



**HAL**  
open science

# Intérêt de l'étude de l'hémostase délocalisée par thrombo-élastographie (TEG®5000) dans les hémorragies du post-partum : étude rétrospective

Marie-Virginie Oré

## ► To cite this version:

Marie-Virginie Oré. Intérêt de l'étude de l'hémostase délocalisée par thrombo-élastographie (TEG®5000) dans les hémorragies du post-partum : étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01134562

**HAL Id: dumas-01134562**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01134562>**

Submitted on 23 Mar 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 189

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt de l'étude de l'hémostase délocalisée  
par thrombo-élastographie (TEG®5000)  
dans les hémorragies du post-partum : étude rétrospective

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 octobre 2014

Par

**ORÉ, Marie-Virginie**  
Née le 27 mai 1983 à Paris

Dirigée par M. Le Docteur Louvet, Nicolas

Jury :

Mme Le Professeur Constant, Isabelle ..... Président

Mme Le Professeur Keita-Meyer, Hawa

M. Le Professeur Samama, Marc

M. Le Professeur Coriat, Pierre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## **REMERCIEMENTS**

**A Madame le Professeur Isabelle Constant.** Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse.

### **Aux membres du jury,**

Au Professeur Pierre Coriat. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'accorder votre confiance pour travailler à vos côtés. C'est avec plaisir que je rejoins votre équipe.

Au Professeur Marc Samama, pour me faire l'honneur de juger ma thèse.

Au Professeur Hawa Keita-Meyer, pour avoir la gentillesse de participer à mon jury de thèse.

Au Docteur Nicolas Louvet. Je te remercie de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail. Merci pour ta rigueur et ton soutien.

Au Docteur Agnès Rigouzzo, merci pour ton aide et ton engagement dans ce beau projet.

### **A mes maîtres,**

Au Professeur Jean Mantz, pour vos conseils judicieux au cours de mes études.

Au Professeur Dan Longrois, pour votre humanité et votre accompagnement au cours de mes études.

Au Professeur Philippe Montravers, pour votre soutien. Je garde un excellent souvenir de mon semestre dans votre service.

Au Professeur Pierre Gressens, pour votre accueil chaleureux à l'U676.

### **Aux médecins qui m'ont formée,**

Le Docteur Régis Bronchard, le Docteur Sigismond Lasocki, le Docteur Marwan Nader, le Docteur Mounsaveng. C'était un privilège pour moi d'apprendre la médecine à vos côtés.

Au Professeur Christophe Baillard pour sa sympathie et sa confiance renouvelée au cours de mon internat, à mes deux premiers CCA Stéphanie Gibert et Nabil Cherradi.

Au Docteur Jean-Louis Bourgain pour ses conseils précieux et la qualité de sa formation à l'IGR, au Docteur Jane Muret pour son enseignement sympathique, à l'équipe de l'IGR, à Philippe Sitbon, à Gaëlle Bouroche, à Grégoire Weil, à Alexandre Eghiaian.

A l'équipe de Trousseau, à Malika Omarjee, à Stefania Ansaloni, à Nada Sabourdin, à Liliane Boudet, à Véronique Piat.

A l'équipe de cardio de la Pitié, à Nora Ait Hamou, à Hatem Ammar, à Ahmed Charfeddine, à Jughurta Mahtout.

A Linda Khoy Ear, à Mathieu Desmard, à Pascal Augustin.

Merci à Vibol Chhor, à Tifenn, à Sophie, à Leslie, à Juliette, à Olivier, à Anne-Laure. L'année de Master 2 n'aurait pas été aussi bien sans vous.

A mes futurs collègues que je suis heureuse de rejoindre, Marie-Hélène, Jean-Pierre, Johann, Ismael, Mimi et Marie. A toute l'équipe du bloc vasculaire et aux IDE de salle.

A mes amis de la discipline, Malika, Nora, Valérie, Gaëlle, Johannes, le Dr El Bouazzaoui, Alexy, Mouna, Claire, Leah, Marc, Nathalie, Iulia, Hanen, Fatima. Merci aux jeunes mariés Lynn et Bechir pour leur relecture amicale !

A ma bande de médecine, Solène et Aurélia, cet été aurait été beaucoup moins sympa si on ne s'y était pas mises à plusieurs ! Merci pour votre relecture. A Mathilde, Hai-Tien, Marie-Laure, Delphine, JB, Valentine, Alice, Lucile, Véronique, Anne-Laure, Laurence, Priscille, Stéphanie, Irène.

A mes amis d'enfance Florence R, Flore, Florence K, Liem-Binh.

A Guillaume, Anne et Monsieur Emile.

A mes cousines Maria-Salomé et Nathalie, à tata Fanny.

A mon frère, à ma petite sœur...

A mes parents.

Un clin d'œil à celui qui réalisa la première anesthésie intraveineuse, Pierre-Cyprien Oré

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
1 CONCEPTION DE L'HEMOSTASE NORMALE A L'HEURE ACTUELLE .....	9
1.1 <i>La phase d'initiation de l'hémostase.....</i>	9
1.2 <i>La phase d'amplification.....</i>	10
1.3 <i>La phase de propagation.....</i>	10
1.4 <i>La fibrinolyse.....</i>	10
1.5 <i>Régulation de la coagulation.....</i>	11
1.6 <i>Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte .....</i>	11
2 COAGULOPATHIE LORS D'UNE HEMORRAGIE MASSIVE .....	13
2.1 <i>Définition .....</i>	13
2.2 <i>Etiologies .....</i>	13
2.2.1 Hémodilution.....	13
2.2.2 Hypothermie.....	13
2.2.3 Acidose .....	14
2.2.4 Hypocalcémie .....	14
2.2.5 Baisse de l'hématocrite .....	14
2.2.6 Coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) .....	14
2.2.7 Coagulopathie induite par les colloïdes .....	15
2.3 <i>Correction de la coagulopathie.....</i>	15
2.3.1 La transfusion de plasma frais congelé (PFC) .....	16
2.3.2 Fibrinogène .....	16
2.3.3 Antifibrinolytiques.....	17
2.3.4 Transfusion de concentrés plaquettaires.....	17
2.4 <i>Diagnostic de coagulopathie.....</i>	17
2.4.1 Examens de laboratoires standard.....	18
2.4.2.1 Défaut de sensibilité.....	18
2.4.2.2 Défaut d'information sur les mécanismes de la coagulation .....	18
2.4.2.3 Délai d'obtention des résultats.....	18
2.4.2 Intérêt potentiel d'un monitoring délocalisé .....	19
2.4.2.1 TP, INR et TCA en temps réel.....	19
2.4.2.2 Etude de la viscoélasticité du caillot .....	19
3 COAGULOPATHIE AU COURS DE L'HEMORRAGIE DU POST-PARTUM.....	20
3.1 <i>Définition de l'hémorragie du post-partum .....</i>	20
3.2 <i>La coagulopathie de l'HPP.....</i>	22
3.3 <i>Prise en charge de l'HPP en France.....</i>	23
3.3.1 Le traitement actif de l'HPP.....	23
3.3.2 Les traitements substitutifs de la coagulopathie .....	23
3.3.3 Les traitements spécifiques de la coagulopathie .....	23
3.4 <i>Examens de biologie standard et HPP .....</i>	25
4 THROMBO-ELASTOGRAPHIE (TEG®).....	26
4.1 <i>Principe de la thrombo-élastographie.....</i>	26
4.2 <i>Réalisation d'un examen thrombo-élastographique.....</i>	27
4.3 <i>Performances /reproductibilité interne et externe du TEG5000® .....</i>	30
5 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'UTILISATION DU TEG® .....	30
5.1 <i>TEG® dans les hémorragies post-traumatiques et péri-opératoires .....</i>	30
5.2 <i>TEG® au cours d'une grossesse normale .....</i>	31
5.3 <i>TEG® pendant une HPP .....</i>	31
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>33</b>
1 OBJECTIF PRINCIPAL.....	33
2 OBJECTIFS SECONDAIRES .....	33

2.1	<i>Analyse des performances des paramètres du TEG® pour le diagnostic de troubles de la coagulation</i> .....	33
2.2	<i>Comparaison des délais d'obtention des différents paramètres du TEG®</i> .....	33
2.3	<i>Evaluation des paramètres du TEG® pour la prédiction d'une HPP sévère</i> .....	33
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....		<b>34</b>
1	TYPE D'ETUDE.....	34
2	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	34
3	ETHIQUE .....	34
4	DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	34
5	ANALYSES BIOLOGIQUES .....	35
5.1	<i>Numération formule sanguine (NFS) :</i> .....	35
5.2	<i>Taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), dosage du Fibrinogène (FibC) :</i> .....	35
5.3	<i>Thrombo-élastographie</i> .....	35
6	PARAMETRES RECUEILLIS.....	36
6.1	<i>Paramètres recueillis pour le TEG®</i> .....	36
6.2	<i>Paramètres recueillis sur les tests de laboratoire</i> .....	36
6.3	<i>Paramètres cliniques recueillis</i> .....	37
7	DONNEES ANALYSEES.....	37
7.1	<i>Pertes sanguines à H24</i> .....	37
7.2	<i>Gravité de l'hémorragie</i> .....	37
7.3	<i>Caractérisation des troubles de la coagulation</i> .....	38
8	ANALYSE STATISTIQUE .....	39
<b>RESULTATS</b> .....		<b>40</b>
1	POPULATION ETUDIEE.....	40
1.1	<i>Diagramme de flux (Figure 1)</i> .....	40
1.2	<i>Description des patientes</i> .....	40
1.3	<i>Description des bilans biologiques</i> .....	41
1.3.1	<i>Données de biologie standard (tableau 3)</i> .....	41
1.3.2	<i>Données thrombo-élastographiques (tableau 4)</i> .....	42
2	ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES PARAMETRES TEG® ET LES TESTS STANDARD DE LABORATOIRE ..	43
2.1	<i>Test de corrélation de Spearman (Tableau 5)</i> .....	43
2.2	<i>Régression linéaire multiples entre les paramètres du TEG® et les données de biologie standard (Tableau 6)</i> .....	43
2.3	<i>Etude de concordance de Bland-Altman entre les valeurs de fibrinogène obtenues par le thrombo-élastographe (FLEV) et par les tests standard de laboratoire (méthode de Clauss) (FibC) (Tableau 7)</i> .....	43
3	ANALYSE DES PERFORMANCES DES PARAMETRES DU TEG® POUR LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES DE LA COAGULATION .....	44
3.1	<i>Hypofibrinogénémie <math>\leq 2</math> g/l (Figure 3)</i> .....	44
3.2	<i>Hypofibrinogénémie <math>\leq 2</math> g/l et/ou thrombopénie <math>\leq 80\ 000/mm^3</math></i> .....	44
4	COMPARAISON DES DELAIS D'OBTENTION DES DIFFERENTS PARAMETRES DU TEG® (TABLEAU 8) .....	45
5	PREDICTION DE LA GRAVITE DE L'HPP .....	45
<b>DISCUSSION</b> .....		<b>48</b>
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>57</b>
<b>TABLE DES RESULTATS</b> .....		<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>78</b>
<b>RESUME</b> .....		<b>90</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

APC	Protéine C activée
AT	Antithrombine
AUC	Aire sous la courbe
CGR	Concentré de Globules Rouges
CIVD	Coagulopathie intravasculaire disséminée
CUP	Concentrés unitaires de plaquettes
F	Facteur
FF	Test Fibrinogène Fonctionnel®
FibC	Taux de fibrinogène mesuré par la méthode de Clauss
FT	Facteur tissulaire
Hb	Hémoglobine
HEA	Hydroxyéthylamidons
HPP	Hémorragie du post-partum
Ht	Hématocrite
IC	Intervalle de confiance
K	Test Kaolin®
MRTGG	Maximum rate of thrombus generation
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor
PAR	Protease-Activated Receptor
PFC	Plasma Frais Congelé
PSL	Produits sanguins labiles
SDMV	Syndrome de défaillance multi-viscérale
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TEG®	Thrombo-élastographe
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
t-PA	tissue-Plasminogen Activator, activateur tissulaire du plasminogène
TQ	Temps de Quick
TRALI	Transfusion associated lung injury
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
vWF	Facteur Willebrand





## INTRODUCTION

L'hémorragie du post-partum ou HPP complique 5% des accouchements (1). Elle constitue la première cause de mortalité maternelle en France, représentant 18% de l'ensemble des décès maternels (2). Selon le rapport du Comité National d'experts sur la Mortalité Maternelle 2007-2009, une prise en charge adaptée aurait pu éviter 85% des décès par HPP.

La persistance de l'hémorragie s'accompagne souvent d'une coagulopathie qui l'aggrave. Actuellement, le diagnostic et l'évaluation de la coagulopathie de l'HPP repose:

(1) sur les examens biologiques standards d'hémostase, dont les résultats sont obtenus avec un délai lié à l'acheminement des prélèvements et à la technique de dosage, et

(2) sur l'évaluation clinique.

Ainsi, cette difficulté d'évaluer précocement et rapidement les troubles de l'hémostase a pour conséquence soit une administration inappropriée de produits pro-coagulants soit un retard thérapeutique. Caractériser précocement cette coagulopathie et définir les moyens thérapeutiques adaptés représente une étape supplémentaire dans l'amélioration de la prise en charge de l'HPP.

Depuis une dizaine d'années, des dispositifs de monitoring délocalisé de l'hémostase ont été développés, reposant sur l'étude de la viscoélasticité du caillot, parmi lesquels figure le thrombo-élastographe (3). Ces dispositifs donnent une information en temps réel de la coagulation et sont particulièrement intéressants pour la correction de la coagulopathie en urgence. Ils ont déjà été utilisés avec efficacité dans les hémorragies post-traumatiques (4–6) et péri-opératoires (7–10). En obstétrique, leur utilisation est récente et leur performance et valeur ajoutée n'ont pas encore été validées.

Dans cette étude, nous proposons d'évaluer la performance de la thrombo-élastographie dans le diagnostic de la coagulopathie au cours des HPP et dans la prédiction de la sévérité de l'HPP.

## 1 Conception de l'hémostase normale à l'heure actuelle

La conception de l'hémostase a évolué du classique modèle en Y centré sur les protéines de la coagulation vers un modèle moderne centré sur les cellules (11). La cascade de coagulation décrite dans les années 1960 (12,13) facilite l'étude de l'hémostase in vitro par des tests de laboratoires, car le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) correspondent respectivement à la voie extrinsèque et à la voie intrinsèque de la coagulation. Mais elle ne permet pas d'expliquer les contrôles de l'hémostase contrairement au modèle centré sur les cellules qui fournit un cadre physiologique pertinent : la coagulation consiste en une série de réactions ayant lieu à la surface des cellules et celles-ci contrôlent sa durée et son intensité (14,15).

Dans ce modèle, deux types de cellules jouent un rôle important : les cellules porteuses de facteur tissulaire (FT) et les plaquettes, séparées entre elles par la barrière vasculaire. Lorsqu'une blessure rompt la barrière vasculaire, elle expose le FT au plasma. L'hémostase débute alors et se fait suivant trois étapes : initiation, amplification et propagation (Figure 1).

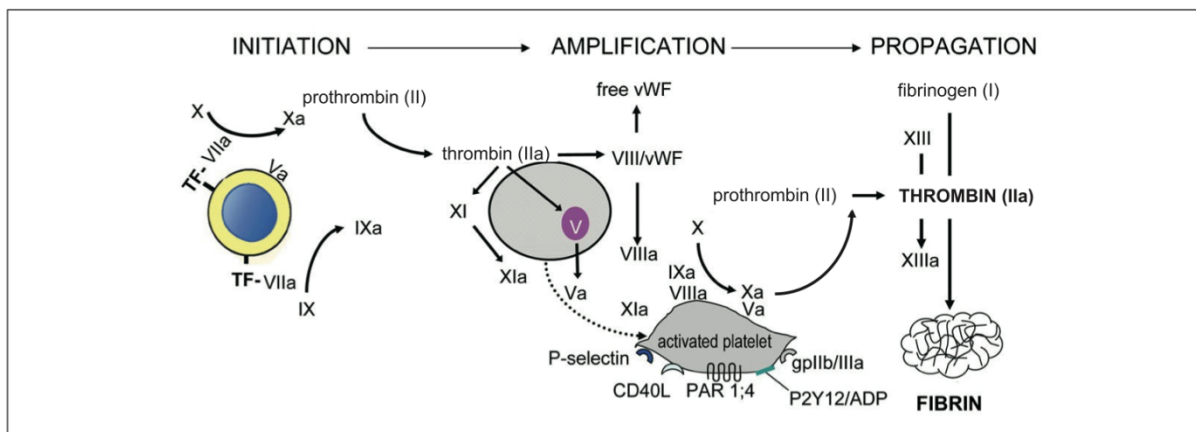


Figure 1: Modèle moderne de l'hémostase basé sur les cellules. D'après ESC 2013

### 1.1 La phase d'initiation de l'hémostase

La phase d'initiation de l'hémostase se situe au niveau des cellules exprimant le FT, comme les péricytes et les fibroblastes situés à l'extérieur des vaisseaux.

Le facteur VII, une sérine protéase qui circule dans le sang comme patrouilleur, se lie au FT dès son exposition à travers la brèche vasculaire (16). Le complexe FT/ facteur VII activé active de petites quantités de facteurs IX et X. Le facteur X activé s'associe ensuite au facteur V activé pour former le complexe prothrombinase à la surface des cellules porteuses

de FT. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine (II) pour générer de petites quantités de thrombine (facteur II activé). Deux inhibiteurs régulent la réponse pro-coagulante déclenchée par la présence de FT, permettant de limiter la coagulation au site de lésion vasculaire : le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) qui inhibe le complexe facteur VII activé-FT-facteur X et l'antithrombine (AT) qui neutralise le facteur X activé récemment formé et la thrombine.

## **1.2 La phase d'amplification**

Les petites quantités de thrombine générées à la surface des cellules porteuses de FT ont plusieurs fonctions. Tout d'abord, la thrombine a une fonction d'activation des plaquettes induisant des modifications physiologiques. Les plaquettes exposent les phospholipides membranaires à leur surface amplifiant les réactions de coagulation (17) et deviennent hautement pro-coagulantes. Ensuite, la thrombine permet aussi l'activation des facteurs V, VIII et XI à la surface des plaquettes.

## **1.3 La phase de propagation**

La phase de propagation a lieu à la surface des plaquettes activées. Des complexes tenases (facteur IX activé – facteur VIII activé) s'y forment et permettent l'activation directe du facteur X au niveau des plaquettes. La création rapide de complexes tenase et prothrombinase engendre un « burst » de génération de thrombine. La génération de la thrombine résulte donc d'une cascade d'amplification. Une molécule de facteur X activé génère 1000 molécules de thrombine.

Le rôle principal de la thrombine est de transformer le fibrinogène en fibrine. Le facteur XIII stabilise les protofibrilles de fibrine en un solide réseau de fibrine autour des agrégats de plaquettes. C'est la constitution d'un caillot. La fin de la coagulation débute quand le site d'initiation de la coagulation est recouvert de dépôt de plaquettes et de fibrine, les facteurs activés ne pouvant plus pénétrer au sein du caillot.

