

LE FIBRINOÈNE, LE PPSB, ET LE MONITORAGE DÉLOCALISÉ

Yves Ozier (1), Anne Godier (2), Sophie Susen (3)

(1) Université Paris Descartes, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Cochin, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

(2) Université Paris Descartes, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôtel-Dieu, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

(3) Université Lille Nord de France, Pole Hématologie Transfusion, CHRU de Lille

INTRODUCTION

La gestion des défaillances acquises de l'hémostase au cours des hémorragies sévères est traditionnellement fondée sur un traitement substitutif limité au plasma frais congelé (PFC) et aux concentrés de plaquettes (CP) dont l'effet biologique est contrôlé par des examens conventionnels de laboratoire. Cette attitude classique soulève notamment la question de son efficacité, de son rapport bénéfices/risques et du délai de sa mise en œuvre. Au cours des toutes dernières années, ces pratiques anciennes ont fait l'objet d'une réflexion visant à les améliorer, voire à les remettre en cause. Au sein des moyens thérapeutiques, des médicaments dérivés du sang - les concentrés de fibrinogène et de PPSB - ont suscité récemment un vif engouement. Ils peuvent venir en complément du PFC, mais certains les verraient même s'y substituer. La question d'un monitoring de la coagulation permettant des réponses très rapides est étroitement liée à l'emploi de ces médicaments hémostatiques. La question abordée ici est celle de l'intérêt de ces approches, mais aussi de ses limites.

1. LES CONCENTRÉS DE FIBRINOÈNE

Les concentrés de fibrinogène sont obtenus par fractionnement du plasma humain et bénéficient de plusieurs étapes de purification et de sécurisation contre les agents infectieux. Ils sont disponibles et utilisés de longue date dans plusieurs pays européens, dont la France, comme traitement substitutif dans les hypofibrinogénémies constitutionnelles ou acquises. Le fibrinogène constitue, avec les plaquettes, un élément essentiel de la constitution d'un caillot de fibrine solide. Depuis environ une dizaine d'années, la déplétion en fibrinogène a émergé, au sein de multiples autres causes, comme un élément contribuant à une coagulopathie et un saignement excessif en chirurgie majeure, en traumatologie et en obstétrique. L'intérêt pour ce facteur de coagulation a été favorisé

par le développement des techniques de monitoring thromboélastographique de l'hémostase qui permettent de visualiser la constitution d'un caillot de fibrine solide et stable. Elles ont ainsi attiré l'attention sur cette notion de solidité du caillot et sur le rôle du fibrinogène.

1.1. LES CONCENTRÉS DE FIBRINOGENÈ DANS LES HÉMORRAGIES SÉVÈRES

Un faisceau d'arguments plaide pour une place des concentrés de fibrinogène dans les hémorragies massives.

1.1.1. L'HYPOFIBRINOGENÉMIE ACQUISE EST FRÉQUENTE AU COURS DES HÉMORRAGIES SÉVÈRES

On sait depuis longtemps que le déficit en fibrinogène est précoce en cas d'hémodilution. Au cours d'interventions hémorragiques programmées, la décroissance du chiffre des facteurs de coagulation et des plaquettes a été quantifiée en fonction de la proportion du volume sanguin total perdu et remplacé par des solutés colloïdes et cristalloïdes et des concentrés érythrocytaires [1]. La décroissance moyenne du chiffre de plaquettes et des facteurs de coagulation est plus lente que ne le prévoit un modèle mathématique de dilution, exception faite de la fibrinogénémie dont la cinétique est conforme aux attentes. La variabilité interindividuelle de la décroissance du fibrinogène est faible, alors qu'elle est large pour d'autres facteurs comme les plaquettes. C'est le premier facteur à atteindre des concentrations plasmatiques traditionnellement jugées « critiques », c'est-à-dire 1 g.l⁻¹ [1]. Plusieurs études ont conforté cette constatation d'un déficit précoce en fibrinogène au cours d'une perte sanguine avec dilution. Ce qui est vrai en cas d'hémodilution en chirurgie programmée est a fortiori vrai en cas de choc hémorragique parce que la dilution intervient sur un volume sanguin réduit et parce qu'existe une consommation de ce facteur. Un abaissement de la fibrinogénémie sous les seuils « critiques » est une composante fréquente de la coagulopathie des traumatismes sévères à leur arrivée à l'hôpital [2]. Les données de quelques études suggèrent que la fibrinogénémie peut être particulièrement abaissée en cas d'hémorragie du post-partum, alors même que les parturientes ont une fibrinogénémie élevée avant l'accouchement [3]. Ainsi, plusieurs travaux montrent, d'une part que l'hypofibrinogénémie fait partie intégrante de la coagulopathie des hémorragies abondantes, et que, d'autre part, la fibrinogénémie est particulièrement affectée par les inévitables phénomènes de dilution.

