu'actuellement, l'utilisation du facteur VII 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 a été tentée et que l'hémostase biologique est corrigée aussi bien que possible par la transfusion de PSL. En effet, l'activité pharmacologique du facteur VII activé est liée à l'activité plaquettaire et à la présence de fibrinogène si bien que les recommandations européennes sur l'utilisation du facteur VII activé suggèrent d'administrer ce médicament lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 000/mm³, 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 administré en prenant en compte la quantité totale d'héparine reçue sur les 4 dernières heures [20]. Le sulfate de protamine permet également d'antagoniser 60% de l'activité des héparines de bas poids moléculaires [52] et peut être administré à la dose de 1 mg par mg 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 facteur Xa ni pour les inhibiteurs directs de la thrombine. Le facteur VII 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 < 40% associé à une hémorragie active relève de la

transfusion de PFC. La transfusion de plaquettes est indiquée en cas de thrombopénie $< 50000/\text{mm}^3$ 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 exceptionnels de patients traités par facteur VII 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 $< 30\ 000/\text{mm}^3$.

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 produits sanguins labiles (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.

REFERENCES

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

7. Levrat A, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7.
8. Rugeri L, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
9. Meng ZH, et al. 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* 2003;55;5:886-91.
10. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009;67:202-8; discussion 208-9.
11. Martini WZ, et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma*, 2005;58:1002-9; discussion 1009-10.
12. Cosgriff N, et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997; 42:857-61; discussion 861-2.
13. Reed RL, 2nd, et al. The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Traum*, 1992;33:465-70.
14. Quaknine-Orlando B, et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology*, 1999; 90:1454-61.
15. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth*, 2006. 53(6 Suppl): p. S30-9.
16. Vivien B, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005;33:. 1946-52.
17. Despotis, G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48(1 Suppl): 2S-30S.
18. Dzik WH, et al. Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Bloo*, 1988;71:1090-5.
19. Hylek EM, et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*, 2000; 160:1612-7.
20. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*, 2008;111:4871-9.
21. Levi M, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest*, 1994;93:114-20.
22. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*, 2007;35:2191-5.
23. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 2009; 23:167-76.
24. Strauss R, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30:1765-71.
25. Bernard GR, et al. 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* 2004;125:2206-16.

26. Carroll RC, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res* 2009;154:34-9.
27. Brohi K, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;4:1211-7; discussion 1217.
28. Schochl H, et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31.
29. Cammerer U, et al. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;6:51-7.
30. Shore-Lesserson L, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9.
31. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;86:575-8.
32. Senzolo M, et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7725-36.
33. Coakley M, et al. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;0:548-53.
34. Kang YG, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
35. Senzolo M, et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis*, 2009;13:43-53.
36. Montalto P, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 200;37:463-70.
37. Harding SA, Mallett SV, Peachey TD, Cox DJ. Use of heparinase modified thrombelastography in liver transplantation. *Br J Anaesth* 1997;78:175-9.
38. Coppel JA, Thalheimer U, Zambruni A, Triantos CK, Riddell AF, Burroughs AK, Perry DJ. 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* 2006;17:97-104.
39. Carroll RC, Chavez JJ, Simmons JW, Snider CC, Wortham DC, Bresee SJ, Cohen E. Measurement of patients' bivalirudin plasma levels by a thrombelastograph ecarin clotting time assay: a comparison to a standard activated clotting time. *Anesth Analg*, 2006;102:316-9.
40. Levi M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2009;145:24-33.
41. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R42.

42. Rossaint R, Cerny BB, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Hunt BJ. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*; 2010;14: R52.
43. Stansbury LG, et al. Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev* 2009;23:255-65.
44. Snyder CW, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009; 66:358-62; discussion 362-4.
45. Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang*, 2009;96:111-8.
46. Schoechl, H., et al., Goal-directed coagulation management of major trauma patients using rotation thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*;14(:R55.
47. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*, 2007;356:2301-11.
48. Katsaros D, et al. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1131-5.
49. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.
50. Boffard KD, et al. 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* 2005;59:8-15; discussion 15-8.
51. Vincent JL, et al., Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspective. *Crit Care* 2006;10: R120.
52. Crowther MA, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116: 178-86.
53. Bijsterveld NR, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002. 106:2550-4.
54. Dhainaut JF, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1924-33.