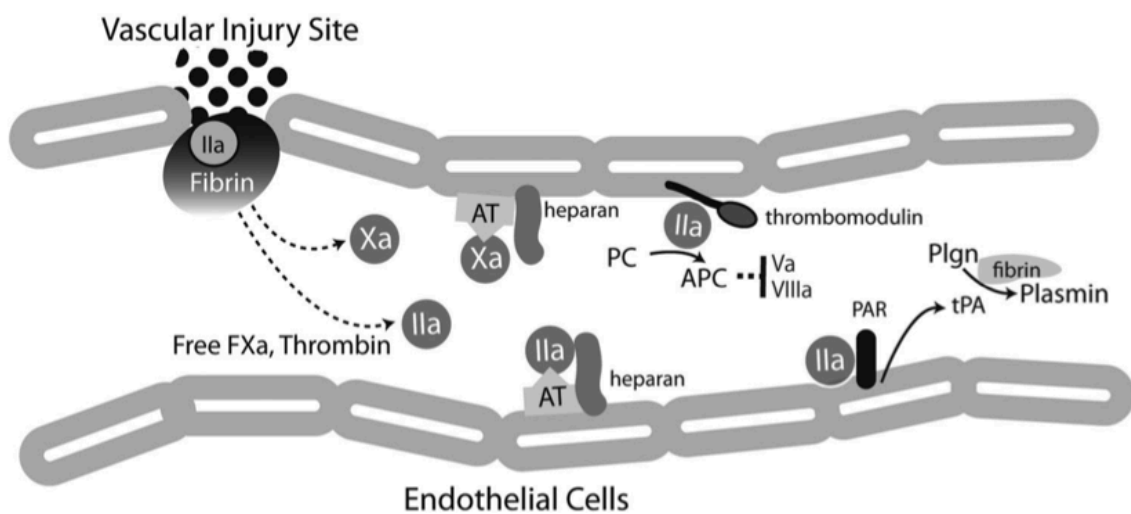
## **1.4 La fibrinolyse**

La libération continue de facteur X activé et de thrombine dans la circulation systémique mène à l'activation du système fibrinolytique (Figure 2). La thrombine se lie au récepteur PAR (Protease-Activated Receptor) des cellules endothéliales et induit la libération de t-PA (tissue-Plasminogen Activator). Le t-PA convertit le plasminogène en plasmine qui dissout la

fibrine intra-luminale et prévient l'ischémie induite par le dépôt de thrombus dans les vaisseaux.

### 1.5 Régulation de la coagulation

L'AT, la protéine C et la protéine S sont les régulateurs les plus importants de la coagulation. Avec le TFPI et le système fibrinolytique, ils constituent le mécanisme naturel anticoagulant et anti-thrombotique de l'organisme. L'AT liée à l'endothélium neutralise la thrombine et le facteur X activé circulant en aval de la lésion vasculaire. La thrombomoduline exprimée par les cellules endothéliales se lie à la thrombine pour former un complexe activant la protéine C. La protéine C activée (APC) limite la formation de thrombine en modulant l'activité des facteurs V activé et VIII activé. La protéine S est un cofacteur de l'APC et soutient son activité anticoagulante. Ensemble, ils forment un complexe clivant le facteur VIII activé et le facteur V activé, même quand ces derniers sont engagés dans un complexe tenase ou prothrombinase (Figure 2).



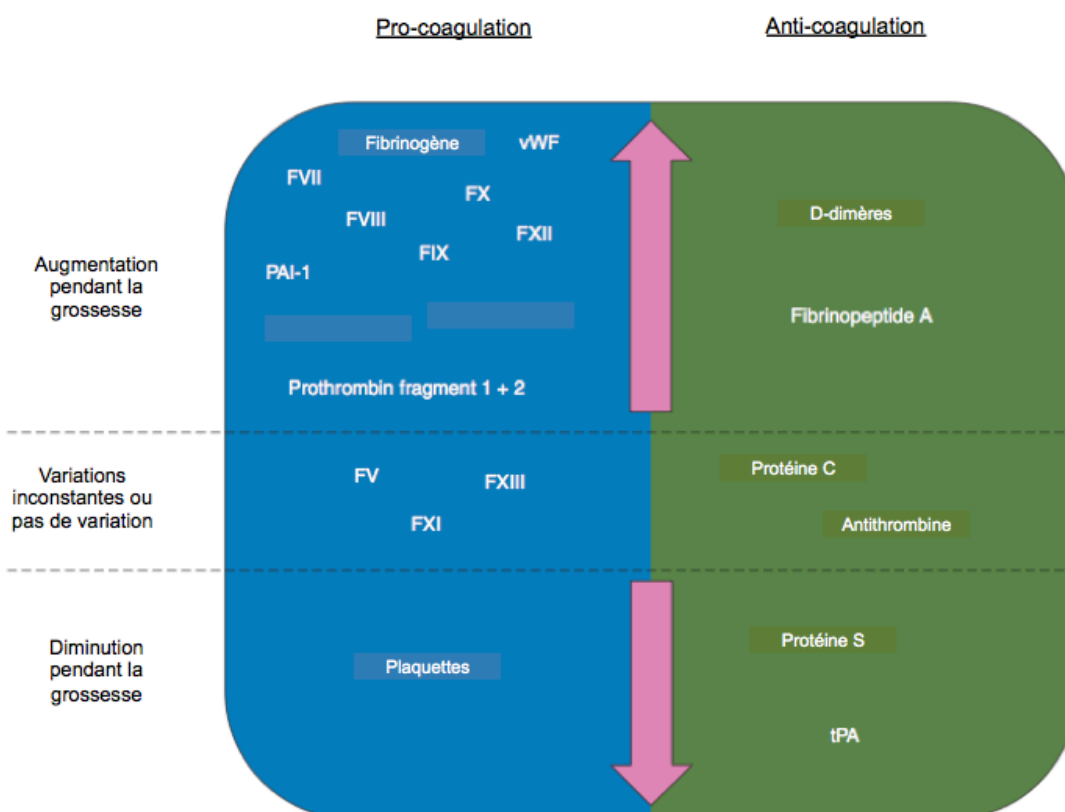
**Figure 2** : Régulation de la coagulation. D'après Bolliger Anesthesio 2010.

### 1.6 Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte

La grossesse est marquée par une hypercoagulabilité physiologique décrite par certains auteurs comme une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) de bas grade compensée. Cet état pro-coagulant permet de diminuer le risque hémorragique pendant l'accouchement et le post-partum (18,19).

Il est dû tout d'abord à une activation endothéliale et à une augmentation des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs II, VII, VIII, IX et XII, facteur von Willebrand) (Figure 3). Par exemple, le taux de fibrinogène augmente pendant la grossesse jusqu'à 4,5-5,8 g/l au 3<sup>e</sup> trimestre (20).

Cet état est également dû à une baisse des inhibiteurs physiologiques (protéine S) et à une diminution de l'activité fibrinolytique (diminution du t-PA, augmentation du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor, inhibiteur du t-PA) et présence de PAI-2 d'origine placentaire).



**Figure 3 :** Modifications de l'hémostase au cours d'une grossesse normale. D'après (88).

Le taux de plaquettes reste stable au cours de la grossesse, sauf au dernier trimestre où peut apparaître une thrombopénie gestationnelle modérée (entre 80 et 150 000/mm<sup>3</sup>) (21). Le retentissement clinique de cette thrombopénie et l'existence d'un éventuel mécanisme de compensation par augmentation de la réactivité plaquettaire n'ont pas encore été prouvés (22).

Les modifications de la coagulation au cours de la grossesse se normalisent trois à six semaines après l'accouchement.

## **2 Coagulopathie lors d'une hémorragie massive**

### **2.1 Définition**

L'hémorragie massive et, par conséquent, la transfusion massive sont rencontrées dans trois circonstances cliniques principales : le traumatisme, la chirurgie et l'obstétrique. La transfusion massive peut se définir de manière dynamique par la transfusion de 4 concentrés de globules rouges (CGR) ou plus en une heure alors que le saignement est encore actif, ou le remplacement de plus de 50% du volume sanguin dans les trois heures (23).

La coagulopathie correspond aux manifestations hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase et s'exprime par un saignement persistant et non contrôlable chirurgicalement. Elle s'installe d'autant plus précocement que le saignement n'est pas compensé et induit une surmortalité (24–26).

### **2.2 Etiologies**

Les facteurs responsables de l'apparition ou de l'entretien de la coagulopathie lors d'une hémorragie massive sont nombreux (27):

- consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation au niveau du site hémorragique
- dilution des plaquettes et des facteurs de la coagulation par expansion volémique
- acidose
- hypothermie
- hypocalcémie
- modifications rhéologiques liées à la baisse de l'hématocrite
- fibrinolyse
- coagulopathie d'origine médicamenteuse (colloïdes)

#### **2.2.1 Hémodilution**

La prise en charge initiale de l'hémorragie aiguë repose sur une expansion volémique par cristalloïdes et/ou colloïdes. Avec la transfusion de CGR dépourvus de plaquettes et de facteurs de coagulation, ce remplissage vasculaire entraîne une coagulopathie de dilution par hémodilution des facteurs pro-coagulants (28).

#### **2.2.2 Hypothermie**

L'hypothermie est fréquente en cas d'hémorragie sévère et favorise le saignement par un dysfonctionnement des enzymes de la coagulation (29), une dysfonction plaquettaire, une

dysfonction endothéliale (30) et une diminution de la synthèse de fibrinogène et de la polymérisation de la fibrine (31). L'hypothermie n'a pas d'effet sur la fibrinolyse. Chez le patient polytraumatisé, la mortalité augmente au fur et à mesure que la température diminue (32).

### **2.2.3 Acidose**

L'acidose au cours des états de chocs hémorragiques participe à l'aggravation de la coagulopathie (33). Dans les modèles porcins, l'acidose diminue le taux de fibrinogène et le taux de plaquettes, augmente la dégradation de la fibrine et diminue la polymérisation de la fibrine (34). Cependant, la neutralisation du pH par apport de bicarbonate ne corrige pas les troubles de l'hémostase (35).

### **2.2.4 Hypocalcémie**

Le calcium a un rôle pléiotrope à toutes les étapes de la coagulation : d'abord, il permet la liaison entre le FT et le facteur VII (36), puis il joue le rôle de cofacteur dans les complexes tenases et prothrombinases (37) et enfin il est nécessaire à l'activation du facteur XIII qui va stabiliser les polymères de fibrine (38).

Les hypocalcémies sont fréquemment associées aux hémorragies sévères. 10 % des polytraumatisés présentent une hypocalcémie sévère (calcium ionisé  $< 0,9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) à leur arrivée à l'hôpital, avant toute transfusion (39). Elle résulte de la dilution par des solutés de remplissage sans calcium et de la chélation du calcium par le citrate présent dans les produits sanguins labiles (PSL) (40).

### **2.2.5 Baisse de l'hématocrite**

Les globules rouges participent à l'hémostase par différents mécanismes. Tout d'abord, ils favorisent la libération de deux puissants inducteurs de l'aggrégation plaquettaire : l'adénosine diphosphate, et le thromboxane par activation directe de la cyclo-oxygénase plaquettaire (27). Ensuite, ils ont une fonction d'ordre rhéologique lorsque l'hématocrite (Ht) est normal en repoussant les plaquettes vers la périphérie afin de maximiser l'interaction plaquettes - endothélium lésé (41).

### **2.2.6 Coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD)**

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation (42). Elle se définit par l'association de



perturbations biologiques, avec ou sans manifestations cliniques témoins de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation (syndrome hémorragique), et de la formation exagérée de thrombine et de fibrine (syndrome thrombotique).

Le diagnostic de CIVD biologique est théoriquement retenu si les D-dimères sont augmentés (témoin indirect de la formation excessive de thrombine) et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation (Figure 4) (42).

Le diagnostic de CIVD clinique est retenu en présence de signes hémorragiques ou thrombotiques, qui peuvent la révéler.

**D-Dimères > 500 µg/L**  
**1 critère majeur (plaquettes < 50 G/L, TP < 50 %)**  
**ou 2 critères mineurs (50 G/L < plaquettes < 100 G/L, 50 % < TP < 65 %, fibrinogène < 1 g/L).**  
  
**= CIVD BIOLOGIQUE**

**Figure 4 : Critères de consommation. D'après la XXIIe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : CIVD en réanimation. SRLF 2002 (42)**

### **2.2.7 Coagulopathie induite par les colloïdes**

Les gélâtines ont un effet sur l'hémostase par diminution de l'activité du facteur Willebrand (vWF) et des complexes thrombine-antithromine en comparaison avec le sérum physiologique (43).

Le remplissage vasculaire par hydroxyéthylamidons (HEA) peut induire une coagulopathie, par altération de la fonction plaquettaire, inhibition de la polymérisation de fibrine et induction d'un syndrome de Willebrand acquis de type I-like (44,45). Ce déficit quantitatif en vWF s'explique par la fixation du complexe facteur VIII/vWF aux molécules d'HEA (46) facilitant l'élimination de l'HEA et du vWF.

## **2.3 Correction de la coagulopathie**

La coagulopathie précoce est au centre de la réflexion sur la prise en charge des hémorragies massives (47). Sa correction a fait l'objet de recommandations récentes (48,49) et peut nécessiter le recours à différents moyens.

### **2.3.1 La transfusion de plasma frais congelé (PFC)**

Le PFC contient les facteurs procoagulants, anticoagulants, antifibrinolytiques, l'albumine et les immunoglobulines du donneur.

Dans le contexte de traumatismes militaires et civils, plusieurs études rétrospectives suggèrent une amélioration de la survie lorsque la transfusion utilise un ratio PFC : CGR de 1 : 1 (50–53). Ceci a conduit à un changement d'attitude dans de nombreux pays, favorisant une transfusion de PFC plus précoce et agressive. Mais ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans toutes les études (54,55) et l'incidence des complications de la transfusion de PFC a augmenté, avec notamment une surcharge volémique, un syndrome de détresse respiratoire aigue, des défaillances d'organe, des infections nosocomiales (56).

En France, pour une hémorragie massive, il est recommandé d'avoir rapidement recours au PFC avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 et de transfuser le PFC idéalement en même temps que les CGR (57). Dans les cas d'hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée, la transfusion de PFC reste guidée par les tests de laboratoire avec un ratio temps de Quick (TQ) patient/ temps de Quick témoin > 1,5.

De grandes quantités de PFC sont nécessaires pour augmenter le taux des facteurs de coagulation. Une unité de PFC de 250 ml contient 0,5-1,0 UI/ml de chacun des facteurs de coagulation et pour augmenter le taux de fibrinogène de 1g/l, 30 ml/kg de PFC sont nécessaires (58).

### **2.3.2 Fibrinogène**

Le taux minimal de fibrinogène nécessaire pour minimiser le saignement péri-opératoire n'est pas connu. Certaines études indiquent qu'un taux élevé de fibrinogène diminue les pertes sanguines (59) et la transfusion de CGR et de plaquettes après une chirurgie majeure sans augmentation des complications thrombotiques (60–62). *In vitro*, l'augmentation des concentrations de fibrinogène pourrait compenser la diminution de la force viscoélastique du caillot induite par une thrombopénie (63).

Le taux minimal de fibrinogène de 1,5-2,0 g/l est reconnu par les recommandations européennes et il n'y a pas d'argument aujourd'hui d'augmenter le taux au-delà de ce seuil, même en cas de coagulopathie précoce (57,64,65).

Les concentrés de fibrinogène sont des produits commercialisés issus du plasma humain. Ils sont viralement inactivés et ont l'avantage d'assurer une substitution à haute dose sans nécessiter de décongélation.

### **2.3.3 Antifibrinolytiques**

La fibrinolyse est fréquente dans les traumatismes sévères (4) et les situations d'hémodilution (28), mais est rarement diagnostiquée. L'acide tranexamique est actuellement le seul antifibrinolytique autorisé en France. C'est un analogue de synthèse de la lysine qui inhibe le plasminogène de manière compétitive. Il se distribue de manière égale dans tous les tissus. Sa demi-vie plasmatique est de 120 minutes. Son efficacité a été établie dans l'essai prospectif randomisé contre placebo CRASH-2 réalisé chez 20 211 patients traumatisés. L'administration d'un gramme d'acide tranexamique en 10 minutes suivi de l'administration d'un gramme en 8 heures permettait une baisse de la mortalité globale et de la mortalité par hémorragie, sans augmentation de l'incidence de thromboses (66).

### **2.3.4 Transfusion de concentrés plaquettaires**

Le seuil transfusionnel n'est pas aisé à établir, surtout dans les conditions de coagulopathie de dilution : le taux de plaquettes peut être faussé par la margination des plaquettes dans les conditions habituelles de flux *in vivo* (69); à cela s'ajoute le relargage de plaquettes par la rate, les poumons et la moelle osseuse dans le contexte d'hémorragie massive.

En Europe, le recours aux concentrés plaquettaires est indiqué pour maintenir une numération plaquettaire au-dessus du seuil de 50 000/mm<sup>3</sup> dans les hémorragies après traumatisme ou chirurgie majeure (70,71).

## **2.4 Diagnostic de coagulopathie**

Le test diagnostique idéal pour guider la prise en charge de la coagulopathie dans les hémorragies massives devrait être rapide et précis pour permettre une évaluation rapide des troubles de la coagulation et un traitement approprié.

### 2.4.1 Examens de biologie standard

La détermination du TP, du TCA, du fibrinogène et du taux de plaquettes représentent les tests les plus utilisés pour détecter les anomalies de la coagulation au cours des hémorragies massives. Ils sont d'ailleurs utilisés comme référence dans les indications de transfusion de PFC, de CUP ou de fibrinogène (57,70). Leur utilisation pour évaluer la coagulopathie précoce a tout de même plusieurs limites.

#### 2.4.1.1 Défaut de sensibilité

La coagulopathie traumatique aigue est le plus souvent définie par un allongement du TQ ou du TCA de 50% (24). Mais ces seuils sous-estiment le nombre de patients pouvant bénéficier d'une transfusion massive. Ainsi, Frith a identifié qu'une valeur de ratio du TQ (TQ patient/TQ témoin) inférieure à 1,2 est associée à une augmentation des besoins transfusionnels et de la mortalité (24). De même, le TCA > 1,5 a une spécificité de 100% mais une sensibilité de 50% (72). Cette faible sensibilité s'explique par une augmentation du facteur VIII en phase aiguë post-traumatique et post-chirurgicale (73).

Le taux de plaquettes est souvent mesuré en contexte hémorragique mais elle ne donne pas d'information sur l'activité fonctionnelle des plaquettes.

#### 2.4.1.2 Défaut d'information sur les mécanismes de la coagulation

Le TP et le TCA étudient uniquement la phase d'initiation de la coagulation et ne représentent que les premiers 4 % de production de thrombine (74). Ils ne peuvent pas donner d'information sur la stabilité du caillot. Leurs valeurs peuvent être normales alors que la coagulation est anormale, par exemple par hyperfibrinolyse (4,75). Ils ne donnent pas d'information sur les interactions *in vivo* entre les facteurs de coagulation et les plaquettes.