1.1.2. LA FIBRINOGENÉMIE EST UN FACTEUR INDÉPENDANT DE RISQUE HÉMORRAGIQUE EN CHIRURGIE ET EN OBSTÉTRIQUE

Un lien fort entre la fibrinogénémie initiale et le risque hémorragique a été mis en évidence dans deux études. L'une, déjà citée, concerne les hémorragies du post-partum [3]. La fibrinogénémie est l'élément mesuré de la coagulation le plus fortement lié statistiquement à l'évolution de l'hémorragie. La valeur prédictive positive en faveur d'une poursuite du saignement d'une fibrinogénémie inférieure à 2 g.l⁻¹ est de 100 %, et la valeur prédictive négative d'une fibrinogénémie supérieure à 4 g.l⁻¹ est de 79 % [3]. La seconde est une étude observationnelle chez des opérés de chirurgie cardiaque avec CEC. La fibrinogénémie préopératoire y est identifiée comme le seul facteur de risque indépendant de saignement péri-opératoire et de transfusion, et les auteurs en font un biomarqueur de saignement [4]. Ces travaux convergent pour faire de la fibrinogénémie un facteur limitant essentiel des capacités hémostatiques.

1.1.3. L'APPORT DE FIBRINOGENE PEUT CORRIGER UNE COAGULOPATHIE DE DILUTION DANS LES ETUDES IN VITRO ET EN EXPERIMENTATION ANIMALE

Plusieurs études in vitro avec mesures thromboélastographiques montrent que la dilution d'échantillons de sang total entraîne un allongement du délai de formation du caillot et, surtout, une altération de sa structure [5-8]. L'adjonction de fibrinogène permet de corriger les anomalies induites par la dilution à l'aide de cristalloïdes [5-8]. La correction des anomalies induites par les hydroxyéthylamidons (HEA) seuls a donné lieu à des résultats plus discordants [5, 6], mais la plupart des travaux suggèrent que l'efficacité du fibrinogène est alors incomplète [7]. Une étude thromboélastométrique d'échantillons de sang prélevés chez des patients au cours d'une chirurgie hémorragique après compensation de pertes sanguines (environ 30 % de la volémie) par une solution d'HEA conclut que les anomalies de la coagulation induites par ce colloïde consistent essentiellement en un déficit acquis en fibrinogène [9]. Plus proche ici des conditions cliniques, cette étude suggère que l'adjonction ex vivo de fibrinogène corrige complètement les anomalies [9]. Une expérience sur un modèle porcin de coagulopathie de dilution suivie d'une hémorragie incontrôlée par lésion hépatique calibrée suggère également qu'un apport de fibrinogène puisse corriger, au moins partiellement, la coagulopathie induite par les solutions d'expansion volémique utilisées dans la réanimation des hémorragies sévères [10].

1.1.4. LES CONCENTRES DE FIBRINOGENE SONT LE TRAITEMENT DE CHOIX D'UNE HYPOFIBRINOGENEMIE AIGUE

En France, il existe deux possibilités d'apport de fibrinogène : la transfusion de plasma frais congelé (PFC) et l'administration de concentré de fibrinogène. La transfusion de cryoprécipité est très utilisée aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne mais ne l'est plus en France. Le PFC permet, certes, un apport de fibrinogène. Toutefois, il soulève plusieurs problèmes. Le premier est la capacité limitée de ce produit sanguin labile à augmenter la fibrinogénémie. Une étude britannique a mesuré l'impact sur les concentrations des facteurs de la coagulation d'une dose de 10 à 15 ml.kg⁻¹ et d'une dose de 30 ml.kg⁻¹ de PFC [11]. La première dose correspond aux recommandations habituelles d'administration du PFC en première intention. Elle n'élève la fibrinogénémie que de 0,4 g.l⁻¹ en médiane, ce qui est sans doute insuffisant en cas de coagulopathie avec hypofibrinogénémie profonde. Notons que cette étude a été effectuée en utilisant du PFC « traditionnel » n'ayant pas fait l'objet d'une viro-atténuation physicochimique. La méthode photochimique de sécurisation du plasma par le bleu de méthylène (couplé à une exposition à la lumière visible) entraîne une perte de fibrinogène fonctionnel d'environ 20 % [12]. L'utilisation très courante de cette méthode en France réduit donc la capacité du plasma à augmenter la fibrinogénémie. Il est donc nécessaire d'administrer des quantités plus importantes de PFC pour espérer corriger un déficit en fibrinogène. La deuxième difficulté est le délai usuel de délivrance imposé par la décongélation du PFC qui, ajouté au temps d'acheminement depuis le site de transfusion, retarde le traitement d'une hémorragie coagulopathique. Enfin, en l'absence de mesures spécifiques de prévention, la transfusion de PFC peut être associée à certaines complications, notamment le TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury). Les concentrés de fibrinogène permettent, avec un faible volume de liquide, l'apport d'une quantité standardisée de fibrinogène. Par ailleurs, ces concentrés présentés sous forme de poudre peuvent être rapidement à disposition, reconstitués et administrés pour

corriger sans retard un déficit. Ces avantages font qu'ils constituent le traitement de choix d'une hypofibrinogénémie dans les pays où ils sont commercialisés.

1.1.5. LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Une étude rétrospective danoise a analysé les utilisations de concentrés de fibrinogène en situation hémorragique (surtout en contexte obstétrical ou en chirurgie cardiaque) dans un hôpital universitaire [13]. Alors que la fibrinogénémie médiane est de 1,4 g.l⁻¹ avant traitement, l'administration de concentrés de fibrinogène à une dose moyenne de 2 g élève la concentration médiane à 2,4 g.l⁻¹. Elle est associée à une réduction nette du saignement et de la consommation de produits sanguins labiles, sauf chez les 4 enfants de cette cohorte [13]. Une étude islandaise similaire note une augmentation d'environ 0,3 g.l⁻¹ par gramme de fibrinogène administré [14]. Ce traitement est associé à une réduction du nombre de concentrés de globules rouges (CGR) transfusés, mais pas des unités de PFC ou de plaquettes. Il est à noter qu'ont été exclus de l'évaluation les patients ayant reçu des doses répétées de fibrinogène ou du facteur VII activé recombinant, ce qui constitue un biais non négligeable favorisant le traitement [14]. Une étude effectuée en chirurgie orthopédique majeure montre que l'administration de concentrés de fibrinogène à la dose de 30 mg.kg⁻¹ corrige les perturbations de la formation et de la qualité du caillot induites par les colloïdes artificiels. Toutefois, cette étude thromboélastométrique ne permet pas de montrer de façon convaincante une efficacité sur le saignement et la transfusion [15]. Très récemment, une analyse rétrospective autrichienne recense 131 victimes de traumatismes graves, transfusés de 5 CGR ou plus en 24 heures, et dont la coagulopathie a été traitée en première intention par concentrés de fibrinogène. Le traitement a été éventuellement complété par des concentrés de PPSB et des concentrés de plaquettes en fonction de paramètres thromboélastométriques [16]. Seuls 12 patients ont reçu du PFC et 29 des plaquettes. Chez les patients indemnes de traumatisme crânien grave, la mortalité est de 14 %, significativement plus basse que celle prédite par le score TRISS - Trauma Related Injury Severity Score (27,8 %) ou la classification RISC - Revised Injury Severity Classification (24,3 %). Au total, ces expériences sont intéressantes, même si elles ne sont pas convaincantes en raison du faible niveau d'évidence.

1.2. LES CONCENTRÉS DE FIBRINOGENÈ DANS LES SITUATIONS À RISQUE D'HÉMORRAGIE SÉVÈRE

Les interrogations vont actuellement au-delà de l'utilité potentielle des concentrés de fibrinogène dans le traitement des hémorragies, en complément des produits sanguins labiles et notamment du PFC, vers l'hypothèse d'une efficacité hémostatique de leur administration précoce, voire préventive en chirurgie à haut risque de saignement excessif. Il ne s'agit plus ici de la correction d'une hypofibrinogénémie aiguë, mais d'un traitement hémostatique de première intention, recherchant délibérément des fibrinogénémies supérieures, proches de la normale. Cette tendance est très présente dans des centres germanophones et scandinaves. Quelques études ont exploré cette voie. Une étude préliminaire non randomisée en chirurgie de l'aorte ascendante a fait appel à des doses élevées, proches de 6 g au total, visant des fibrinogénémies normales (en moyenne 3,6 g.l⁻¹). Elle suggère une efficacité sur le saignement et les besoins transfusionnels péri-opératoires mais le niveau d'évidence de cette étude est très faible [17]. Des études prospectives contrôlées avec randomisation effectuées se situent

dans une logique assez proche. Elles ont évalué l'hypothèse d'une efficacité hémostatique d'une administration précoce, voire préventive, en chirurgie à haut risque de saignement excessif. Elles sont encore peu nombreuses et ont inclus un faible nombre de patients. L'une a examiné en double insu l'efficacité thérapeutique d'une dose de 45 mg.kg^{-1} de fibrinogène après hémodilution importante dans les cystectomies. Dans cette étude, les patients traités ont, en moyenne, une fibrinogénémie légèrement supérieure à 2 g.l^{-1} . L'objectif principal est thromboélastographique mais, au sein des objectifs secondaires cliniquement pertinents, on note une diminution de la transfusion postopératoire [18]. Toutefois, les besoins péri-opératoires totaux ne sont pas significativement moindres que ceux du groupe placebo dans cette étude de faible puissance [18]. L'autre étude a évalué une administration prophylactique de fibrinogène (2 g) chez des patients de chirurgie cardiaque ayant une fibrinogénémie préopératoire inférieure à $3,8 \text{ g.l}^{-1}$ [19]. Les patients traités conservent une fibrinogénémie voisine de 3 g.l^{-1} en moyenne. Le saignement est significativement moindre en cas d'administration de fibrinogène qu'en son absence (il n'y a pas de placebo), mais cette étude « pilote » ayant inclus 20 patients ne peut avoir d'autres ambitions cliniquement pertinentes. Au total, ces études très préliminaires laissent apparaître un signal en faveur d'une efficacité des concentrés de fibrinogène dans la prévention de saignements excessifs en chirurgie, mais restent de très faible niveau de preuve. Elles invitent à la réalisation d'études plus ambitieuses. Il est clair qu'au-delà de la démonstration d'une efficacité, l'innocuité, le rapport bénéfices/risques et le coût d'une telle approche devront être examinés par des études adaptées à cet objectif. La question d'un surcroît d'événements thromboemboliques mérite en effet d'être posée.