#### 2.4.1.3 Délai d'obtention des résultats

Les délais de rendu des examens d'hémostase standards (TP, TCA, fibrinogène) sont souvent supérieur à 60 minutes (76,77). Ce délai est dû à l'acheminement des prélèvements sanguins, à la technique de dosage et à la disponibilité des résultats. La prise en charge de la coagulopathie est donc le plus souvent basée sur la seule évaluation clinique et peut conduire soit à une administration inappropriée de produits pro-coagulants soit un retard thérapeutique.

### 2.4.2 Intérêt potentiel d'un monitoring délocalisé

De nouveaux dispositifs de monitoring délocalisé ont été développés depuis une quinzaine d'années afin de dépister une coagulopathie au lit du patient et de guider le traitement en temps réel.

#### 2.4.2.1 TP, INR, TCA et fonctions plaquettaires en temps réel

Les tests de coagulation portatifs mesurant l'INR (CoaguChek de Roche, INRatio de Hemosense, Thrombi-Stat de Hart Biologicals) ou le TCA (APTT) ont une précision satisfaisante en comparaison des tests de laboratoire (78). Le monitoring du TP en chirurgie cardiaque permet de guider la stratégie transfusionnelle et de limiter le recours aux PFC (79). Cependant, ils n'étudient pas la dynamique de formation du caillot et ne sont pas largement répandus.

L'ACT (Activated clotting time) (Hemochron, Hepcon de Medtronic, i-STAT) est utilisé pour monitorer l'anticoagulation par héparine non fractionnée au cours des circulations extra-corporelles où de fortes doses d'héparine sont utilisées. Cependant, l'ACT ne donne que peu d'information sur les anomalies de coagulation et ses valeurs sont allongées par l'hypothermie et l'hémodilution (80,81).

Les fonctions plaquettaires sont étudiées par le PFA-100, mais sa fiabilité est limitée en cas de thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> ou d'hématocrite inférieur à 30%. Le PFA-100 a une faible valeur pour prédire le risque de saignement (82).

#### 2.4.2.2 Etude de la force viscoélastique du caillot

Les dispositifs tels que la thrombo-élastographie (TEG<sup>®</sup>) et la thrombo-élastométrie (ROTEM<sup>®</sup>) donnent une information globale sur la dynamique de formation du caillot, sa stabilisation et sa dissolution. Cette information reflète l'hémostase *in vivo* et est cliniquement plus utile que les tests analytiques statiques.

### **3 Coagulopathie au cours de l'hémorragie du post-partum**

#### **3.1 Définition de l'hémorragie du post-partum**

L'hémorragie du post-partum (HPP) se définit par une perte excessive de sang au cours des 24 heures suivant l'accouchement : supérieure à 500 ml après un accouchement par voie basse et supérieure à 1000 ml après une césarienne (83).

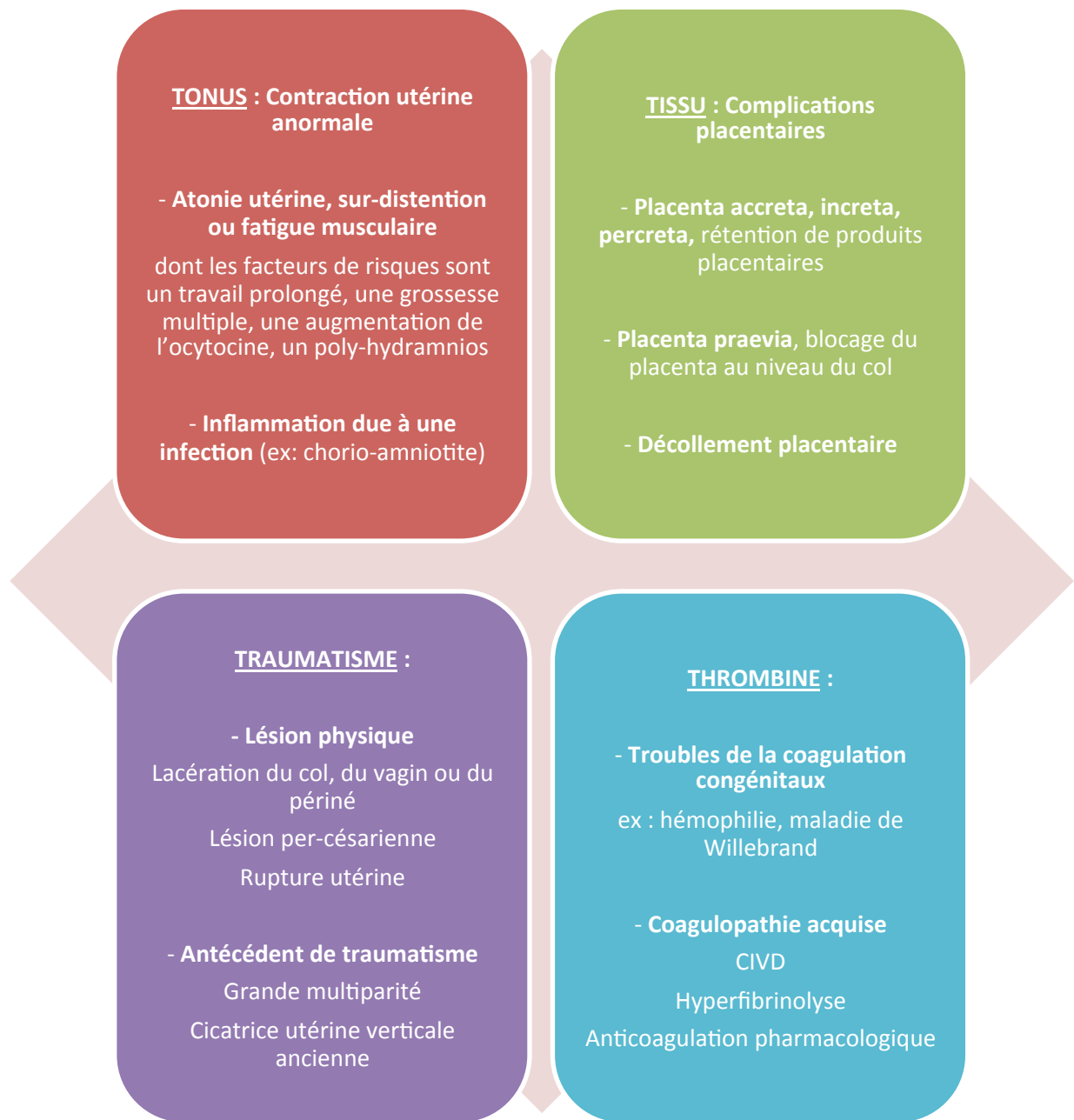
Les HPP sévères (environ 1% des naissances) sont définies par un saignement supérieur à 1500 ml, une chute du taux d'hémoglobine supérieure à 4 g/dl, la transfusion de plus de 4 CGR ou le recours à une embolisation ou à des techniques d'hémostase chirurgicale (84,85).

Les causes d'HPP sont variées et peuvent être classées selon leur physiopathologie sous-jacente. Quatre processus physiopathologiques ont été identifiés (86) (Figure 5):

- une atonie utérine (échec de l'utérus à se contracter après la délivrance),
- une rétention (placentaire, caillots...),
- un traumatisme (lacérations du tractus génital ou hématomes)
- une anomalie de la thrombine (coagulopathie).

Ces différentes causes d'HPP ne sont pas exclusives et peuvent s'associer entre elle.

L'augmentation du recours à la césarienne a conduit à une augmentation du nombre de parturientes avec un utérus cicatriciel, situation associée à un fort risque de placentation anormale (placenta praevia, accreta ou percreta) et d'hémorragie grave (87).



**Figure 5 :** Principaux facteurs de risque associés à l'HPP (appelés les « 4 T ») . D'après (88)

### 3.2 La coagulopathie de l'HPP

La coagulopathie associée à l'HPP est un marqueur d'évolution vers la sévérité, comme en témoigne les travaux de Charbit et al. Une baisse du taux plasmatique du fibrinogène peut être observée précocement et prédit une HPP sévère (89) : un taux de fibrinogène > 4 g/l a une valeur prédictive négative de 79% (68-89%) un taux de fibrinogène < 2 g/l a une valeur prédictive positive de 100 % (71-100%). Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Cortey et al. concernant 323 HPP où le taux de fibrinogène était associé de façon indépendante à la sévérité de l'HPP (90).

Cette coagulopathie peut être attribuée :

- à une dilution lorsque la patiente a bénéficié d'un remplissage vasculaire intense, ou
- à la perte des facteurs de coagulation et des plaquettes dans le flux hémorragique ou
- à une coagulation intravasculaire disséminée ou
- à une stabilisation du caillot inefficace ou encore
- à une fibrinolyse excessive.

Le rôle de cette hypofibrinogénémie dans l'évolution d'une HPP n'est pas encore déterminé. Elle pourrait favoriser l'évolution vers une HPP sévère ou n'être que le reflet de la sévérité de l'hémorragie. La mesure du taux du fibrinogène reste un moyen important de surveillance de l'évolution de l'HPP.

Une CIVD peut être observée en obstétrique en raison de la présence de concentrations élevées de facteur tissulaire au niveau du placenta et de l'endomètre (92). Elle peut être associée à des pathologies aiguës telles que l'hématome rétro-placentaire, l'embolie amniotique, la chorioamniotite, la mort fœtale *in utero* (42).



### **3.3 Prise en charge de l'HPP en France**

Editées en 2004, les recommandations actuelles de prise en charge de l'HPP détaillent les étapes par ordre chronologique (93) (Figure 6).

#### **3.3.1 Le traitement actif de l'HPP**

Le traitement actif médical, chirurgical ou de radiologie interventionnelle de la cause de l'HPP est essentiel (94).

#### **3.3.2 Les traitements substitutifs de la coagulopathie**

Il n'existe pas à ce jour de recommandations de haut grade dans la littérature pour le traitement de l'hypofibrinogénémie de l'HPP, ni pour le type de produits hémostatiques, ni pour leur place dans le protocole chronométré de prise en charge de l'HPP.

Les recommandations françaises sur la transfusion de plasma distinguent 2 situations :

- les hémorragies d'intensité modérée, peu évolutives pour lesquelles l'administration de plasma est guidée par le ratio du TQ ou le TP (TQ>1,5 ou TP<40%),
- les situations à risque de transfusion massive où il est recommandé de transfuser le plasma en association avec les concentrés de globules rouges avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1.

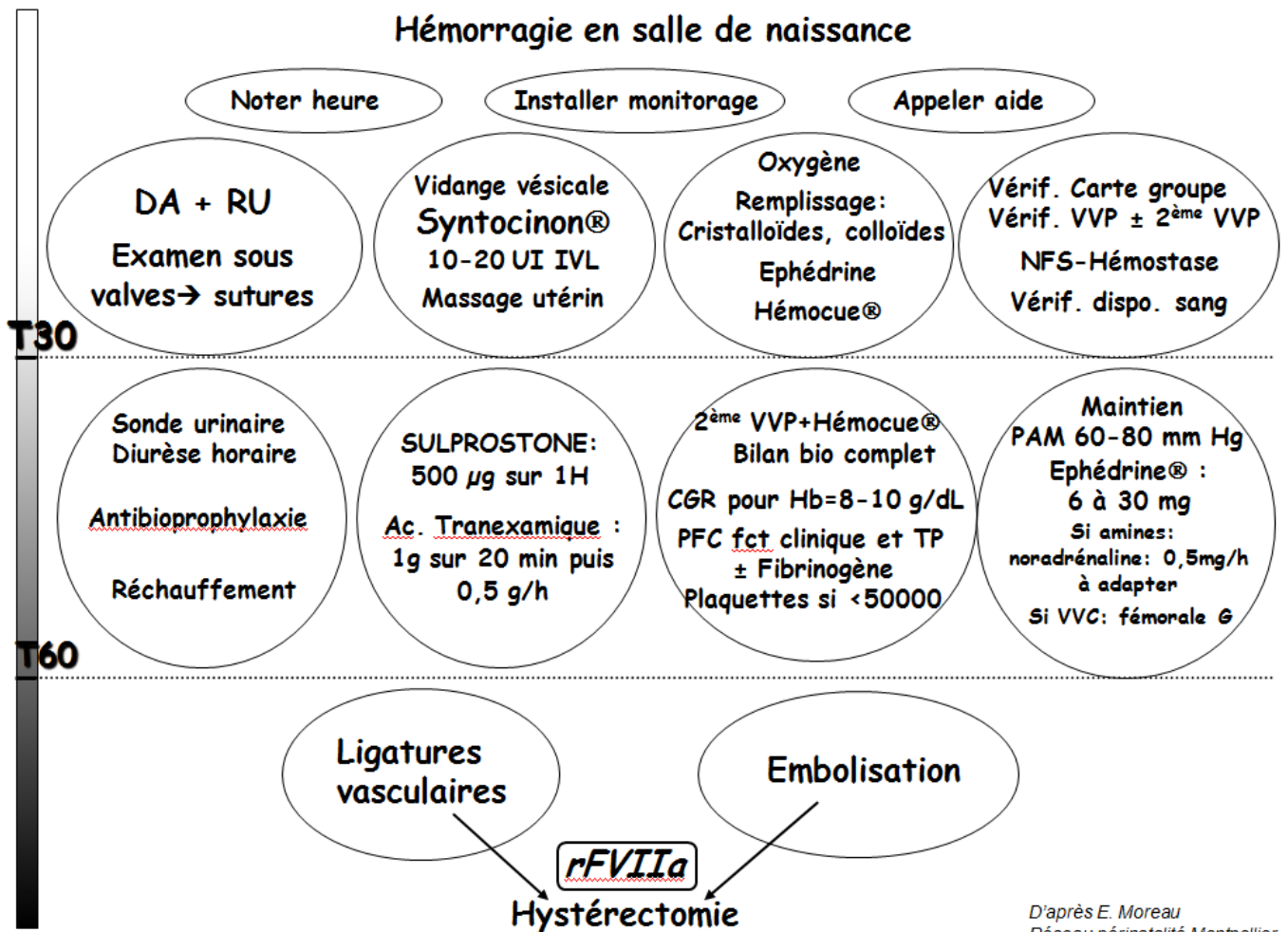
L'utilisation de concentrés de fibrinogène est actuellement le plus souvent tardive et varie selon les centres. Du fait d'un taux de fibrinogène plus élevé chez la femme enceinte et de l'association entre une hypofibrinogénémie inférieure à 2 g/L et l'évolution vers une HPP sévère, le maintien d'un taux de fibrinogène supérieur à 2 g/l est souvent cité par les experts (48, 65). C'est l'objet de l'étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo de l'équipe de Ducloy-Bouthors qui évaluera l'efficacité et la sécurité de l'administration précoce de concentrés de fibrinogène humain dans les HPP sur la diminution du saignement après un accouchement par voie basse (95)(étude FIDEL, Clinical Trials).

#### **3.3.3 Les traitements spécifiques de la coagulopathie**

Les anti-fibrinolytiques trouvent leur place dans le traitement des hémorragies du post-partum. L'étude française Exadeli montre que l'administration précoce d'acide tranexamique (à fortes doses) permet de réduire le saignement des hémorragies du post-partum (91). Un large essai multicentrique international (the WOMAN trial) est en cours pour vérifier son effet bénéfique sur la morbi-mortalité (96).

L'utilisation de facteur VIIa recombinant (Novoseven<sup>®</sup>) a été utilisé à plusieurs reprises avec

succès dans des situations hémorragiques incontrôlables en post-opératoire et en traumatologie, ainsi que dans les hémorragies du post-partum (97,98). Il peut activer directement le facteur X et augmenter la production de thrombine. Il peut améliorer la génération de thrombine en cas de thrombopénie et produire un caillot de fibrine plus résistant à la fibrinolyse (*in vitro*) (99), mais garde un risque thrombotique potentiel.



**Figure 6 :** Algorithme de prise en charge de l'HPP (D'après la SFAR et HAS).

DA : délivrance artificielle, RU : révision utérine, VVP : voie veineuse périphérique, NFS : numération formule sanguine, PAM : pression artérielle moyenne, VVC : voie veineuse centrale, rFVIIa : facteur VII activé.

### 3.4 Examens de biologie standard et HPP

L'utilisation des tests standard de biologie pour monitorer la coagulation dans l'HPP soulève la question des valeurs normales chez la femme enceinte et des valeurs qui devraient entraîner un traitement. Les valeurs seuils de traitement de la coagulopathie au cours des hémorragies obstétricales sont différentes des valeurs reconnues au cours des hémorragies non obstétricales.

Le meilleur exemple est celui du fibrinogène. En dehors des hémorragies obstétricales, il est recommandé de maintenir un taux supérieur à 1,5 g/L (57,64,65) alors que les études obstétricales suggèrent de maintenir un taux supérieur à 2 g/L (89,90).

Le TP et le TCA ont une faible sensibilité pour le diagnostic d'HPP sévère. Ainsi, des taux de TP et de TCA considérés comme normaux au cours des HPP, correspondent à des hémorragies déjà sévères (89,100).

La thrombopénie est physiologique en fin de grossesse (101) mais inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> en début de travail elle pourrait être associée à un risque accru d'HPP (22). Cependant le taux de plaquettes n'est pas réalisé de manière systématique en début de travail et il n'a pas de corrélation avec le taux de plaquettes mesuré au 9<sup>e</sup> mois de la grossesse (22). Le suivi du taux de plaquettes au cours des premières 24 heures de l'HPP est intéressant, car on observe une diminution des plaquettes avec le temps dans les HPP sévères et une stabilisation dans les HPP non sévères (89).

Ainsi, la surveillance par des dispositifs de monitoring délocalisé tels que le thromboélastographe (TEG<sup>®</sup>) pourrait faciliter la détection précoce de la coagulopathie et la correction adaptée des troubles biologiques.

## 4 Thrombo-élastographie (TEG<sup>®</sup>)

### 4.1 Principe de la thrombo-élastographie

La thrombo-élastographie permet de monitorer en temps réel la coagulation, de la formation du caillot jusqu'à sa dissolution (3).

Son principe repose sur la mesure du changement des propriétés viscoélastiques du sang total lorsqu'il coagule dans une cupule. Les tests de thrombo-élastographie prennent en compte tous les acteurs plasmatiques et cellulaires de la coagulation, ainsi que l'ensemble des interactions entre les activateurs de la coagulation et de la fibrinolyse : l'interaction des plaquettes avec les protéines de la coagulation, l'agrégation plaquettaire, la génération de thrombine et la cascade de la coagulation, la fibrino-formation et la polymérisation, et enfin la lyse du caillot (102).

Différents moniteurs de thromboélastographie sont actuellement disponibles et commercialisés, dont le Thrombelastograph<sup>®</sup> TEG5000<sup>®</sup> [Thrombelastograph<sup>®</sup> (TEG<sup>®</sup>) Système Hemostasis série 5000 de Haemonetics Corporation, Haemoscope division, 6231 W. Howard Street, Niles, IL 60714, USA].