1.3. QUELLE EST LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE FIBRINOGENE FONCTIONNEL NECESSAIRE ?

La vraie question est celle des concentrations-seuils souhaitables, des objectifs à atteindre. Ils ne sont pas clairement définis actuellement. Les recommandations traditionnelles sur la prise en charge des hémorragies ont avancé des seuils « critiques » de l'ordre de $0,8$ à $1,0 \text{ g.l}^{-1}$. Il n'y a guère d'études solides pour étayer ces chiffres. Des concentrations plus élevées, de l'ordre de $1,5 \text{ g.l}^{-1}$, apparaissent dans les recommandations plus récentes [20]. Une étude in vitro s'appuyant sur des tracés thromboélastographiques suggère que des concentrations plus élevées, de l'ordre de 2 g.l^{-1} sont nécessaires à la préservation de capacités hémostatiques satisfaisantes [8]. Toutefois, dans un modèle animal de choc hémorragique traumatique avec coagulopathie, il a été montré que l'accroissement de la fibrinogénémie au-delà de $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ entraîne, certes, une amélioration de ces grandeurs thromboélastométriques, mais ne procure pas de gain supplémentaire en termes de saignement [21]. Il est vraisemblable que plusieurs facteurs influencent la structure du caillot et le niveau requis de fibrinogénémie, notamment le type de solution utilisée pour l'expansion volémique [15]. Dans la pratique et dans l'état actuel des connaissances, rechercher des concentrations de $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ et anticiper pour ne pas descendre sous ce seuil apparaît raisonnable. Cette question est indissociable de celle de la méthode de monitoring du traitement abordée plus loin.

2. LE PPSB

Le PPSB, aussi appelé concentré de complexe prothrombinique, est un médicament dérivé du plasma contenant des facteurs humains de la coagulation purifiés. Le sigle PPSB reprend les initiales des 4 principaux facteurs contenus dans les préparations disponibles en France : Prothrombine (facteur II), Proconvertine (facteur VII), facteur Stuart (facteur X), et facteur anti-hémophilique B (facteur IX). Des protéines inhibitrices, protéine C, protéine S et protéine Z sont aussi présentes en quantité variable d'une préparation à l'autre et, en fonction de la préparation commerciale, de l'héparine ou de l'antithrombine.

2.1. ANTAGONISATION DES ANTIVITAMINES K (AVK)

La principale indication du PPSB reste l'antagonisation en urgence des AVK. Associé à la vitamine K, il représente le moyen médicamenteux le plus approprié pour une réversion des AVK en cas d'hémorragie grave ou de chirurgie urgente à risque hémorragique. Son utilisation a été formalisée en France dans les recommandations pour la pratique clinique publiées en 2008 par la Haute Autorité de Santé [22].

2.2. PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES MASSIVES

Plusieurs arguments théoriques permettent d'envisager l'utilisation du PPSB dans les hémorragies massives. Contrairement au PFC, il ne nécessite pas de décongélation, est de reconstitution rapide, permet l'apport de facteurs de la coagulation sous forme concentrée, et a peu d'effets secondaires. Sa disponibilité en pré-hospitalier ou à distance d'un site de transfusion apparaît aussi comme un avantage.

Plusieurs travaux expérimentaux soutiennent cet usage. Quatre études animales ont ainsi montré que le PPSB améliorait l'hémostase après un traumatisme dans un modèle de coagulopathie par dilution chez le porc [23-25] et le lapin [26]. Le PPSB augmentait la génération de thrombine et réduisait les pertes sanguines et le délai jusqu'à l'hémostase.

Cependant, chez l'homme, les données sont encore peu nombreuses. Les effets prohémostatiques potentiels du PPSB ont été évoqués dans 3 études observationnelles incluant des saignements majeurs dans diverses situations [27-29]. Au total, 182 patients sans coagulopathie pré existante ont été analysés. Dans les 2 premières études, le PPSB s'est ajouté à la prise en charge habituelle de l'hémorragie, en association aux produits sanguins labiles ou aux agents hémostatiques. Les auteurs ont observé les signes habituels d'une réanimation hémostatique réussie : diminution progressive des besoins transfusionnels, hausse du taux de prothrombine (TP), augmentation de la concentration en hémoglobine et stabilisation hémodynamique. Dans la 3^{ème} étude menée chez des polytraumatisés sévères, l'administration précoce de PPSB a été guidée par thromboélastométrie, de seconde intention après des concentrés de fibrinogène [16]. Les besoins en produits sanguins labiles ont été étonnamment bas et la mortalité globale plus basse que celle prédite par les scores [16]. Toutefois, il existe des biais, dont certains déjà mentionnés plus haut. Des données sont manquantes, des patients ont été exclus, les populations sont hétérogènes et les études ne concernent pas exclusivement le saignement massif. La principale limite de ces 3 études réside dans leur caractère rétrospectif et non contrôlé, ce qui ne permet donc pas de tirer de conclusion quant à l'impact du PPSB sur

le devenir des patients. Le PPSB a été administré en plus de la prise en charge globale de la coagulopathie. Il est donc possible que la même prise en charge ait permis d'obtenir les mêmes résultats hémostatiques en l'absence de PPSB. Ces résultats doivent donc être envisagés comme des données préliminaires en attendant des essais contrôlés de qualité.

D'autres limites s'opposent à une généralisation de l'usage du PPSB dans les hémorragies massives.

Le PPSB n'apporte qu'une partie des facteurs de la coagulation déficitaires. Ils ne contiennent pas de fibrinogène, de V, de XIII, de plasminogène pourtant essentiels à l'hémostase. Outre le rôle du fibrinogène souligné plus haut, des déficits partiels en facteur XIII ont été associés à des hémorragies péri-opératoires [30]. Ces données soulignent l'importance de ces facteurs, absents du PPSB mais présents dans le PFC, qui, en plus de l'ensemble des facteurs de la coagulation, contient aussi un grand nombre de protéines plasmatiques dont l'albumine.

Si le faible volume liquidien apporté par le PPSB est un avantage dans une indication comme la réversion des AVK, il est un inconvénient dans l'hémorragie massive puisqu'il rend nécessaire un remplissage vasculaire. Celui-ci favorise le développement de la coagulopathie, par dilution, et en cas d'utilisation des colloïdes et en particulier des hydroxyéthylamidons (HEA) par altération de la polymérisation de la fibrine et atteinte des propriétés du caillot. La transfusion de PFC qui apporte volume et fibrinogène apparaît comme un choix plus simple et moins coûteux que l'association PPSB-HEA-fibrinogène.

La disponibilité immédiate du PPSB, quand celle du PFC est retardée par la décongélation et le respect de la compatibilité ABO ne vaut que pour la première heure de la prise en charge. De plus, d'autres solutions sont envisageables pour transfuser du plasma sans délai. L'utilisation de plasma décongelé de groupe AB permettrait en effet une disponibilité immédiate 24 h sur 24 h aux côtés des CGR de groupe O négatif pour la prise en charge initiale de l'hémorragie massive. Cette solution est déjà employée aux Etats-Unis où des plasmas décongelés sont conservés à 4°C jusqu'à 5 jours [31]. De même, le recours au plasma cryo-desséché sécurisé, qui peut être conservé jusqu'à deux ans, permet, après une reconstitution en moins de 10 min, de transfuser des facteurs très rapidement [32]. Le service de santé des armées françaises utilise déjà ce plasma dans les opérations militaires extérieures [32]. Enfin, le recours à des réchauffeurs à micro-ondes particuliers permet une décongélation en 8 min avec des taux de FV et FVIII après décongélation > 90 % des taux avant congélation [33].

D'autres stratégies que l'utilisation du PPSB sont déjà recommandées pour la prise en charge de la coagulopathie de l'hémorragie massive. La transfusion de plasma, administré en association avec les CGR, dans un ratio élevé et à des plaquettes pour reproduire la composition du sang total, pourrait être associée à une meilleure survie des patients massivement transfusés, tant en traumatologie [34] que dans les ruptures d'anévrisme de l'aorte abdominale [35]. L'efficacité de cette pratique transfusionnelle plus précoce et plus intense est mieux documentée que celle du PPSB et son bénéfice attendu plus net. C'est pourquoi les recommandations récentes privilégient la transfusion précoce de PFC et non l'administration de PPSB [20, 36].

3. MONITORAGE DÉLOCALISÉ DE LA COAGULATION

3.1. QUELLE BIOLOGIE DÉLOCALISÉE ?

Deux types d'outils de biologie délocalisée disponibles en France sont pertinents pour évaluer l'apport de fibrinogène et de PPSB : le temps de Quick (TQ) (et INR) sur sang total et la thromboélastographie. Ces deux techniques ont été évaluées en comparaison avec la biologie classique, au cours de la chirurgie hémorragique [37], en obstétrique [38] et chez les polytraumatisés [2].

3.1.1. LE TQ SUR SANG TOTAL

Après prélèvement capillaire, veineux ou artériel, une goutte de sang total est déposée dans une cartouche à usage unique. Le sang se mélange immédiatement avec le réactif dans une chambre de mesure à 37°C. La détection du caillot se fait par une technique de photométrie laser et le résultat est affiché en 1 minute environ. Les temps obtenus avec du sang total ou avec du plasma sont proches et ils sont comparés avec un temps de référence à chaque nouvelle mesure. Les tests comparatifs mettent en évidence une bonne corrélation entre les valeurs de l'appareil et celles du laboratoire (tests plasmatiques). La détermination rapide de l'INR, du TQ et du pourcentage d'activité sur une goutte de sang capillaire est donc techniquement possible grâce à ces petits appareils portables (CoaguChek®, INR ratio®). Elle est validée pour le suivi des patients sous AVK et, en France, son remboursement est pris en charge pour les patients de pédiatrie sous ce traitement. Son utilisation est recommandée dans la prise en charge des hémorragies graves sous AVK si le délai d'obtention de l'INR au laboratoire est long [22]. En cas d'hémorragie massive, ces appareils pourraient permettre de réduire les délais de diagnostic et de suivi de la coagulopathie lors d'un saignement ou d'une transfusion [39].