Ce dispositif comprend deux canaux d'analyse. Chaque canal est doté de bras mécaniques portant des chariots d'accueil sur lesquels on peut placer des cupules contenant le sang total natif du patient (Figure 7). La formation du caillot se fait dans les cupules à 37°C et les informations sur la force visco-élastique du caillot sont transmises au logiciel informatique [Logiciel Analytique TEG<sup>®</sup> version 4 (TAS<sup>™</sup>)]. Les deux canaux du TEG<sup>®</sup> sont indépendants et permettent la réalisation simultanée de deux tests TEG<sup>®</sup>.



**Figure 7 :** Thrombelastograph TEG5000<sup>®</sup> (Haemonetics)

Le Thrombelastograph® dispose d'un marquage CE autorisant son utilisation en clinique routinière en Europe.

## 4.2 Réalisation d'un examen thrombo-élastographique

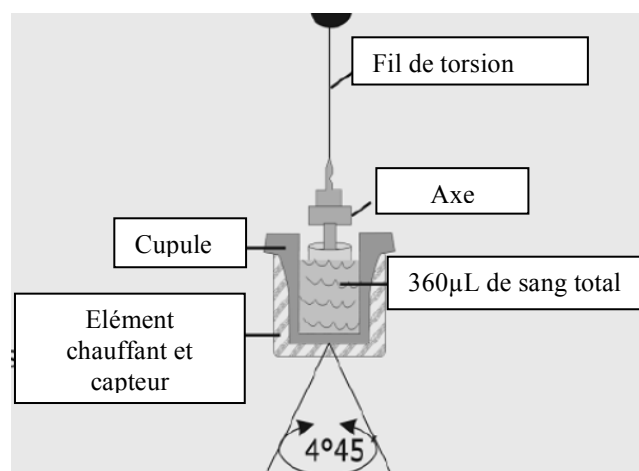
3 ml de sang total sont prélevés chez le patient et transférés dans deux tubes contenant soit le réactif Kaolin® soit le réactif Fibrinogène Fonctionnel®.

- **Le test Kaolin® (K)** est réalisé en présence d'un activateur de la coagulation, le kaolin, qui joue le rôle de facteur-contact. Il permet une exploration globale de la coagulation (capacité de formation, de consolidation et de lyse du caillot).

- **Le test Fibrinogène Fonctionnel® (FF)** explore les qualités viscoélastiques du caillot en l'absence de plaquettes, après activation de la coagulation par du facteur tissulaire et inhibition de l'agrégation des plaquettes par de l'abciximab (un antagoniste de la glycoprotéine IIb-IIIa plaquettaire).

360 µl du mélange sang total/réactif sont ensuite pipetés dans une cupule jetable transparente préalablement chauffée à 37°C.

Le chariot d'accueil et la cupule sont remontés au contact d'un axe relié à fil de torsion (Figure 8). Les bras mécaniques du TEG® animent alors la cupule d'une rotation oscillante constante progressivement transmise par le caillot en formation à l'axe qui oscille à son tour. L'amplitude des mouvements de l'axe est transmise au système de détection et dépend de la fermeté du caillot.



**Figure 8 :** Schéma représentant le principe du TEG®. D'après Haemonetics.

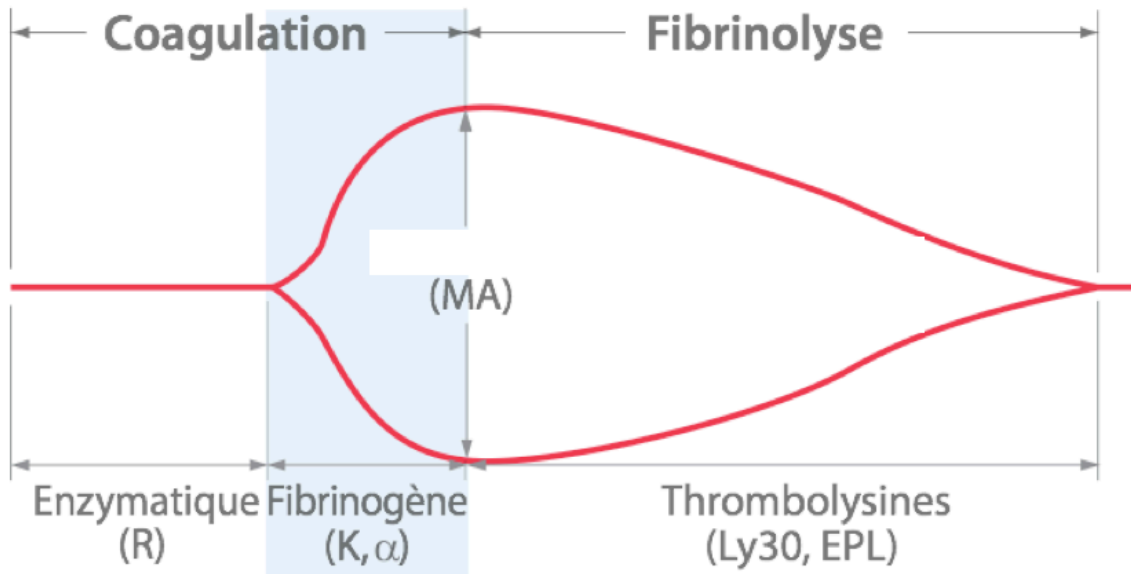
Le système informatique établit ainsi une représentation graphique montrant l'évolution de la force viscoélastique du caillot en fonction du temps (Figure 9). Le développement du caillot est ainsi visualisé en temps réel.

Les différents paramètres mesurés sur le tracé TEG<sup>®</sup> sont les suivants:

- Le temps de réaction R exprimé en minutes, est la durée entre l'initiation du tracé TEG<sup>®</sup> et le moment où le fil commence à se tordre. Il mesure l'initiation de la coagulation, il montre la formation initiale de thrombine et de fibrine. Il correspond à l'activation des facteurs de coagulation plasmatiques.
- Le temps K, qui est la durée entre la fin du R et le moment où le caillot atteint une force viscoélastique de 20 mm (en minutes), et l'angle, formé par la tangente à la courbe de formation du caillot, expriment la cinétique de formation du caillot. Ils mesurent la propagation de formation du caillot, qui dépend des interactions entre le fibrinogène et les plaquettes.
- L'amplitude maximale du caillot (MA, en mm) est la distance maximale parcourue par l'association cupule/fil de torsion, elle représente la force maximale du caillot. Elle résulte de la formation d'un agrégat plaquettaire ferme et d'un réseau de fibrine stable.
- Le paramètre LY30 est le pourcentage de diminution de l'aire sous la courbe TEG<sup>®</sup> après 30 minutes. Il correspond à la phase de fibrinolyse.

A partir du tracé d'origine du TEG<sup>®</sup>, la cinétique de formation est calculée comme la première dérivée de la courbe de la force viscoélastique. Elle est nommée Vcurve (courbe de vitesse). Sur la Vcurve sont mesurés :

- le MRTTG (maximum rate of thrombus generation), qui correspond au pic de vitesse maximale de force viscoélastique,
- le TMRTG (time to maximum rate of thrombus generation), qui correspond au délai nécessaire pour obtenir le pic de vitesse maximale de force viscoélastique.

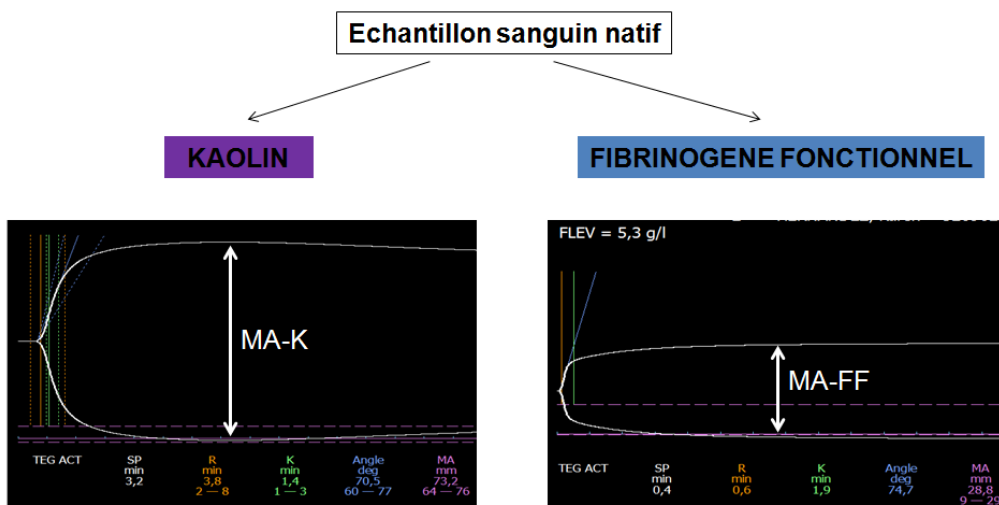


**Figure 9** : Paramètres d'analyse du TEG®.

Ces paramètres peuvent être comparés à des valeurs normales ou de référence.

La visualisation des tracés se fait en temps réel. Les résultats sont obtenus en moins de 30 minutes après le prélèvement.

Les tracés sont différents en fonction du réactif utilisé (Figure 10). Le test Fibrinogène Fonctionnel® délivre un paramètre nommé FLEV qui correspond à un taux de fibrinogène exprimé en g/l. Le paramètre FLEV est calculé d'après l'amplitude maximale du caillot (MA) obtenue avec le test Fibrinogène Fonctionnel®. L'épaisseur en millimètre est convertie en g/l d'après une courbe de calibration établie par l'industriel.



**Figure 10** : Réactifs et leurs paramètres spécifiques

D'après le constructeur, l'analyse des différents tracés permet de conclure sur l'état de la coagulation (normal ou coagulopathie) et permet de diagnostiquer le trouble de la coagulation (déficit en facteur de coagulation, thrombopénie, hypofibrinogénémie, excès de fibrinolyse).

### **4.3 Performances /reproductibilité interne et externe du TEG5000®**

Selon les données du constructeur, la précision des différents tests est relativement élevée, en comparaison avec d'autres instruments de mesure de la coagulation. Pour le test Kaolin®, le coefficient de variation (CV) a été déterminé à partir de 40 mesures issues de 5 prélèvements de donneurs sains. Les résultats sont de 13,4% pour le paramètre R, de 4,4% pour le paramètre K, de 2,8% pour le paramètre angle et de 6,3% pour le paramètre MA-K. Pour le test Fibrinogène Fonctionnel®, une étude de la corrélation entre des valeurs de fibrinogène mesurées par la méthode de Clauss et les valeurs de MA du test Fibrinogène Fonctionnel® (à l'aide d'échantillons reconstitués de fibrinogène humain) retrouve une corrélation significative ( $r^2=0,9$  ;  $p<0,001$ ).

Quelques travaux ont étudié la capacité du TEG® à donner une information standardisée et consistante entre les différents laboratoires ou centres de soins. Le groupe de contrôle de qualité externe anglais « UK NEQAS for Blood Coagulation Experience » a examiné la reproductibilité des résultats TEG® entre huit utilisateurs avec huit dispositifs différents (155) et a montré un consensus de 85% pour l'analyse qualitative de prélèvements tests et un coefficient de variation entre les utilisateurs de 15-20% pour le R. Le collège des pathologistes américain a testé près de 300 laboratoires dans son travail « 2013 TEG® -A survey » sur deux échantillons. Les coefficients de variation pour le R, le MA et l'angle alpha étaient tous  $\leq 11\%$  alors que les coefficients de variation pour le K étaient  $\leq 22\%$  (156). En comparaison, les tests de coagulation standard tels que le TP ou le TCA ont montré des coefficients de variation  $< 5\%$ .

## **5 Etat actuel des connaissances sur l'utilisation du TEG®**

### **5.1 Thromboélastographie dans les hémorragies post-traumatiques et péri-opératoires**

Lors d'une hémorragie peropératoire en chirurgie cardiaque ou hépatique, le TEG® permet une amélioration de l'hémostase peropératoire, une diminution de la quantité des produits



sanguins transfusés, une diminution des taux de reprise chirurgicale et une réduction des dépenses hospitalières (7–10).

Il permet une détection rapide de l'hyperfibrinolyse chez le polytraumatisé (4,5,103). L'étude de Davenport et al chez 300 patients polytraumatisés montre que la mesure de l'amplitude du caillot à 5 minutes permet d'identifier les patients à risque de coagulopathie ou ayant une coagulopathie déjà constituée(75).

L'utilisation du TEG<sup>®</sup> ou du ROTEM a été intégrée dans l'algorithme de prise en charge des coagulopathies au cours des hémorragies post-traumatiques dans les dernières recommandations européennes (64). Elle a permis une baisse de la mortalité par coagulopathie et une diminution de l'administration inappropriée de produits sanguins labiles et de dérivés du sang (104).

Les valeurs de force du caillot obtenus précocement par ces tests prédisent la nécessité de transfusion massive (75,105–108), l'incidence d'événements thrombotiques (109) et thromboemboliques (110) et la mortalité chez des patients chirurgicaux ou traumatisés (111). Dans les dernières recommandations de l'ESA sur la prise en charge du saignement péri-opératoire, un déficit en « fibrinogène fonctionnel » mesuré par le TEG<sup>®</sup> ou le ROTEM est suffisant pour déclencher une substitution en fibrinogène (recommandation de grade 1C) (65).

## **5.2 TEG<sup>®</sup> au cours d'une grossesse normale**

Le TEG<sup>®</sup> précise l'hypercoagulabilité de la grossesse. Polak et al a comparé les analyses Kaolin<sup>®</sup> du TEG<sup>®</sup> de 60 patientes enceintes et de 43 patientes non enceintes et met en évidence l'état d'hypercoagulation relative de la grossesse (112). Quelques études se sont attachées à déterminer les valeurs normales des paramètres du TEG<sup>®</sup> en cours de grossesse (113). Par-rapport à 8 semaines post-partum, la grossesse est marquée par une diminution des paramètres R et K, une augmentation de l'angle et du MA-K, ainsi qu'une diminution de la fibrinolyse (diminution du paramètre LY30) (114).

## **5.3 TEG<sup>®</sup> pendant une HPP**

Le nombre d'études portant sur le TEG<sup>®</sup> dans un contexte de saignement obstétrical est limité. Quelques cas cliniques montrent que le monitoring par le TEG<sup>®</sup> a permis un diagnostic précoce de la coagulopathie dans des situations d'HPP par atonie utérine (115), d'hématome rétro-placentaire ou de HELPP syndrome (116). Dans une étude prospective, Karlsson et al. mettent en évidence des modifications des paramètres Kaolin<sup>®</sup> au cours

d'HPP sévères : diminution de la fermeté du caillot (diminution de MA-K), diminution de la fibrinolyse (diminution de LY30) et diminution du temps de coagulation (diminution de R). Le paramètre MA-K apparaît corrélé à la gravité de l'hémorragie, aux taux de fibrinogène et de plaquettes (117).

Cependant, des études sont encore nécessaires pour déterminer les valeurs seuils et valider les algorithmes de prise en charge. Les résultats des paramètres TEG<sup>®</sup> obtenus en situation hémorragique chez des patients obstétricaux ne peuvent être comparés à ceux observés chez les patients non obstétricaux, car les modifications hémodynamiques et hémostatiques spécifiques de la grossesse et du péri-partum influencent les résultats du TEG<sup>®</sup>.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a encore évalué les performances des paramètres du TEG<sup>®</sup> pour le diagnostic de troubles de la coagulation au cours des HPP. Nous avons donc mis en place une étude pour évaluer la performance d'un dispositif de monitoring délocalisé de l'hémostase par thrombo-élastographie (TEG5000<sup>®</sup>) pour le diagnostic des coagulopathies au cours des hémorragies du post-partum, afin de comparer les paramètres biologiques d'hémostase obtenus par thrombo-élastographie aux tests standard de coagulation.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Le but de cette étude est de comparer les paramètres fournis par le thrombo-élastographe (TEG<sup>®</sup>, Haemonetics) et les tests standards de coagulation au cours des HPP.

### **1 Objectif principal**

L'objectif principal est d'étudier la corrélation entre les paramètres fournis par le TEG<sup>®</sup> et les tests standards de coagulation, en particulier entre les valeurs de fibrinogène obtenues par le thrombo-élastographe (FLEV) et par les tests standard de laboratoire (méthode de Clauss) (FibC), dans une population de patientes présentant une HPP.

### **2 Objectifs secondaires**

#### **2.1 Analyse des performances des paramètres du TEG<sup>®</sup> pour le diagnostic de troubles de la coagulation**

- pour détecter une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l
- pour détecter une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l et/ou une thrombopénie  $\leq 80\ 000/\text{mm}^3$

#### **2.2 Comparaison des délais d'obtention des différents paramètres du TEG<sup>®</sup>**

- pour le test Kaolin<sup>®</sup>: MA-K vs MRTGG-K
- pour le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>: FLEV vs MRTGG-F

#### **2.3 Evaluation des paramètres du TEG<sup>®</sup> pour la prédiction d'une HPP sévère**

## **MATERIEL ET METHODES**

### **1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, monocentrique, qui s'est déroulée de janvier 2011 à juillet 2013, dans une maternité de type 3 avec 4000 accouchements par an (Hôpital Armand Trousseau, APHP, Paris, France).

### **2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les patientes présentant une HPP survenant dans les premières 24 heures après l'accouchement et nécessitant la mise sous sulprostone (Nalador®) étaient incluses. Les patientes ayant une coagulopathie innée ou acquise médicamenteuse au moment de l'accouchement étaient exclues.

### **3 Ethique**

Le consentement éclairé était obtenu pour toutes les participantes.

### **4 Déroulement de l'étude**

Lorsque le diagnostic d'HPP était posé, les patientes étaient prises en charge selon le protocole local, reposant sur les recommandations actuelles de la SFAR (Société française d'anesthésie réanimation) et de la SNGOF (Société nationale de gynécologie obstétrique française). Les premières mesures étaient une révision utérine et l'administration d'ocytocine. Si le saignement persistait, le sulprostone était administré à la dose de 500 µg en 1 heure IVSE, suivie d'une deuxième dose de 500 µg en 5h IVSE. En fonction des pertes sanguines, le traitement comprenait un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes, une transfusion de PSL, l'utilisation d'acide tranexamique.

Dès le diagnostic d'HPP, un échantillon de sang était recueilli. Les bilans sanguins suivants étaient collectés à la demande de l'anesthésiste en charge à chaque fois qu'une évaluation de l'hémostase était nécessaire.

Les bilans sanguins comprenaient :

- une numération formule sanguine (NFS),
- le dosage du TP, TCA et fibrinogène, réalisés au laboratoire d'hémostase,

- 3 ml de sang pour l'analyse par TEG®.

La prise en charge des patientes ne reposait pas sur les résultats du TEG®, mais sur les examens standard de laboratoire.

Une NFS était réalisée entre 24 et 48 heures après l'accouchement pour estimer les pertes sanguines.

## **5 Analyses biologiques**

Les prélèvements sanguins étaient réalisées soit lors de la pose d'une deuxième voie veineuse périphérique à l'aide d'un cathlon (ProtectIV® Plus Safety JELCO 18 ou 20G) soit lors d'un bilan supplémentaire par aiguille à ailettes (SARSTEDT® Safety-Multifly- Set 23G).