3.1.2. LA THROMBOÉLASTOGRAPHIE (ROTEM® OU TEG®)

Elle est effectuée le plus souvent en sang total natif ou citraté qui est ensuite recalcié. L'ensemble des interactions entre les activateurs de la coagulation et de la fibrinolyse, les plaquettes, les globules rouges et les leucocytes est donc conservé, ce qui permet une évaluation globale du système de la coagulation, de la formation initiale du caillot jusqu'à sa rétraction et sa dissolution. Toutefois les systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont peu pris en compte car ils font appel à des co-facteurs endothéliaux, tout comme le modèle cellulaire de la coagulation. Ce test dynamique pourrait donc apporter une réponse plus rapide, qualitativement différente et théoriquement plus complète (incluant notamment la fibrinolyse) pour l'exploration de l'hémostase que les tests classiques [40, 41]. L'intégration de la thromboélastographie dans des algorithmes transfusionnels a permis de diminuer les besoins transfusionnels, principalement en chirurgie cardiaque où cela a été le mieux démontré [42, 43].

C'est d'ailleurs sur la thromboélastographie que repose la stratégie sélective de prise en charge de l'hémorragie massive avec utilisation séquentielle de concentrés de facteurs de la coagulation (PPSB, fibrinogène) [44].

3.2. QUELS OBJECTIFS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMORRAGIE ?

3.2.1. DÉTECTER PRÉCOCEMENT UNE COAGULOPATHIE ET EN ÉTABLIR LA GRAVITÉ

Il est bien établi que la coagulopathie du polytraumatisé est associée à la gravité du score de lésions [45] et, de façon indépendante, à un pronostic défavorable [46, 47]. Des données observationnelles concordantes avec un

modèle animal montrent que la mesure du TQ est probablement le meilleur test pour définir cette coagulopathie et que cette mesure permet aussi de prédire le besoin transfusionnel [48]. Par ailleurs, la précocité du traitement de cette coagulopathie est un déterminant pronostique important, mis en évidence par la littérature sur les ratios plasma : CGR [49]. Cette précocité est un élément développé dans l'argumentaire d'utilisation des concentrés de fibrinogène et de PPSB [44] et souligné dans les recommandations européennes de prise en charge des polytraumatisés [20]. Le TQ sur sang total (CoaguChek®, INR ratio®) est un test simple, utilisant un petit appareil pour lequel la formation est nécessaire mais rapide, qui utilise un faible volume de sang et fournit une information rapide (1 à 2 minutes au total) sur l'existence d'une coagulopathie. Il semble donc tout à fait adapté au dépistage précoce de la coagulopathie. Il a été évalué dans le cadre de la chirurgie hémorragique en comparaison au TQ sur plasma et a montré une bonne corrélation et une disponibilité très rapide du résultat [50, 51]. De plus, au cours de la chirurgie hémorragique (orthopédique, vasculaire et hépatique), le recours au TQ sur sang total ne modifie pas la décision d'indication transfusionnelle par rapport au temps TQ effectué sur plasma au laboratoire [51]. Ce type d'appareil pourrait donc trouver sa place pour monitorer l'apport de facteurs de coagulation (concentrés de facteur ou PFC). Les variables d'ajustement comme l'hématocrite devront être considérées [52]. Toutefois, il reste à évaluer l'impact des algorithmes de prise en charge de l'hémorragie massive qui intègrent cette information précoce du TQ (au même titre que l'Hemocue®) sur une amélioration de la prise en charge et le pronostic.

3.2.2 INFORMER SUR LE MÉCANISME DE LA COAGULOPATHIE ET GUIDER LE CHOIX DE THÉRAPEUTIQUES ADAPTÉES

Parmi les stratégies décrites de prise en charge des hémorragies massives, l'une fait appel à l'administration sélective de concentrés de facteurs de coagulation (fibrinogène et PPSB). Celle-ci est guidée par les résultats de la thromboélastographie qui apporte des informations sur les facteurs de coagulation, le fibrinogène, la fibrinolyse et les fonctions plaquettaires.

3.2.2.1. Apport de concentrés de fibrinogène

L'ensemble des données envisagées plus haut est en faveur d'une surveillance précoce et renouvelée de la concentration de fibrinogène. Le TQ réalisé au laboratoire est peu sensible aux variations de fibrinogène pour des valeurs supérieures à environ 1 g.l⁻¹. L'utilisation du TQ sur sang total comme reflet de la concentration de fibrinogène n'a pas été évaluée.

Le suivi du thromboélastogramme, par une équipe entraînée, pourrait permettre de connaître l'évolution de la concentration de fibrinogène. A ce titre, le thromboélastogramme semble donc un outil pertinent de surveillance de l'évolution des patients. Les recommandations européennes en suggèrent d'ailleurs l'utilisation, en complément des tests classiques, pour la prise en charge des polytraumatisés [20]. La thromboélastographie permet en effet une détection rapide des hypofibrinogénémies, avec une bonne corrélation avec le fibrinogène plasmatique mesuré par la technique de Clauss. Les paramètres retenus sont l'angle alpha qui mesure les premières étapes de la fibrinoformation, l'amplitude à différents temps et l'amplitude maximale ou fermeté maximale du caillot (MA ou MCF) qui mettent en évidence les propriétés visco-élastiques du caillot. Ces corrélations ont été établies dans plusieurs situations cliniques hémorragiques :