Les 2 premiers ml étaient jetés, puis étaient prélevés :

- 3 ml dans une seringue de 5 ml sans adjonction d'anticoagulant, pour une analyse par TEG®,
- 2,9 ml pour le TP, TCA, fibrinogène (S-Monovette® citrat-coag, Sarstedt), contenant une concentration molaire 0,106 de citrate (correspondant à 3,2 % de citrate trisodique),
- 2,7 ml pour la NFS (S-Monovette® EDTA, Sarstedt) contenant de l'EDTA K3 avec une concentration finale de 1,6 mg d'EDTA/ ml de sang.

### **5.1 Numération formule sanguine (NFS) :**

L'analyse était réalisée au laboratoire d'hématologie de l'hôpital par automate (Sysmex XS®, Siemens), selon les procédures standard.

### **5.2 Taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), dosage du Fibrinogène (FibC) :**

Les analyses étaient réalisées au laboratoire d'hémostase de l'hôpital, après centrifugation puis par automate (STA compact), selon les procédures standard. Le dosage de fibrinogène était fait selon la méthode chromométrique de Clauss.

### **5.3 Thrombo-élastographie**

L'analyse de la coagulation par thrombo-élastographie était réalisée par un Thrombelastograph® TEG5000®. Ce dispositif, ainsi que les réactifs utilisés (Kaolin®, Fibrinogène Fonctionnel®) disposent d'un marquage CE. Ils étaient utilisés conformément à

la notice d'utilisation, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic.

Ce thrombo-élastographe était localisé au bloc opératoire, à proximité immédiate de la salle de naissance. La maintenance et les étalonnages réguliers étaient effectués selon les recommandations du constructeur. Les opérateurs étaient les anesthésistes en charge de la patiente préalablement formés aux modalités de prélèvement et au fonctionnement de l'analyseur. Cette analyse était réalisée sur sang total natif (sans adjonction d'anticoagulant). Deux tests étaient systématiquement réalisés : Kaolin<sup>®</sup> et Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>. Pour le test Kaolin<sup>®</sup>, 1 ml de sang était disposé dans le tube de réactif Kaolin<sup>®</sup>. Après 5 retournements, 360 µl de sang étaient pipetés dans une cupule d'analyse. Pour le test FF, 500 µl de sang étaient disposés dans le tube de réactif Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>. Après 5 retournements, 360 µl de sang étaient pipetés dans une cupule d'analyse. L'analyse était réalisée dans les 4 minutes suivant le prélèvement. Les tests étaient réalisés à 37 °C.

L'analyse graphique des résultats était réalisée à l'aide du logiciel fourni par le constructeur (logiciel d'analyse TEG<sup>®</sup> (TAS) version 4.2.3).

## **6 Paramètres recueillis**

### **6.1 Paramètres recueillis pour le TEG<sup>®</sup>**

Les paramètres recueillis pour le TEG<sup>®</sup> étaient :

- pour le test Kaolin<sup>®</sup>: valeur des paramètres : R, K, Angle, amplitude maximale (MA-K), pourcentage de lyse à 30 minutes (LY30) et pic de vitesse maximale de génération du thrombus (MRTGG-K)
- pour le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>: valeur des paramètres : taux de fibrinogène fonctionnel (FLEV) et pic de vitesse maximale de génération du thrombus (MRTGG-F).

Le délai d'obtention des valeurs de MA-K, MRTGG-K, FLEV et MRTGG-F correspondaient au délai entre le début de l'analyse et le résultat.

### **6.2 Paramètres recueillis sur les tests de laboratoire**

Les paramètres recueillis sur les tests de laboratoire étaient :

- Pour la Numération Sanguine (NFS) : le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le taux de plaquettes sur chacun des prélèvements de l'étude.
- Pour les tests de coagulation : le Taux de Prothrombine (TP), le ratio du temps de céphaline activée (TCA) (ratio entre le temps de céphaline activée du patient et du

témoin), le taux de fibrinogène sur chacun des prélèvements de l'étude.

### **6.3 Paramètres cliniques recueillis**

Les paramètres cliniques recueillis étaient :

- Les données démographiques : âge, poids de début et fin de grossesse, taille.
- Les renseignements obstétricaux : déroulement de la grossesse, dernières valeurs des taux d'hémoglobine et d'hématocrite le mois précédant l'accouchement, terme, heure de l'accouchement, modalités d'accouchement.

Les renseignements sur la prise en charge de l'HPP : heure du diagnostic d'HPP, mécanisme de l'hémorragie, gestes chirurgicaux d'hémostase, volume de produits de remplissage perfusés (cristalloïdes et colloïdes), nombre de produits sanguins labiles transfusés (CGR, CUP, PFC), nature des produits hémostatiques perfusés (fibrinogène, acide tranexamique, facteur VII activé) sur les 24 heures suivant le diagnostic d'HPP.

## **7 Données analysées**

### **7.1 Pertes sanguines à H24**

Les pertes sanguines à H24 sont calculées à partir des données démographiques et des valeurs d'hématocrite (Ht) mesurées dans le dernier mois de grossesse (Ht initial) et 24 heures après l'accouchement (Ht H24), selon la formule :

Pertes sanguines estimées = [(Ht initial – Ht H24) x VST x 100/35] + PSC

Ces pertes sanguines sont estimées en ml de sang à 35% d'hématocrite, avec :

VST : volume sanguin total en ml = Poids x 65 x 1,4

PSC : pertes sanguines compensées en ml, correspondant au nombre de concentrés de globules rouges transfusés (1 CGR correspond environ à 500 ml de sang à 35 % d'hématocrite).

### **7.2 Gravité de l'hémorragie**

Une HPP sévère est définie par :

- une estimation des pertes sanguines des 24 heures supérieure ou égale à 1500 ml  
ou

- la transfusion de 4 CGR ou plus en 24 heures ou
- le recours à des gestes d'hémostase chirurgicale.

### **7.3 Caractérisation des troubles de la coagulation**

Les troubles de la coagulation sont définis comme suit:

- une hypofibrinogénémie est définie par un taux de fibrinogène  $\leq 2$  g/l,
- une thrombopénie est définie par un taux de plaquettes  $\leq 80.000/\text{mm}^3$ ,
- un allongement du TCA est défini par un TCA  $> 1,5$
- une diminution du TP est définie par un TP  $< 50\%$ .



## 8 Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en médiane avec interquartiles ou en moyenne avec écart-type.

Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour étudier la corrélation entre les paramètres du TEG<sup>®</sup> et les tests standard de coagulation. Une corrélation forte est définie par un coefficient de corrélation  $> 0,7$ , une corrélation modérée est définie par un coefficient de corrélation compris entre 0,5 et 0,7, une corrélation faible est définie par un coefficient de corrélation  $< 0,5$ . En raison des comparaisons multiples, une correction de Bonferroni a été utilisée ; des seuils de significativité  $< 0,006$  ont été utilisés.

Une régression linéaire multiple forward stepwise a été réalisée pour l'étude de la corrélation entre les tests standard de coagulation et les paramètres du TEG<sup>®</sup>. Le critère d'entrée était un  $p < 0,05$  et le critère de sortie était un  $p > 0,1$ .

Un test de Bland et Altman a été utilisé pour étudier la relation entre les valeurs de fibrinogène mesurées au laboratoire (FibC) et les valeurs de FLEV.

Des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) ont été utilisées pour déterminer les valeurs optimales de performance du TEG<sup>®</sup> pour le diagnostic de troubles de la coagulation et la prédiction d'une HPP sévère. Le seuil optimal était celui pour lequel l'indice de Youden était le plus proche de 1.

Les délais d'obtention des résultats ont été comparés à l'aide d'un t-test de Student.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel XLSTAT, Addinsoft. Le seuil de significativité a été fixé pour un  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

### 1 Population étudiée

#### 1.1 Diagramme de flux (Figure 11)

Entre janvier 2011 et juillet 2013, 128 prélèvements ont été réalisés chez 93 patientes. Les données étaient manquantes chez 29 patientes (35 prélèvements). Deux patientes ont été exclues de l'analyse car elles avaient un déficit en facteur XI symptomatique (3 prélèvements).

Au total, 90 analyses TEG<sup>®</sup> réalisées chez 62 patientes ont été incluses dans l'étude. Le test Kaolin<sup>®</sup> était incomplet pour 2 prélèvements et le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> était incomplet pour 5 prélèvements. L'étude de corrélation entre les paramètres TEG<sup>®</sup> et les paramètres de biologie standard ainsi que l'étude de performance du TEG<sup>®</sup> a porté sur 88 tests Kaolin<sup>®</sup> et 85 tests Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> au total. L'étude de prédiction d'une HPP sévère a été réalisée chez 60 patientes au total. Les pertes sanguines n'ont pas été calculables chez 6 patientes (Ht indisponible).

#### 1.2 Description des patientes

Les caractéristiques des patientes et les données obstétricales sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

L'âge moyen des patientes était de 34 ans, leur poids moyen en fin de grossesse de 77 kg. La grossesse s'était déroulée normalement chez 36 patientes (58%). Quatorze patientes (23%) avaient une pré-éclampsie, 8 patientes (13%) avaient un HELLP syndrome, 4 patientes (6%) avaient un hématome rétro-placentaire. Huit patientes (13%) avaient une grossesse multiple.

Le terme médian d'accouchement était de 39 semaines d'aménorrhée (min 30 SA - max 42 SA).

Trente-cinq patientes (56%) ont accouché par césarienne.

Dans le mois précédant l'accouchement, l'hémoglobine moyenne était à 11,9 g/dl et l'hématocrite à 35,0 %.

L'HPP était diagnostiquée 65 +/- 155 minutes après l'accouchement en moyenne et le sulprostone était débuté 19 +/- 41 minutes après le diagnostic d'HPP.

L'étiologie de l'HPP était une atonie utérine chez 54 patientes (87%), une plaie de la filière génitale chez 8 patientes (13%), une rétention placentaire chez 2 patientes (3%). Le

mécanisme était multiple chez 7 patientes (11%).

Un geste chirurgical a été réalisé chez 34 patientes (55%). Parmi ces 34 patientes, 24 patientes (71%) ont été traitées par ligatures vasculaires, 19 (56%) par B-Lynch, 13 (38%) par ballon de Bakri et 2 (6%) par hystérectomie d'hémostase. L'utilisation de plusieurs méthodes chirurgicales était nécessaire chez 19 patientes (56%).

Trente-quatre patientes (56%) ont été transfusées en CGR ; avec une médiane de 4 CGR [3-8]. Sur les premières 24 heures, 21 patientes (34%) ont été transfusées de plus de 4 CGR. 29 patientes (48%) ont été transfusées en PFC ; avec une médiane de 3 PFC [2-6]. Dix patientes (16%) ont été transfusées en concentrés d'unités plaquettaires (CUP); avec une médiane de 8 unités plaquettaires [7-8].

Vingt patientes (33%) ont reçu du fibrinogène ; avec une médiane de 5,3 g de fibrinogène [4,1-9,0]. 56 patientes (93%) ont reçu de l'acide tranexamique; avec une médiane de 3 g d'acide tranexamique [3-4]. La dose de charge d'acide tranexamique était de 1,4 g en moyenne.

Les patientes ont reçu 2590 +/- 1090 ml de cristalloïdes en moyenne. Trente-deux patientes (53%) ont reçu des colloïdes ; avec une moyenne de 760 +/- 370 ml de colloïdes.

Deux patientes (3%) ont reçu du facteur VII activé à la dose de 5 mg.

Le calcul des pertes sanguines des premières 24 heures était de 2600 ml en moyenne. 36 patientes (64%) avaient un saignement des 24 heures calculé  $\geq$  1500 ml, et 16 patientes (29%) avaient un saignement des 24 heures calculé  $\geq$  3000ml.

45 patientes (75%) avaient une HPP sévère (correspondant à une estimation des pertes sanguines des 24 heures  $\geq$  1500 ml, ou la transfusion de 4 CGR ou plus en 24 heures, ou au recours à un geste d'hémostase chirurgicale).

### **1.3 Description des bilans biologiques**

#### **1.3.1 Données de biologie standard (Tableau 3)**

Les 90 prélèvements biologiques faits sur les premières 24 heures de prise en charge montraient en moyenne un taux de plaquettes à 144 000/mm<sup>3</sup> +/- 62 000, un taux de fibrinogène (FibC) à 3,1 g/l +/- 1,2, un TCA à 1,3 +/- 0,9, un TP à 78% +/-22. 29 des 90 prélèvements (32%) montraient un trouble de la coagulation. Parmi les 29 prélèvements montrant une coagulopathie :

- 6 prélèvements (21%) retrouvaient une thrombopénie  $\leq$  80.000/mm<sup>3</sup> isolée,
- 5 prélèvements (17%) retrouvaient une hypofibrinogénémie  $\leq$  2 g/l isolée,
- 3 prélèvements (10%) retrouvaient un TCA > 1,5 isolé,

- 1 prélèvement (3%) retrouvait un TP < 50% isolé, et
- 14 prélèvements (48%) retrouvaient des troubles mixtes.

### 1.3.2 Données thrombo-élastographiques (Tableau 4)

L'analyse Kaolin<sup>®</sup> réalisée sur 88 prélèvements retrouvait en moyenne un R de 9,1 +/- 16,7 minutes, un K de 6,0 +/- 18,4 minutes, un angle de 60,6 +/- 15,7 degrés, un MA-K de 62,9 +/- 16,3 mm, un MRTGG-K de 8,4 +/- 4,3 dcs, et un temps de lyse LY30 de 1,5 +/- 4,0 %.

L'analyse Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> réalisée sur 85 prélèvements retrouvait en moyenne un FLEV de 3,4 +/- 1,7 g/l et un MRTGG-F de 3,6 +/- 2,5 dcs.

Les informations concernant les produits administrés avant l'analyse TEG<sup>®</sup> étaient manquantes pour deux prélèvements et la notion d'utilisation d'acide tranexamique n'était pas retrouvée pour deux prélèvements supplémentaires.

Trente-trois analyses TEG<sup>®</sup> (37,5%) avaient été réalisées après l'administration de CGR, après 4 [3-8] CGR en médiane. 29 analyses TEG<sup>®</sup> (33,0%) avaient été réalisées après l'administration de PFC, après 4 [2-6] PFC en médiane. 9 analyses TEG<sup>®</sup> (10,2%) avaient été réalisées après l'administration de CUP, après 6 [1-8] unité plaquettaire en médiane.

30 analyses TEG<sup>®</sup> (34,1%) avaient été réalisées après l'administration de fibrinogène, 4,5 [3-7,5] g en médiane. 54 analyses TEG<sup>®</sup> (62,8%) avaient été réalisées après l'administration d'acide tranexamique, 2 [1-2,5] g en médiane. 3 analyses TEG<sup>®</sup> (3,4%) avaient été réalisées après l'administration de facteur VII activé, 5 [5-5] mg en médiane.

48 analyses TEG<sup>®</sup> (54,5%) avaient été réalisées après l'administration de colloïdes, après 770 +/- 420 ml en moyenne. Les analyses TEG<sup>®</sup> avaient été réalisées après l'administration de 1880 +/- 950 ml de cristalloïdes en moyenne.

La première analyse TEG<sup>®</sup> était réalisée en médiane 78 min [31-122] après le diagnostic d'HPP, et 42 min [16-105] après le début du sulprostone.

45 patientes (73%) avaient eu une seule analyse TEG<sup>®</sup> au cours des premières 24 heures de prise en charge, 10 patientes (16%) en avaient eu deux, 4 patientes (6%) en avaient eu trois, 2 patientes (3%) en avaient eu quatre et une patiente (2%) en avait eu cinq.

## **2 Etude de la relation entre les paramètres du TEG<sup>®</sup> et les tests standard de laboratoire**

### **2.1 Test de corrélation de Spearman (Tableau 5 et Figure 12)**

Une forte corrélation positive significative a été retrouvée entre le taux de FibC et les valeurs de FLEV ( $r=0,766$ ,  $p<0,0001$ ) (Figure 12), de MA-K ( $r=0,768$ ,  $p<0,0001$ ) et de MRTGG-K ( $r=0,749$ ,  $p<0,0001$ ).

Une corrélation modérée significative a été retrouvée entre le taux de FibC et les valeurs de K ( $r=-0,584$ ,  $p<0,0001$ ), d'angle ( $r=0,630$ ,  $p<0,0001$ ) et de MRTGG-F ( $r=0,643$ ,  $p<0,0001$ ).

Une corrélation modérée significative a été retrouvée entre le taux de plaquettes et de K ( $r=-0,558$ ,  $p<0,0001$ ), d'angle ( $r=0,580$ ,  $p<0,0001$ ), de MA-K ( $r=0,543$ ,  $p<0,0001$ ), de MRTGG-K ( $r=0,635$ ,  $p<0,0001$ ) et de FLEV ( $r=0,513$ ,  $p<0,0001$ ).

Une corrélation modérée significative a été retrouvée entre les valeurs de TP et de MA-K ( $r=0,549$ ,  $p<0,0001$ ), de MRTGG-K ( $r=0,547$ ,  $p<0,0001$ ), de FLEV ( $r=0,596$ ,  $p<0,0001$ ) et de MRTGG-F ( $r=0,533$ ,  $p<0,0001$ ).

Une corrélation modérée significative a été retrouvée entre les valeurs de TCA et de K ( $r=0,520$ ,  $p<0,0001$ ), d'angle ( $r=-0,554$ ,  $p<0,0001$ ), de MA-K ( $r=-0,652$ ,  $p<0,0001$ ), de MRTGG-K ( $r=-0,628$ ,  $p<0,0001$ ) et de FLEV ( $r=-0,603$ ,  $p<0,0001$ ).

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les valeurs d'hémoglobine et les paramètres TEG<sup>®</sup>.

### **2.2 Régression linéaire multiple entre les paramètres du TEG<sup>®</sup> et les données de biologie standard (Tableau 6)**

Le taux de FibC était corrélé à l'angle, au MA-K, au MRTGG-K, au FLEV et au MRTGG-F ( $p<0,0001$ ).

Le taux de plaquettes était corrélé au MRTGG-K et au FLEV ( $p<0,0001$ ).

Le TP n'était corrélé à aucun paramètre TEG<sup>®</sup>.

Le TCA était corrélé à tous les paramètres du test Kaolin<sup>®</sup> ( $p<0,0001$ ) sauf le MRTGG-K et à aucun paramètre du test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>.

### **2.3 Etude de concordance de Bland et Altman entre les valeurs de fibrinogène obtenues par le thrombo-élastographe (FLEV) et par les tests standard de laboratoire (méthode de Clauss) (FibC) (Tableau 7)**

Le biais entre FibC et FLEV était de 0,2 g/l (IC biais 95% [-0,03 - 0,43]) et les limites d'agrément à 95% de [-1,88; 2,28].

### **3 Analyse des performances des paramètres du TEG® pour le diagnostic des troubles de la coagulation**

#### **3.1 Hypofibrinogénémie $\leq$ 2 g/l (Figure 13)**

Les aires sous la courbe (AUC) pour détecter une hypofibrinogénémie  $<$  ou  $=$  2g/l du FLEV était de 0,97 ( $p < 0,0001$ ) et celle du MRTGG-F de 0,94 ( $p < 0,0001$ ).