au cours de l'hémorragie du post-partum [38], chez les polytraumatisés [2] et au cours de la transplantation hépatique [53]. L'étude de l'effet du remplissage sur la concentration en fibrinogène selon différentes techniques (technique de Clauss photo-optique, coagulante et thromboélastométrie) montre que la concentration du fibrinogène est sur-évaluée par les techniques basées sur une détection photo-optique du caillot en comparaison aux techniques de détection mécaniques ou à la thromboélastométrie [54]. Dans ce travail, le seul outil d'évaluation de la fibrinogène est la thromboélastométrie qui permet de détecter la coagulopathie propre induite par les HEA [9, 54]. Le monitoring biologique de la concentration de fibrinogène peut être envisagé en tant que paramètre de mesure d'une cible thérapeutique à atteindre. Plusieurs questions se posent alors. Quel paramètre de thromboélastographie est le plus pertinent dans le monitoring de l'administration de fibrinogène et peut-on définir à partir de ce paramètre une valeur cible ? Des dérivées de la valeur de la fermeté maximale sont le plus souvent retenues pour le calcul de dose, soit en tenant compte d'une correction théorique de la valeur observée [17, 55, 56], soit en retenant une valeur cible fixe (par exemple la valeur de 10 à 12 mm pour la fermeté maximale) [16]. Définir une valeur cible est difficile. En effet, les valeurs seuils prédictives observées diffèrent en fonction des situations cliniques et dépendent des données démographiques (âge, sexe) [57] et de l'appareil utilisé [58, 59]. De plus, comme déjà indiqué plus haut, la relation entre les valeurs de fermeté maximale du caillot et l'efficacité clinique n'est pas établie [21]. L'absence de linéarité entre la fermeté maximale du caillot et la concentration de fibrinogène pour les valeurs au-dessus du seuil à atteindre pourrait être source de surestimation de la quantité de fibrinogène à apporter [60]. Au total, aucune étude n'a démontré l'intérêt du monitoring pour déterminer la posologie de fibrinogène à administrer, le seuil de concentration plasmatique ou de thromboélastographie au-delà duquel il convient de corriger ce facteur.

3.2.2.2. Apport de PPSB

Le TQ est potentiellement associé à un saignement anormal lorsque sa valeur atteint 1,5 fois la valeur témoin (soit un TP < 40 %). C'est le seuil qui est retenu pour la transfusion de PFC en cas d'hémorragie. S'il peut être discuté comme seuil d'administration des PPSB, aucune étude ne soutient cette pratique.

Les paramètres de thromboélastométrie susceptibles de détecter de façon pertinente et précoce un déficit en facteurs de coagulation sont les paramètres initiaux, c'est-à-dire le temps de coagulation, le temps de formation du caillot et les paramètres dérivés de la vitesse de formation du caillot. Ces paramètres sont corrélés médiocrement avec le TQ sur plasma et le TCA [2]. Néanmoins ils sont retenus comme critères de décision transfusionnelle et ont été intégrés dans certains algorithmes [44]. Ainsi, la valeur du temps de coagulation rapportée à une valeur normale (ratio > 1,5) a été retenue dans l'étude autrichienne déjà mentionnée comme critère décisionnel de l'apport de PPSB [16]. Le choix de cette valeur est fait par analogie à la valeur seuil du TQ (cf. ci-dessus.) Les auteurs proposent alors l'administration de 30 U.l.kg⁻¹ de PPSB [16]. Cette définition d'un seuil et d'une cible thérapeutique se heurte là aussi à plusieurs difficultés. Des études *in vitro* réalisées à l'aide de plasmas déficients montrent l'absence de linéarité entre ces temps de coagulation et le taux de facteurs. Ainsi une variation d'activité de la prothrombine de 12,5 % à 50 % n'entraîne pas de modifications significatives du temps de coagulation [61]. De plus, le choix de l'appareil

intervient dans l'interprétation des résultats puisque les temps de coagulation et de formation du caillot sont mal corrélés entre TEG® et ROTEM® [59], et cette différence pourrait s'accroître dans des situations d'hypocoagulabilité [58]. Les données globales plus tardives et dépendantes du fibrinogène et des plaquettes semblent mieux corrélées. Enfin une étude menée en transplantation hépatique a comparé les décisions transfusionnelles de PFC et de cryoprécipité basées sur l'un ou l'autre des appareils et sur la biologie classique. Malgré des biais, elle montre que l'attitude transfusionnelle dépend des tests utilisés [62]. Cette variabilité des décisions thérapeutiques selon le test choisi a été illustrée in vitro pour la correction d'une coagulopathie de dilution : le fibrinogène corrigeait les paramètres thromboélastographiques, tandis que les PPSB corrigeaient la génération de thrombine [63].

CONCLUSION

Le fibrinogène occupe une place importante dans le maintien de capacités hémostatiques satisfaisantes en cas d'hémorragie sévère. Des études récentes suggèrent que ses concentrations plasmatiques ne devraient pas être inférieures à 1,5 g.l⁻¹ dans ces situations, et que les concentrés de fibrinogène seraient alors utiles pour corriger rapidement une hypofibrinogénémie aiguë. Envisager leur place avant que l'hypofibrinogénémie et le saignement ne deviennent critiques est une approche non validée qui devrait être étudiée en intégrant une évaluation de la sécurité d'emploi des concentrés dans différentes situations cliniques.