Un seuil de FLEV à 1,6 g/l avait une sensibilité de 85%, une spécificité de 99%, une valeur prédictive positive de 92% et une valeur prédictive négative de 97% pour détecter une hypofibrinogénémie  $<$  ou  $=$  2g/l.

Un seuil de MRTGG-F fixé à 1,5 dcs avait une sensibilité de 85%, une spécificité de 90%, une valeur prédictive positive de 61% et une valeur prédictive négative de 97% pour détecter une hypofibrinogénémie  $<$  ou  $=$  2g/l.

#### **3.2 Hypofibrinogénémie $\leq$ 2 g/l et/ou thrombopénie $\leq$ 80 000/mm<sup>3</sup> (Figure 14)**

L'AUC pour détecter une hypofibrinogénémie  $<$  ou  $=$  2 g/l et/ou une thrombopénie  $<$  ou  $=$  80 000/mm<sup>3</sup> du MRTGG-K était de 0,98 ( $p < 0,0001$ ) et celle du MA-K de 0,96 ( $p < 0,0001$ ).

Un seuil de MRTGG-K à 5,2 dcs avait une sensibilité de 92%, une spécificité de 98%, une valeur prédictive positive de 96% et une valeur prédictive négative de 97%.

Un seuil de MA-K à 62 mm avait une sensibilité de 92%, une spécificité de 92%, une valeur prédictive positive de 82% et une valeur prédictive négative de 97%.

#### **4 Comparaison des délais d'obtention des différents paramètres du TEG® (Tableau 8)**

Le délai d'obtention était en moyenne plus court pour le MRTGG-K que pour le MA-K (8,3 min +/- 3,3 vs 24,8 min +/- 7,2,  $p < 0.0001$ ).

Le délai d'obtention était en moyenne plus court pour le MRTGG-F que pour le FLEV (3,1 min +/- 3,3 vs 18,4 min +/- 9,7,  $p < 0.0001$ ).

#### **5 Prédiction de la gravité de l'HPP**

L'AUC pour prédire une HPP sévère était de 0,76 pour le FibC ( $p < 0,0001$ ) (Figure 14). Les paramètres TEG® FLEV, MRTGG-F, MA-K et MRTGG-K ne permettaient pas de prédire une HPP sévère de manière significative.

Un seuil de FibC à 3,9 g/l avait une sensibilité de 74%, une spécificité de 73%, une valeur prédictive positive de 89% et une valeur prédictive négative de 50% pour prédire une HPP sévère.

L'AUC pour prédire des pertes sanguines  $\geq 1500$  ml était de 0,70 pour le FibC ( $p = 0,005$ ) (Figure 15). Les paramètres TEG® FLEV, MRTGG-F, MA-K et MRTGG-K ne permettaient pas de prédire des pertes sanguines  $\geq 1500$  ml de manière significative.

Un seuil de FibC à 2,8 g/l avait une sensibilité de 46%, une spécificité de 95%, une valeur prédictive positive de 94% et une valeur prédictive négative de 51% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 1500$  ml.

L'AUC pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml était de 0,81 pour le FibC ( $p < 0,0001$ ), de 0,87 pour le FLEV ( $p < 0,0001$ ), de 0,79 pour le MRTGG-F ( $p < 0,0001$ ), de 0,83 pour le MA-K ( $p < 0,0001$ ) et de 0,87 pour le MRTGG-K ( $p < 0,0001$ ) (Figure 16).

Un seuil de FibC à 2,5 g/l avait une sensibilité de 71%, une spécificité de 92%, une valeur prédictive positive de 77% et une valeur prédictive négative de 90% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml.

Un seuil de FLEV à 2,8 g/l avait une sensibilité de 71%, une spécificité de 87%, une valeur prédictive positive de 67% et une valeur prédictive négative de 90% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml.

Un seuil de MRTGG-F à 3,0 dcs avait une sensibilité de 79%, une spécificité de 69%, une valeur prédictive positive de 48% et une valeur prédictive négative de 90% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml.

Un seuil de MA-K à 66 mm avait une sensibilité de 79%, une spécificité de 82%, une valeur prédictive positive de 61% et une valeur prédictive négative de 91% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml.

Un seuil de MRTGG-K à 7,5 dcs avait une sensibilité de 86%, une spécificité de 87%, une valeur prédictive positive de 71% et une valeur prédictive négative de 94% pour prédire des pertes sanguines  $\geq 3000$  ml.

L'AUC pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures était de 0,78 pour le FibC ( $p < 0,0001$ ), de 0,83 pour le FLEV ( $p < 0,0001$ ), de 0,76 pour le MRTGG-F ( $p < 0,0001$ ), de 0,78 pour le MA-K ( $p < 0,0001$ ) et de 0,84 pour le MRTGG-K ( $p < 0,0001$ ) (Figure 17).

Un seuil de FibC à 2,8 g/l avait une sensibilité de 68%, une spécificité de 85%, une valeur prédictive positive de 68% et une valeur prédictive négative de 85% pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures.

Un seuil de FLEV à 2,8 g/l avait une sensibilité de 68%, une spécificité de 88%, une valeur prédictive positive de 72% et une valeur prédictive négative de 85% pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures.

Un seuil de MRTGG-F à 3,0 dcs avait une sensibilité de 74%, une spécificité de 68%, une valeur prédictive positive de 52% et une valeur prédictive négative de 84% pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures.

Un seuil de MA-K à 66 mm avait une sensibilité de 74%, une spécificité de 78%, une valeur prédictive positive de 61% et une valeur prédictive négative de 86% pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures.

Un seuil de MRTGG-K à 8,7 dcs avait une sensibilité de 84%, une spécificité de 75%, une valeur prédictive positive de 62% et une valeur prédictive négative de 91% pour prédire une transfusion  $\geq 4$  CGR en 24 heures.

L'AUC pour prédire un geste chirurgical était de 0,73 pour le FibC ( $p < 0,0001$ ) et de 0,68 pour le FLEV ( $p = 0,008$ ) (Figure 18). Les autres paramètres TEG<sup>®</sup> ne permettaient pas de prédire un geste chirurgical de manière significative.



Un seuil de FibC à 3,8 g/l avait une sensibilité de 78%, une spécificité de 67%, une valeur prédictive positive de 74% et une valeur prédictive négative de 72% pour prédire une geste chirurgical.

Un seuil de FLEV à 3,8 g/l avait une sensibilité de 63%, une spécificité de 67%, une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 60% pour prédire une geste chirurgical.

## DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail est l'étude de la corrélation entre deux méthodes d'évaluation des coagulopathies dans le cadre des HPP : les tests standards de coagulation et la thrombo-élastographie délocalisée. Cette étude met en évidence :

- L'importance du taux de fibrinogène FibC sur la majorité des paramètres du TEG<sup>®</sup>. Il existe une corrélation modérée à forte entre le taux de FibC et les paramètres du test Kaolin<sup>®</sup> (Angle, MA-K, MRTGG-K) ainsi que ceux du test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> (FLEV et MRTGG-FF).
- Une corrélation plus limitée entre le taux de plaquettes et les paramètres du TEG<sup>®</sup>. Le taux de plaquettes est corrélé aux paramètres MRTGG-K du test Kaolin<sup>®</sup> et FLEV du test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>.
- L'absence de corrélation entre le TP et les différents paramètres du TEG<sup>®</sup>, mais une corrélation modérée entre les paramètres R, K, Angle et MA-K et les valeurs de TCA.
- L'intérêt de deux paramètres pour le diagnostic d'une hypofibrinogénémie et/ou d'une thrombopénie : le MRTGG-K et le MRTGG-FF, en raison de valeurs de sensibilité et spécificité élevées, ainsi que de délais d'obtention rapides.
- L'intérêt du TEG<sup>®</sup> pour la prédiction des HPP les plus sévères en terme de volume de saignement.

Dans notre travail, tous les paramètres du TEG<sup>®</sup>, sauf le R et le K, sont associés au taux de fibrinogène FibC, et seuls le MRTGG-K et le FLEV sont associés au taux de plaquettes. Le TP n'est associé à aucun paramètre TEG<sup>®</sup> et le TCA est associé à tous les paramètres du test Kaolin<sup>®</sup> sauf le MRTGG-K et à aucun paramètre du test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup>. Ainsi, au sein d'une population de patientes présentant une HPP, les paramètres TEG<sup>®</sup> sont des indices composites reflétant les interactions complexes entre tous les composants cellulaires et protéiques aboutissant à la formation d'un caillot stable.

Les premières études sur la corrélation entre les paramètres TEG<sup>®</sup> et les tests de coagulation ont été réalisées dans les années 1980 au cours de transplantations hépatiques. Les auteurs retrouvent une corrélation modérée entre le MA-K et le taux de fibrinogène, et faible entre le MA-K et les plaquettes, ainsi qu'une corrélation faible entre le R et le TCA en pré-opératoire (118). Dans le contexte de l'hémorragie post-traumatique, plusieurs études

ont étudié la corrélation entre les paramètres TEG<sup>®</sup> et les tests standard de coagulation (119). Parmi ces études, Schreiber et al. rapportent une corrélation entre R et le TP, et entre MA-K et le taux de plaquettes (120). Plotkin et al. trouvent une corrélation similaire entre le MA-K et les plaquettes (121). Dans une population de patients traumatisés sans saignement actif, Park et al ne retrouvent pas de corrélation entre l'angle ou MA-K et le TP ni le TCA (122). Dans des HPP de plus de 2000 ml, Karlsson et al. montrent des corrélations faibles à modérées entre R et TCA, entre K et taux de plaquettes, entre angle et taux de plaquettes, TP et fibrinogène, et entre MA-K et taux de plaquettes, de fibrinogène et TP. La corrélation la plus forte retrouvée était entre le MA-K et le fibrinogène (123).

Ainsi, toutes ces études, dans des situations variées, mettent en évidence l'influence conjointe du taux de plaquettes et de fibrinogène sur la fermeté du caillot, mesurée par le MA du test Kaolin<sup>®</sup>. Notre étude retrouve une forte corrélation entre le MA-K et le taux de fibrinogène FibC, mais une corrélation plus limitée avec le taux de plaquettes, qui disparaît lors de l'analyse linéaire multiple. Ce résultat suggérerait que le MA-K ne serait influencé que par le taux de fibrinogène et le TCA. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. La majorité des études ayant analysé la relation entre le taux de plaquettes et le MA-K ont inclus des patients ayant un grand intervalle de taux de plaquettes, en particulier des thrombopénies profondes à moins de 50.000/mm<sup>3</sup>. Les relations retrouvées sont de type curvilinéaires avec un point d'inflexion situé entre 50.000 et 100.000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (121,124). Au-dessus de ce seuil, il semble exister une faible corrélation entre ces deux paramètres. De même, les études *in vitro* retrouvent une diminution de la fermeté du caillot pour des taux de plaquettes inférieurs à 50.000/mm<sup>3</sup> (125). Dans notre étude, les taux de plaquettes sont très majoritairement supérieurs à 50.000/mm<sup>3</sup>, à des niveaux modifiant probablement peu le MA-K. Le faible effectif de notre étude a pu également contribuer à l'absence de significativité d'une faible corrélation. Par ailleurs, le MA-K explore non seulement le taux de plaquettes, mais également leur fonctionnalité. La grossesse normale bien que marquée par une relative thrombopénie, est associée à un renforcement des fonctions plaquettaires (126). Ainsi, les thrombopénies observées dans notre population de patientes ont pu être compensées sur le plan fonctionnel par une augmentation de réactivité plaquettaire induite par la grossesse ou par l'activation de la coagulation secondaire à l'HPP. Finalement, les études *in vitro* sur l'interaction entre les taux de fibrinogène et de plaquettes suggèrent qu'en cas de thrombopénie à moins de 100.000/mm<sup>3</sup>, des concentrations subnormales de fibrinogène peuvent normaliser la fermeté du caillot (63). Dans notre étude en situation réelle, du fait d'une prise en charge active, les taux de fibrinogène sont majoritairement restés subnormaux, permettant probablement le maintien d'une certaine fermeté de caillot malgré une thrombopénie. Ainsi, bien que la fermeté du caillot dépende du

taux de plaquettes, de nombreux autres facteurs peuvent l'influencer, compenser et normaliser la coagulation face à un défaut quantitatif de plaquettes.

Dans notre étude, le paramètre MRTGG du test Kaolin<sup>®</sup> est corrélé au taux de plaquettes et de fibrinogène. Le MRTGG-K correspond à la vitesse maximale de génération du thrombus, dérivée première de la courbe du paramètre G (résistance du module de cisaillement élastique). Cette courbe (Velocity curve) correspond à une donnée cinétique de la formation du thrombus. Les paramètres calculés à partir de cette courbe sont corrélés à la génération de thrombine mesurée par la formation du complexe thrombine-antithrombine (127). Le MRTGG-K correspond à la phase de propagation de la génération de thrombine ainsi qu'à la phase initiale de la fibrino-formation (128). Ce processus est très dépendant du taux des différents facteurs ainsi que de leur interaction à la surface des plaquettes activées. Ainsi, le paramètre MRTGG-K pourrait être plus influencé par le taux de plaquettes, que le paramètre MA-K représentant la force du caillot (rétraction du caillot par les plaquettes).

Le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> a été conçu pour étudier la formation d'un thrombus sans la participation des plaquettes. Pour ce faire, un inhibiteur d'agrégation plaquettaire est associé à l'activateur de la coagulation. La fermeté du caillot mesurée est corrélée au taux de fibrinogène (selon les données constructeur) et permet ainsi d'estimer le paramètre FLEV. Notre étude montre qu'il existe une corrélation entre le taux de fibrinogène mesuré par la méthode de Clauss FibC et le FLEV. Cette bonne corrélation a été mise en évidence chez la femme enceinte présentant ou non une hémorragie, et avec plusieurs techniques de thrombo-élastographie (20,129). Theusinger et al. ont étudié, au cours d'hémorragie per-opératoire, la corrélation entre les paramètres du FIBTEM (analyse de visco-élasticité du caillot ROTEM réalisée sur sang total avec adjonction d'un inhibiteur de l'activation plaquettaire, la cytochalasine D) et a montré que le MCF (fermeté du caillot) était fortement associé au taux de fibrinogène (130).

Dans notre étude, l'analyse de Bland et Altman retrouve un biais faible entre les taux de fibrinogène mesurés par méthode de Clauss et FLEV, cependant les limites d'agrément sont relativement larges. De plus, le FLEV tend à sous-estimer la valeur de fibrinogène pour les valeurs faibles et à les surestimer pour les valeurs les plus élevées. Cet effet pourrait s'expliquer par l'influence du taux de plaquettes sur les valeurs de FLEV. En effet, l'analyse linéaire multiple retrouve que le FLEV est non seulement influencé par le taux de fibrinogène, mais également par le taux de plaquettes. Dans notre étude ont été incluses des patientes présentant une hémorragie avec pour certaines une coagulopathie de consommation associant une hypofibrinogénémie et une thrombopénie. Les patientes présentant une hypofibrinogénémie ont des taux de plaquettes plus faibles que celle présentant un taux de fibrinogène normal. Ainsi la sous-estimation du fibrinogène par le

FLEV peut être le reflet d'une thrombopénie et la sur-estimation le reflet d'un taux de plaquettes normal ou d'une activation plaquettaire. Dans une étude incluant des patients présentant un saignement per-opératoire ou post-traumatique, Agren et al. retrouvent également une surestimation des taux de fibrinogène par le FLEV, pour les valeurs élevées (131). Bien que le lien avec le taux de plaquettes n'ait pas été exploré dans cette étude, les résultats sont superposables avec notre étude.

Il peut sembler étonnant de trouver une influence du taux de plaquettes sur le FLEV alors que celui-ci a été mesuré en présence d'un inhibiteur plaquettaire. L'efficacité de ces inhibiteurs plaquettaires a été remise en question par quelques études. Les tests de visco-élasticité mesurent la fermeté du caillot et indirectement évaluent le « Fibrinogène Fonctionnel » en présence d'inhibiteurs plaquettaires. Plusieurs inhibiteurs plaquettaires de mécanismes d'action différents peuvent être utilisés. La cytochalasin D inhibe les plaquettes en empêchant la réorganisation du cytosquelette plaquettaire alors que l'abciximab (utilisé dans le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> du TEG<sup>®</sup>) inhibe les récepteurs GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes, les empêchant de se lier à la fibrine et au fibrinogène. Solomon et al retrouvent des valeurs de FLEV plus faibles lorsque l'abciximab était remplacée par la cytochalasin D (132). Schlimp et al détectent une activité plaquettaire résiduelle avec ces deux inhibiteurs plaquettaires et a montré que l'abciximab était moins efficace que la cytochalasin D pour inhiber la composante plaquettaire de la force du caillot (133). Une combinaison de ces deux inhibiteurs plaquettaires a été proposée par Lang et al et a montré sa supériorité pour inhiber l'effet des plaquettes (134) chez des patients sains, des patients de réanimation et des patients ayant une chirurgie majeure. De plus, chez la femme enceinte, l'expression plaquettaire des récepteurs GPIIb/IIIa est diminuée au troisième trimestre (135). L'efficacité de l'abciximab pourrait donc être diminuée par rapport aux autres populations et la surestimation du fibrinogène par le FLEV pourrait être augmentée dans cette population spécifique.

Finalement, la corrélation entre les paramètres TEG<sup>®</sup> et les tests standard de coagulation peut être modifiée par les traitements utilisés au cours de la prise en charge de l'HPP. Tout d'abord, Harr et al montrent que l'utilisation de concentrés de fibrinogène augmente *in vitro* le MA-K et le FLEV chez des patients traumatisés (136). En chirurgie cardiaque, Solomon et al mettent en évidence une diminution de la corrélation entre des mesures de laboratoires du fibrinogène et la mesure du fibrinogène fonctionnel par le ROTEM après les concentrés de fibrinogène (137). Les solutés de remplissage ont également un effet sur la coagulation. Les cristalloïdes ont un impact sur les paramètres TEG<sup>®</sup> et ROTEM par hémodilution (138) et les colloïdes ont un effet propre sur l'hémostase. Butwick et al. montrent une augmentation significative des paramètres TEG<sup>®</sup> R et K après

500 ml de Voluven® chez la femme enceinte avant une césarienne programmée (140). Une dilution de 50% avec des HEA ou des gélatines diminue de 50% les valeurs du FLEV *in vitro* (132). A l'inverse, la mesure du fibrinogène par la méthode de Clauss (FibC) est surestimée lorsque des HEA sont utilisés (139). La corrélation entre FibC et FLEV doit donc être étudiée en prenant compte de l'utilisation ou non de colloïdes. Enfin, deux études en chirurgie cardiaque mettent en évidence une corrélation plus forte entre les paramètres ROTEM et les tests standard de coagulation lorsque l'hématocrite est bas (<25%) (141,142).