Le PPSB est un agent prohémostatique efficace. Il permet une antagonisation rapide des AVK. Sa place dans la prise en charge des hémorragies massives est actuellement très discutée mais repose sur de faibles niveaux de preuves. Les données cliniques sont parcellaires et les questions en suspens nombreuses en particulier celles de la sécurité et du risque thrombotique. Par conséquent, le recours au PPSB dans l'hémorragie massive n'est aujourd'hui pas fondé sur des preuves et ne peut pas être recommandé. Cependant la gestion de la coagulopathie par différents concentrés de facteurs est séduisante. L'évaluation rigoureuse de ces concentrés est nécessaire et urgente pour qu'ils trouvent une place raisonnée.

Les outils de biologie délocalisée sont séduisants par leur rapidité à fournir des données sur la coagulation au cours des syndromes hémorragiques. Ils permettent d'envisager un suivi de la concentration de fibrinogène et des propriétés viscoélastiques du caillot. Néanmoins, de nombreuses questions restent en suspens et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer leur apport dans la prise en charge transfusionnelle avant de leur attribuer une place exclusive pour le monitoring au lit du patient.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360-5
- [2] Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95
- [3] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73

- [4] Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-8
- [5] Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, Ingerslev J, Sorensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005;94:324-9
- [6] De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006;102:1194-200
- [7] Fries D, Innerhofer P, Reif C, et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102:347-51
- [8] Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth* 2009;102:793-9
- [9] Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009;7:1099-105
- [10] Fries D, Krismer A, Klingler A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005;95:172-7
- [11] Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69-73
- [12] Osselaer JC, Debry C, Goffaux M, et al. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen. *Transfusion* 2008;48:108-17
- [13] Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101:769-73
- [14] Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson FT, Hreinsson K, Onundarson PT, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1077-82
- [15] Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105:905-17, table of contents
- [16] Schöch H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM(R))-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55
- [17] Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009;102:785-92
- [18] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009;7:795-802
- [19] Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009;102:137-44
- [20] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52
- [21] Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care* 2010;14:R62
- [22] HAS. *Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique.* 2008
- [23] Dickneite G, Doerr B, Kaspereit F. Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg* 2008;106:1070-7

- [24] Dickneite G, Dorr B, Kaspereit F, Tanaka KA. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma* 2010;68:1151-7
- [25] Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 2009;102:345-54
- [26] Pragst I, Kaspereit F, Dorr B, Dickneite G. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb Res* 2010;125:272-7
- [27] Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:R105
- [28] Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009;13:R191
- [29] Schöchel H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 2010;65:199-203
- [30] Takeyama M, Sakurai Y, Shima M, et al. Heparin-induced inhibitory effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:1-7
- [31] von Heymann C, Keller MK, Spies C, et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion* 2009;49:913-20
- [32] Daban JL, Clapan P, Ausset S, Deshayes AV, Sailliol A. Freeze dried plasma: a French army specialty. *Crit Care* 2010;14:412
- [33] Boström F, Ekemar L, Olsson D, Egberg N, Lundahl J. Rapid thawing of fresh-frozen plasma with radio wave-based thawing technology and effects on coagulation factors during prolonged storage at 4 degrees C. *Vox Sang* 2009;97:34-8
- [34] Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50:1370-83
- [35] Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hillslof TL, Jorgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47:593-8
- [36] Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50:1227-39
- [37] Samama CM, Quezada R, Riou B, et al. Intraoperative measurement of activated partial thromboplastin time and prothrombin time with a new compact monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:232-7
- [38] Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009;116:1097-102
- [39] Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i14-22
- [40] Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7
- [41] Godier A, Scholtès M, Salhi F, Samama C. ROTEM® ou TEG®, quelle thrombo-élastographie choisir ? *JEPU* 2009:183-90
- [42] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9
- [43] Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-7
- [44] Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:267-74
- [45] Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-54
- [46] Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30

- [47] MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44
- [48] Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8:1919-25
- [49] Godier A, Ozier Y, Susen S. Massive transfusion: Assessing higher plasma: blood ratios and earlier plasma administration. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:149-51
- [50] Urwyler N, Trelle S, Theiler L, et al. Does point of care prothrombin time measurement reduce the transfusion of fresh frozen plasma in patients undergoing major surgery? The POC-OP randomized-controlled trial. *Trials* 2009;10:107
- [51] Toulon P, Ozier Y, Ancri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401
- [52] Amukele TK, Ferrell C, Chandler WL. Comparison of plasma with whole blood prothrombin time and fibrinogen on the same instrument. *Am J Clin Pathol* 2010;133:550-6
- [53] Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010;104:422-8
- [54] Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010;50:2571-6
- [55] Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:694-702
- [56] Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Brit J Anaesth* 2010;104:555-62
- [57] Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJ, Bosman L, de Wolf JT. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesth Analg* 2010;110:987-94
- [58] Tomori T, Hupaló D, Teranishi K, et al. Evaluation of coagulation stages of hemorrhaged swine: comparison of thromboelastography and rotational elastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:20-7
- [59] Venema LF, Post WJ, Hendriks HG, Huet RC, de Wolf JT, de Vries AJ. An assessment of clinical interchangeability of TEG and RoTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010;111:339-44
- [60] Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth Analg* 2010;110:995-1002
- [61] Nielsen VG, Cohen BM, Cohen E. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via thrombelastography: critical roles of fibrinogen and factors II, VII, X and XII. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:222-31
- [62] Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:548-53
- [63] Schols SE, Heemskerk JW, van Pampus EC. Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev* 2010;24:44-52