Cette étude souligne l'intérêt des paramètres issus des courbes de vélocité (MRTGG-K et MRTGG-FF) qui sont obtenus précocement, en moins de 10 minutes et pourraient remplacer d'autres mesures précoces utilisées jusqu'ici. En transplantation hépatique, c'est la mesure de l'amplitude du caillot à 5 minutes avec le ROTEM qui permet de détecter une thrombopénie et une hypofibrinogénémie (124). Dans notre étude, les paramètres MRTGG ont le deuxième avantage d'avoir une interprétation simple : le MRTGG-K est corrélé uniquement aux taux de plaquettes et fibrinogène, et le MRTGG-FF au taux de Fibrinogène. Plusieurs équipes commencent à étudier ces paramètres précoces. Le paramètre MRTGG permettrait une estimation précoce de la propagation du caillot d'après la revue de Ellis et al regroupant 859 analyses TEG® (143) et permettrait de prédire la survie chez des patients polytraumatisés (104).

Pour conclure ce chapitre, bien qu'il existe globalement des corrélations correctes entre les tests standard de coagulation et les paramètres dérivés de la thrombo-élastographie, ces deux techniques ne mesurent pas exactement les mêmes paramètres. Les techniques thrombo-élastographiques permettent l'exploration de la coagulation sur sang total avec toutes ces composantes cellulaires (hématies, plaquettes...) et protéiques dans des conditions peu standardisées mais plus proche de la physiologie du patients. Les techniques de mesure de la coagulation habituelles utilisent des mesures sur du plasma centrifugé (absence de composants cellulaires) dans des conditions expérimentales très standardisées (avec excès de certains substrats). Ainsi, ces 2 techniques ne devraient pas s'opposer mais rester complémentaires, explorant des aspects différents de la coagulation.

La détection précoce de la coagulopathie est déterminante pour optimiser la prise charge thérapeutique. Les dispositifs d'hémostase délocalisée tels que l'INRatio chez les patients traumatisés et le CoaguChek pendant les hémorragies chirurgicales ont montré leur efficacité pour détecter des troubles de la coagulation en quelques minutes, bien plus

rapidement que les tests de laboratoire dont les résultats étaient obtenus en plus d'une heure (76,77).

Dans notre travail, les délais d'obtention des paramètres TEG<sup>®</sup> étaient inférieurs à 10 minutes pour les paramètres MTRGG et de 20 minutes pour les paramètres MA-K et FLEV. Une stratégie diagnostique en deux étapes peut être élaborée dans l'HPP à partir de nos résultats :

- Le MRTGG-F n'est corrélé qu'au taux de FibC. Un MRTGG-F inférieur à 1,5 dcs est associé à une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l (Se 85%, Sp 90%)
- Le MRTGG-K est corrélé aux taux de FibC et de plaquettes. Un MRTGG-K inférieur à 5,2 dcs est associé à une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l et/ou une thrombopénie  $\leq 80$  000/mm<sup>3</sup> (Se 92%, Sp 98%).

L'avantage de cette stratégie diagnostique est la rapidité de l'orientation du diagnostic. En moins de 10 minutes, il est possible de détecter une hypofibrinogénémie ou une thrombopénie.

L'hypofibrinogénémie est le trouble de l'hémostase qui survient le plus précocement par-rapport aux autres troubles de l'hémostase dans un contexte d'hémorragie aiguë : le fibrinogène s'abaisse en premier précédant la diminution des facteurs de la coagulation et des plaquettes (144). Elle est associée à la gravité du syndrome hémorragique dans différents contextes. Chez le polytraumatisé, les troubles de la coagulation sont liés à la sévérité des lésions et corrélés à la mortalité (26,145,146). En obstétrique, le taux de fibrinogène est le seul paramètre indépendant prédictif d'HPP sévère. Un taux de fibrinogène  $> 4$  g/l a une VPN de 79% de prédire une HPP sévère et un taux  $< 2$  g/l a une VPP de 100% pour la prédiction d'une HPP (89).

Dans les situations d'hémorragies actives comme l'HPP, la précocité de la prise en charge et de la mise en route des différentes stratégies thérapeutiques (médicales, réanimatoires et chirurgicale) conditionne leur efficacité et donc le pronostic pour les patients. Ainsi, le risque d'échec du sulprostone est 8 fois plus grand si le délai entre le diagnostic d'atonie utérine et l'administration du sulprostone est supérieur à 30 minutes (147). La correction précoce de la coagulopathie aiguë est un déterminant pronostique majeur dans l'HPP comme chez le patient traumatisé grave. La correction d'une hypofibrinogénémie acquise est suggérée par de nombreuses études. Les concentrés de fibrinogène ont plusieurs avantages comparés aux PFC pour le traitement de la coagulopathie post-hémorragique : les PFC ne permettent pas de corriger le TP dans la majorité des cas (148), et sont par ailleurs associés à des apports excessifs de volume et à des complications telles que des TRALI, de SDRA, de SDMV (68,149). Par ailleurs, leur délai de préparation est de 30 minutes alors que les concentrés de fibrinogène peuvent être

préparés en extemporané au lit du patient. Enfin, l'étude de l'efficacité en fonction du volume et du coût est en faveur des concentrés de fibrinogène.

Une gestion de la coagulopathie, basée sur les tests de coagulation délocalisés, pour l'administration de traitements adaptés a été proposée par plusieurs équipes (150). Les tests de visco-élasticité trouvent toute leur place dans cette stratégie diagnostique et thérapeutique des syndromes hémorragiques compliqués de coagulopathie acquise (144). Wikkelse et al ont utilisé récemment le test Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup> du TEG<sup>®</sup> pour déterminer si un traitement précoce par concentrés de fibrinogène dans les HPP sévères permet de diminuer les transfusions de PSL (151).

Contrairement aux tests standard de coagulation, le TEG<sup>®</sup> ne permet de prédire que les HPP les plus sévères en terme de volume de saignement (22,89). En effet, les troubles de coagulation ne surviennent que pour les volumes d'hémorragie importants. Ces résultats confirment les études antérieures montrant que le TP et le TCA ne sont pas utiles pour prédire l'évolution de l'HPP. Plus récemment, l'étude de Karlsson et al montre que les tests de laboratoires standard peuvent rester normaux jusqu'à des volumes importants de saignement et que les troubles de la coagulation n'apparaissent sur la biologie standard qu'après un saignement  $\geq 2000$  ml (117). Nos résultats confirment ceux de Karlsson et al, en retrouvant une coagulopathie détectée sur les paramètres du TEG<sup>®</sup> pour des hémorragies graves de volume calculé supérieur à 3000 ml. La différence entre les valeurs seuils retrouvée pourrait s'expliquer par la différence méthodologique dans le calcul des pertes : mesurée dans l'étude de Karlsson et calculée dans notre travail.

Dans notre centre, l'utilisation des sacs de recueils après la délivrance pour quantifier les pertes sanguines n'était pas systématique pendant la période de l'étude. L'estimation des pertes sanguines et le diagnostic initial de l'HPP étaient réalisés par l'équipe obstétricale et anesthésique. L'appréciation visuelle sous-estime de 30 à 75% l'importance des pertes réelles (152). L'utilisation devenue courante de sacs de recueil gradués permet de limiter cette sous estimation, sans l'annuler (153). C'est pourquoi nous avons choisi d'estimer les pertes sanguines rétrospectivement en se basant sur le delta d'hématocrite rapporté à la masse sanguine. Cette méthode a été validée pour les accouchements par voie basse et par césarienne en utilisant l'hématocrite à H24 (154).



Il s'agit d'une étude rétrospective et non interventionnelle. Les données thrombo-élastographiques ont été recueillies au cours de la prise en charge d'HPP, au moment où une évaluation de l'hémostase était nécessaire. Les résultats obtenus font donc intervenir tous les éléments influençant la coagulation sanguine à un moment donné : taux de plaquettes, de facteurs de la coagulation mais également hémodilution par les cristalloïdes ou les CGR, utilisation de colloïdes, administration de concentrés de fibrinogène. Dans cette étude, nous n'avons analysé que les corrélations avec les tests standards de coagulation. L'influence des thérapeutiques sur les tests thrombo-élastographiques devrait être étudiée au travers d'études randomisées.

Dans une première approche des corrélations entre les tests standards de coagulation et les données thrombo-élastographiques, nous nous sommes principalement intéressés à la prédiction des hypofibrinogémies et thrombopénies. Cependant les troubles de coagulation observés au cours des hémorragies du post-partum comprennent également les déficits en facteurs de coagulation et les fibrinolyse. Ces deux composantes n'ont pas été analysées dans ce travail en raison d'une faible incidence dans notre population. Une évaluation avec plus de patientes devrait permettre une analyse de ces deux troubles de coagulation.

Les tests standard de coagulation du fait de leur délai d'obtention ne permettent pas d'orienter précocément le diagnostic vers une cause médicale (coagulopathie) ou chirurgicale de l'HPP, et donc ne peuvent pas guider la prise en charge. Essell et al montrent que le TEG<sup>®</sup> est capable de détecter un saignement d'origine chirurgicale avec une spécificité de 90 % et une VPN 92,3% (157). Le TEG<sup>®</sup> pourrait donc aider à décider entre :

- la poursuite d'un traitement chirurgical, ou
- administrer une thérapie médicamenteuse appropriée

Le développement d'un algorithme transfusionnel guidé par le TEG<sup>®</sup> est un des objectifs de l'utilisation du TEG<sup>®</sup>. De tels algorithmes sont actuellement utilisés dans certains centres dans le cadre de la chirurgie cardiaque ou de la transplantation hépatique. Shore-Lesserson et al rapportent une réduction de l'utilisation de produits sanguins en chirurgie cardiaque lorsqu'ils utilisaient un algorithme transfusionnel basé sur le TEG<sup>®</sup> (158). En obstétrique, Bolton et al ont étudié 66 patientes avec une HPP supérieure à 1500 ml de pertes sanguines traitées suivant un algorithme guidé par le ROTEM. Ils trouvent que le ROTEM a une excellent sensibilité et spécificité pour identifier les troubles de la coagulation, une bonne sensibilité et excellente spécificité pour prédire la transfusion de PFC et ont identifié deux cas d'hyperfibrinolyse qui n'auraient pas été détecté sinon. Cependant, la

sensibilité pour identifier le besoin de transfusion plaquettaire était faible (159). Une seule étude rapporte l'utilisation d'un algorithme transfusionnel guidé par le TEG® en obstétrique, mais la justification des seuils choisis dans cet algorithme est faible et repose sur un avis d'experts (160). Il est important que soient réalisées des études prospectives pour valider un arbre décisionnel guidé par le TEG® spécifique à l'HPP montrant les indications de transfusions et de produits pro-coagulants intégrant les PFC, les concentrés de fibrinogène, les CUP.

## CONCLUSION

L'hémorragie du post-partum (HPP) est la première cause de mortalité et de morbidité maternelle. Elle peut se compliquer d'une coagulopathie dont l'existence signe la sévérité. Les tests de coagulation standard actuels sont obtenus avec un délai d'une heure incompatible avec une stratégie de traitement de la coagulopathie en urgence. Le thrombo-élastographe (TEG<sup>®</sup>) est un dispositif de monitoring délocalisé de l'hémostase étudiant la force visco-élastique du caillot qui donne une information en temps réel de la coagulation. Ce monitoring pourrait être intéressant pour un diagnostic précoce de troubles de la coagulation et la correction de la coagulopathie au cours des HPP.

L'objectif principal de ce travail était l'étude de la corrélation entre deux méthodes d'évaluation des coagulopathies dans le cadre des HPP : les tests standards de coagulation et la thrombo-élastographie délocalisée. Les résultats principaux sont la mise en évidence d'une corrélation significative entre le taux plasmatique de fibrinogène mesurée au laboratoire (FibC) et les paramètres du TEG<sup>®</sup> FLEV et MRTGG-F d'une part, et entre le taux de plaquettes et le paramètre MRTGG-K d'autre part.

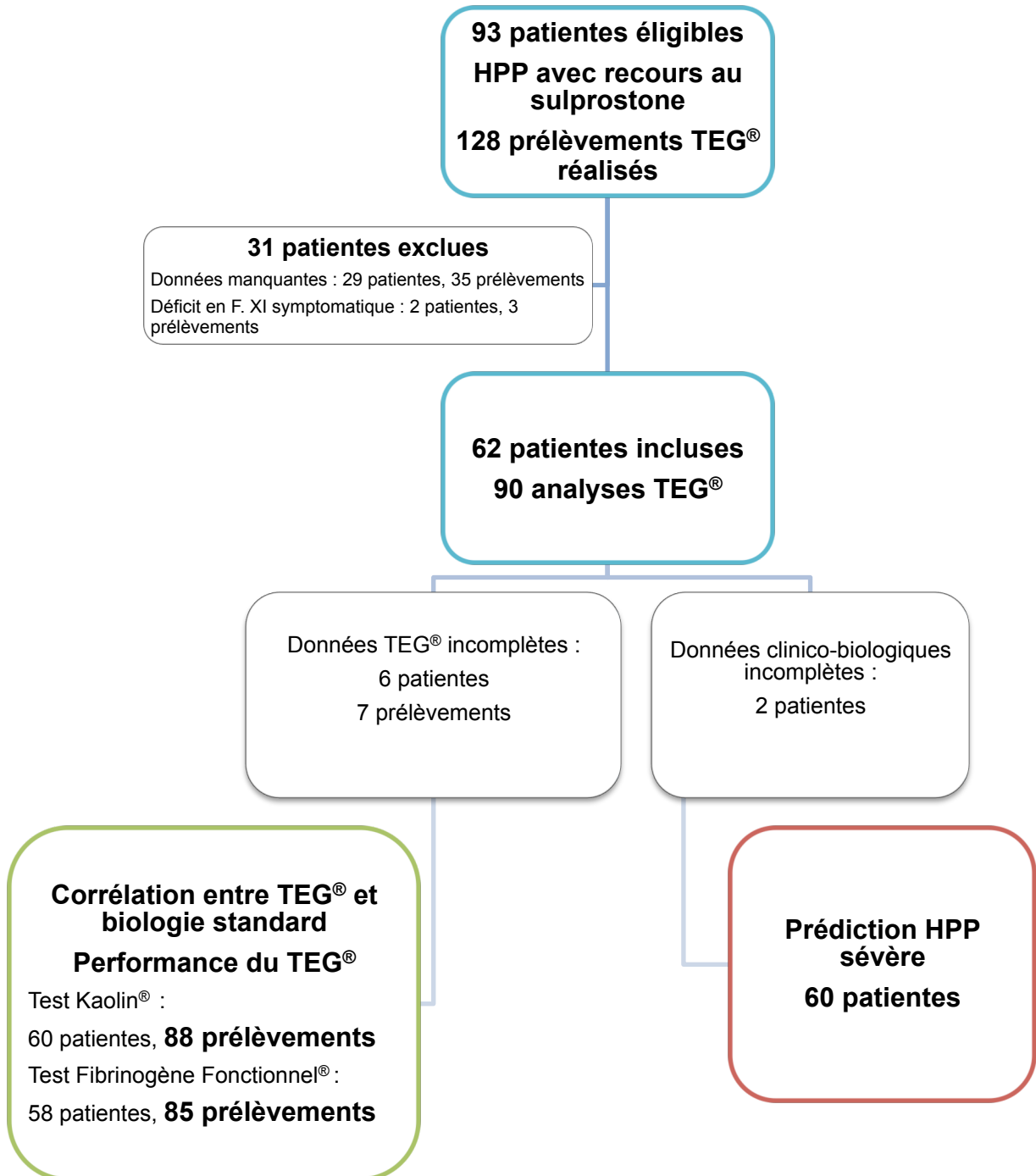
Un MRTGG-F <1,5 dcs est prédictif d'une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 90%. Un MRTGG-K <5,2 dcs est prédictif d'une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l et/ou une thrombopénie  $\leq 80\ 000/\text{mm}^3$  avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 98%. Ces paramètres ont l'avantage d'être obtenus en moins de 10 minutes.

Par ailleurs, ces mêmes paramètres du TEG<sup>®</sup> permettent de prédire les HPP sévères en terme de pertes sanguines. Un MRTGG-F <3 dcs est prédictif de pertes sanguines  $\geq 3000$  ml avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 69% et une transfusion  $\geq 4\text{CGR}$  avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 68%.

Notre travail montre l'intérêt de l'utilisation du TEG<sup>®</sup> dans la prise en charge des HPP. Les données issues du TEG<sup>®</sup> pourraient contribuer au diagnostic précoce des coagulopathies ainsi qu'à leur traitement. Les données thrombo-élastographiques permettraient d'établir une stratégie d'administration adaptée de produits procoagulants et de produits sanguins labiles. Ces résultats nécessitent être validés par des études prospectives.

## TABLE DES RESULTATS

FIGURE 11 : DIAGRAMME DE FLUX



**TABLEAU 1 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES**

<b>Données cliniques</b>	<b>N = 62 patientes</b>
<b>Age (années), moyenne +/- SD</b>	<b>34 +/- 5</b>
Poids avant grossesse (kg), moyenne +/- SD	62 +/- 11
Poids en fin de grossesse (kg), moyenne +/- SD	77 +/- 13
Taille (cm), moyenne +/- SD	165 +/- 7
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne +/- SD	23 +/- 4
<b>Evolution de la grossesse</b>	<b>N = 62 patientes</b>
<b>Grossesse normale, n (%)</b>	<b>36 (58%)</b>
<b>Pré-éclampsie, n (%)</b>	<b>14 (23%)</b>
<b>HELLP syndrome, n (%)</b>	<b>8 (13%)</b>
<b>Hématome rétro-placentaire, n (%)</b>	<b>4 (6%)</b>
Grossesse multiple, n (%)	8 (13%)
<b>Terme (SA), médiane et interquartiles</b>	<b>39 [37-40]</b>
Césarienne, n (%)	35 (56%)
<b>Dernier bilan biologique dans le mois avant l'accouchement</b>	<b>N = 62 patientes</b>
<b>Hémoglobine (g/dl), moyenne +/- SD</b>	<b>11,9 +/- 1,0</b>
<b>Hématocrite (%), moyenne +/- SD</b>	<b>35,0 +/- 2,7</b>

**TABLEAU 2 : DESCRIPTION DES HEMORRAGIES DU POST-PARTUM ET DE LEUR PRISE EN CHARGE**

<b>Délais entre :</b>	<b>N = 62 patientes</b>
- <b>L'accouchement et le diagnostic d'HPP (min), moyenne +/- SD</b>	<b>65 +/- 155</b>
- Le diagnostic d'HPP et le sulprostone (min), moyenne +/- SD	19 +/- 41
<b>Mécanisme</b>	<b>N = 62 patientes</b>
<b>Atonie utérine, n (%)</b>	<b>54 (87%)</b>
Plaie de la filière génitale, n (%)	8 (13%)
Rétention placentaire, n (%)	2 (3%)
Mécanismes multiples, n (%)	7 (11%)
<b>Traitement chirurgical</b>	<b>N = 62 patientes</b>
<b>Geste chirurgical, n (%)</b>	<b>34 (55%)</b>
	<b>N = 34 patientes</b>
=> Ligatures vasculaires, n (%)	24 (71%)
=> B-Lynch, n (%)	19 (56%)
=> Ballon de Bakri, n (%)	13 (38%)
=> Hystérectomie d'hémostase, n (%)	2 (6%)
=> Gestes chirurgicaux multiples, n (%)	19 (56%)
<b>Traitement médical sur les 24 premières heures</b>	<b>N = 62 patientes</b>
Patientes transfusées en CGR, n (%)	34 (56%)
Patientes transfusées de $\geq 4$ CGR, n (%)	21 (34%)
Patientes transfusées en PFC, n (%)	29 (48%)
Patientes transfusées en CUP, n (%)	10 (16%)
Patientes ayant reçu du fibrinogène, n (%)	20 (33%)
Patientes ayant reçu de l'acide tranexamique, n (%)	56 (93%)
Patientes ayant reçu du facteur VII activé, n (%)	2 (3%)
Patientes ayant reçu des colloïdes, n (%)	32 (53%)
<b>Parmi les patientes ayant reçu :</b>	
Des CGR	N = 34 patientes
=> nombre de CGR, médiane et interquartiles	4 [3-8]
Des PFC	N = 29 patientes
=> nombre de PFC, médiane et interquartiles	3 [2-6]
Des CUP	N = 10 patientes
=> nombre de CUP, médiane et interquartiles (UI)	8 [7-8]
Du fibrinogène	N = 20 patientes
=> quantité de fibrinogène, médiane et interquartiles (g)	5,3 [4,1-9,0]
De l'acide tranexamique	N = 56 patientes
=> quantité d'acide tranexamique, médiane et interquartiles (g)	3 [3-4]
Des colloïdes	N = 32 patientes
=> quantité de colloïdes, moyenne +/-SD (ml)	760 +/- 370
Des cristalloïdes	N = 62 patientes
=> quantité de cristalloïdes, moyenne +/- SD (ml)	2590 +/- 1090

<b>Estimation des pertes sanguines des premières 24 heures</b>	<b>N = 56 patientes</b>
<b>Moyenne +/- SD (ml)</b>	<b>2600 +/- 2100</b>
<b>Pertes sanguines &lt; 1500 ml, n (%)</b>	<b>20 (36%)</b>
<b>Pertes sanguines ≥ 1500 ml, n (%)</b>	<b>36 (64%)</b>
<b>Pertes sanguines ≥ 3000 ml, n (%)</b>	<b>16 (29%)</b>
<b>HPP sévères</b> définies par	
- Pertes sanguines ≥ 1500 ml en 24h ou	
- Transfusion de ≥ 4CGR en 24h ou	
- Geste chirurgical	<b>N = 60 patientes</b>
<b>Patientes avec HPP sévère</b>	<b>45 (75%)</b>

**TABEAU 3 : DONNEES BIOLOGIQUES**

<b>Prélèvements pendant les premières 24 h</b>	<b>N = 90 prélèvements</b>
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> ), moyenne +/- SD	144 000 +/- 62 000
Fibrinogène (FibC) (g/l), moyenne +/- SD	3,1 +/- 1,2
TCA, moyenne +/- SD	1,3 +/- 0,9
TP (%), moyenne +/- SD	78 +/- 22
<b>Nombre de prélèvements n (%) montrant une coagulopathie</b> définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquettes <math>\leq</math> 80 000/mm<sup>3</sup> ou</li> <li>- Fibrinogène <math>\leq</math> 2g/l ou</li> <li>- TCA &gt; 1,5 ou</li> <li>- TP &lt; 50%</li> </ul>	<b>29 (32,2%)</b>
<b>Parmi les prélèvements montrant une coagulopathie :</b>	<b>N = 29 prélèvements</b>
=> Thrombopénie $\leq$ 80 000/mm <sup>3</sup> isolée, n (%)	6 (20,7%)
=> Hypofibrinogénémie $\leq$ 2g/l isolée, n (%)	5 (17,2%)
=> TCA > 1,5 isolé, n (%)	3 (10,3%)
=> TP < 50% isolé, n (%)	1 (3,4%)
=> Trouble mixte, n (%)	14 (48,3%)



**TABLEAU 4 : DONNEES THROMBO-ELASTOGRAPHIQUES**

Moyennes +/- SD	
<b>Tests Kaolin<sup>®</sup></b>	
<b>N = 88 prélèvements</b>	
R (min)	9,1 +/- 16,7
K (min)	6,0 +/- 18,4
Angle (degrés)	60,6 +/- 15,7
MA-K (mm)	62,9 +/- 16,3
MRTGG-K (dcs)	8,4 +/- 4,3
LY30 (%)	1,5 +/- 4,0
<b>Tests Fibrinogène Fonctionnel<sup>®</sup></b>	
<b>N = 85 prélèvements</b>	
FLEV (g/l)	3,4 +/- 1,7
MRTGG-F (dcs)	3,6 +/- 2,5

<b>Produits administrés avant les tests TEG<sup>®</sup></b>	<b>N = 88 prélèvements</b>
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de CGR, n (%)	33 (37,5%)
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de PFC, n (%)	29 (33,0%)
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de CUP, n (%)	9 (10,2%)
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de fibrinogène, n (%)	30 (34,1%)
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de facteur VII activé, n (%)	3 (3,4%)
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration de colloïdes, n (%)	48 (54,5%)
	<b>N = 86 prélèvements</b>
TEG <sup>®</sup> réalisés après l'administration d'acide tranexamique, n (%),	54 (62,8%)
<b>Parmi les tests TEG<sup>®</sup> précédés :</b>	
De CGR	N = 33 prélèvements
=> nombre de CGR, médiane et interquartiles	4 [3-8]
De PFC	N = 29 prélèvements
=> nombre de PFC, médiane et interquartiles	4 [2-6]
De CUP	N = 9 prélèvements
=> nombre de CUP, médiane et interquartiles (UI)	6 [1-8]
De fibrinogène	N = 30 prélèvements
=> quantité de fibrinogène, médiane et interquartiles (g)	4,5 [3-7,5]
D'acide tranexamique	N = 54 prélèvements
=> quantité d'acide tranexamique, médiane et interquartiles (g)	2 [1-2,5]
De facteur VII activé	N = 3 prélèvements
=> quantité de facteur VII activé, médiane et interquartiles (mg)	5 [5-5]
De colloïdes	N = 48 prélèvements
=> quantité de colloïdes, moyenne +/-SD (ml)	770 +/- 420
De cristalloïdes	N = 88 prélèvements
=> quantité de cristalloïdes, moyenne +/- SD (ml)	1880 +/- 950

<b>Délai avant réalisation du 1<sup>er</sup> test TEG<sup>®</sup></b>	<b>N = 62 patientes</b> Médiane et interquartiles
<b>Délai entre le diagnostic d'HPP et le 1<sup>er</sup> TEG<sup>®</sup></b>	<b>78 [31-122]</b>
Délai entre le début du sulprostone et le 1 <sup>er</sup> TEG <sup>®</sup>	42 [16-105]

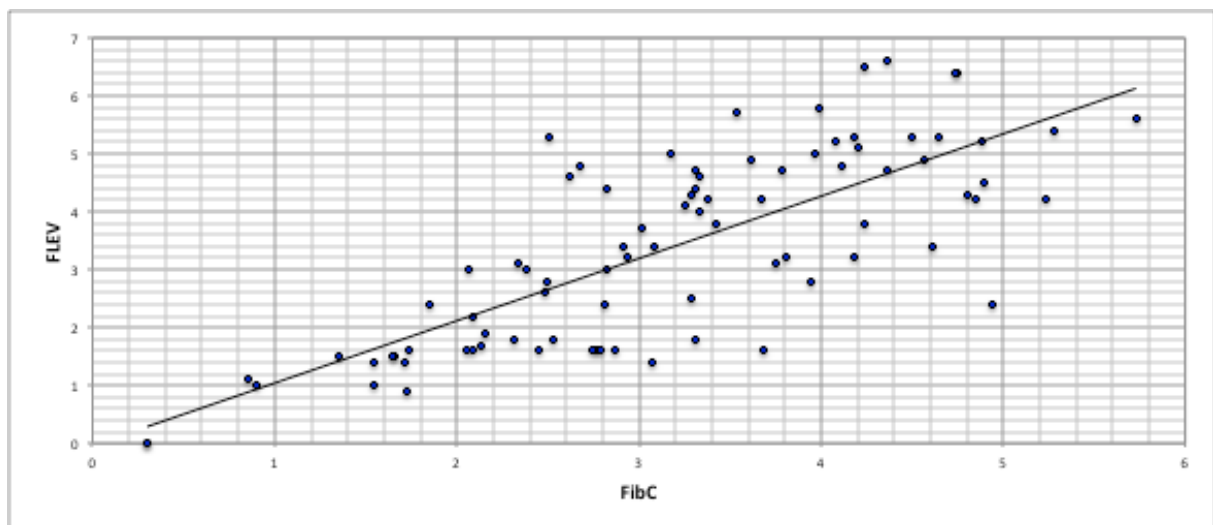
<b>Nombre de tests TEG<sup>®</sup> par patiente</b>	<b>N = 62 patientes</b>
Un test TEG <sup>®</sup>	45 (73%)
Deux tests TEG <sup>®</sup>	10 (16%)
Trois tests TEG <sup>®</sup>	4 (6%)
Quatre tests TEG <sup>®</sup>	2 (3%)
Cinq tests TEG <sup>®</sup>	1 (2%)

**TABLEAU 5 : MATRICE DE CORRELATION DE SPEARMAN ENTRE LES DONNEES DU TEG® ET LES DONNEES DU LABORATOIRE STANDARD**

	<b>FibC</b>	<b>p</b>	<b>Plaquettes</b>	<b>p</b>	<b>TP</b>	<b>p</b>	<b>TCA</b>	<b>p</b>	<b>Hb</b>	<b>p</b>
<b>R</b>	-0,137	0,203	-0,134	0,214	-0,147	0,171	0,145	0,178	-0,030	0,784
<b>K</b>	<b>-0,584</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,558</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,427</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,520</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	-0,050	0,641
<b>Angle</b>	<b>0,630</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,580</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,462</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,554</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,083	0,440
<b>MA-K</b>	<b>0,768</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,543</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,549</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,652</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,096	0,374
<b>MRTGG-K</b>	<b>0,749</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,635</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,547</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,628</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,108	0,316
<b>LY 30</b>	0,067	0,545	0,183	0,096	0,095	0,390	0,040	0,716	0,283	0,009
<b>FLEV</b>	<b>0,766</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,513</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,596</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,603</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,175	0,109
<b>MRTGG-F</b>	<b>0,643</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,385</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,533</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,457</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,173	0,113

Les valeurs en gras atteignent le seuil de significativité  $p < 0.006$ .  
 Les valeurs en rouge sont supérieures à 0,70 en valeur absolue.  
 Les valeurs en vert sont comprises entre 0,50 et 0,70 en valeur absolue.

**FIGURE 12 : GRAPHIQUE DE CORRELATION ENTRE LES MESURES DE FLEV ET DE FIBC (SPEARMAN)**



**R = 0,766 et p < 0,0001**

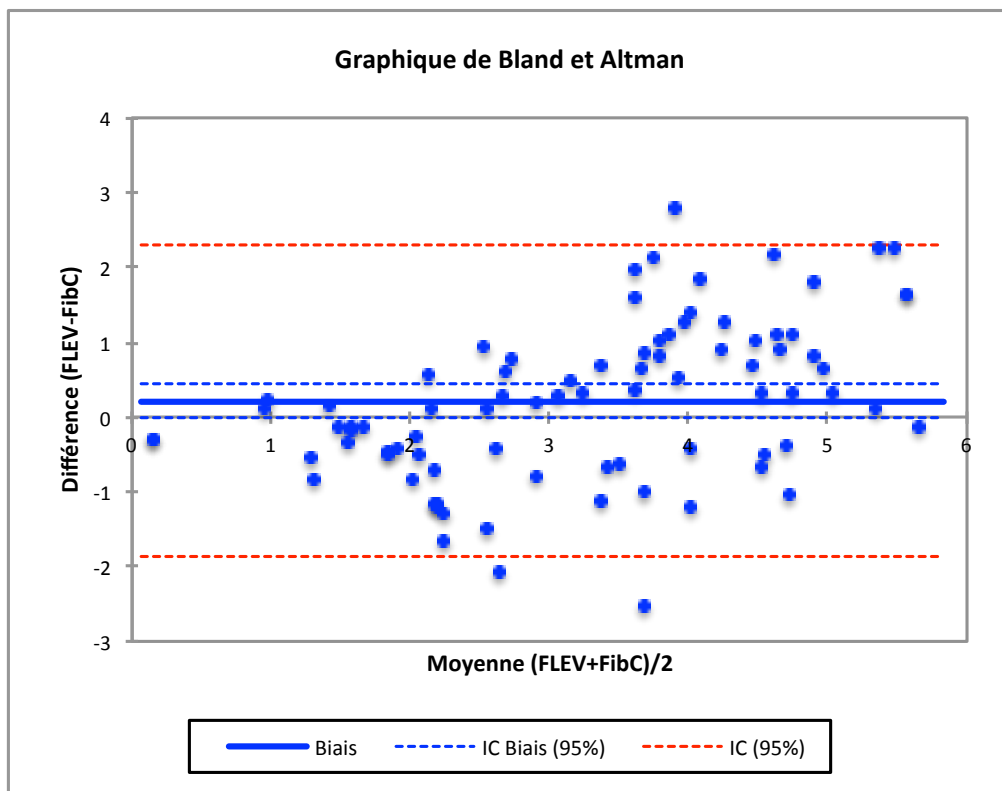
**TABLEAU 6 : REGRESSION LINEAIRE MULTIPLE STEPWISE DES MESURES DU TEG®  
PAR RAPPORT AUX PARAMETRES DE LABORATOIRES**

	<b>FibC</b>	<b>Plaquettes</b>	<b>TP</b>	<b>TCA</b>
<b>R</b>	nimf	nimf	nimf	< 0,0001
<b>K</b>	nimf	nimf	nimf	< 0,0001
<b>Angle</b>	< 0,0001	nimf	nimf	< 0,0001
<b>MA-K</b>	< 0,0001	nimf	nimf	< 0,0001
<b>MRTGG-K</b>	< 0,0001	< 0,0001	nimf	nimf
<b>FLEV</b>	< 0,0001	< 0,0001	nimf	nimf
<b>MRTGG-F</b>	< 0,0001	nimf	nimf	nimf

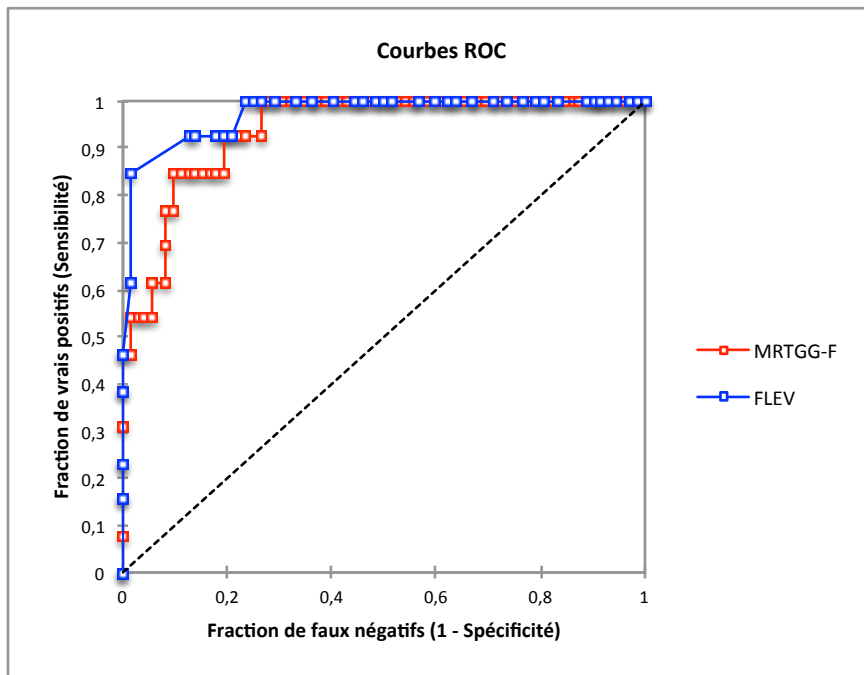
Nimf : non inclus dans le modèle final

**TABLEAU 7 : TEST DE BLAND ET ALTMAN ENTRE FLEV ET FIBC**

<b>Analyse de Bland-Altman :</b>	
Biais (g/l)	0,2
IC Biais (95%)	] -0,03 ; 0,43 [
Limites d'agrément à 95%	] -1,88 ; 2,28 [



**FIGURE 13 : COURBES ROC POUR DETECTER UNE HYPOFIBRINOGENEMIE  $\leq 2$  G/L**

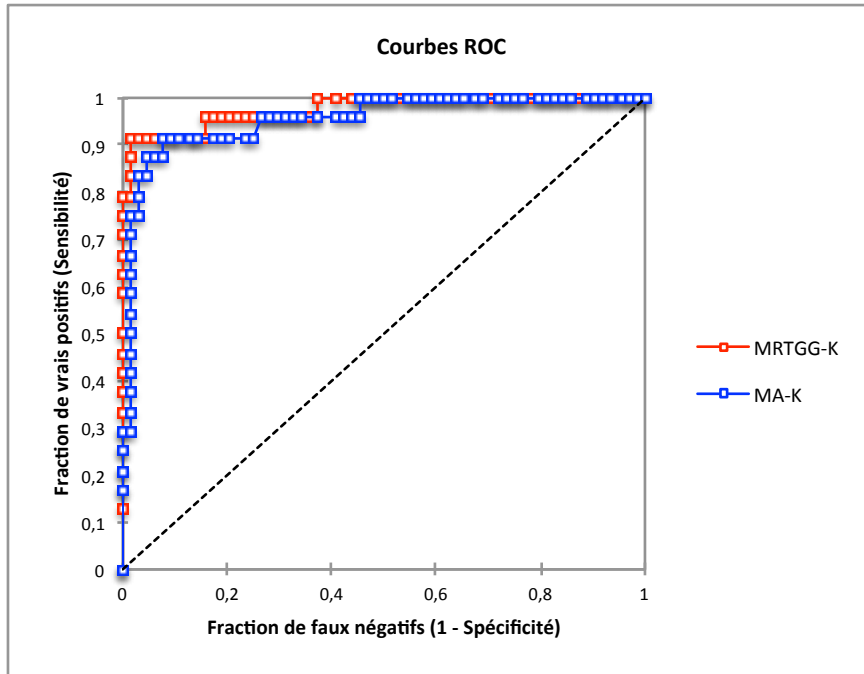


	AUC	p
FLEV	0,97	<0,0001
MRTGG-F	0,94	<0,0001

FLEV (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,5	62	99	89	93
<b>1,6</b>	<b>85</b>	<b>99</b>	<b>92</b>	<b>97</b>
2,4	92	79	44	98

MRTGG-F (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,9	46	99	86	91
<b>1,5</b>	<b>85</b>	<b>90</b>	<b>61</b>	<b>97</b>
2,1	92	73	39	98

**FIGURE 14 : COURBES ROC POUR DETECTER UNE HYPOFIBRINOGENEMIE  $\leq 2$  G/L ET/OU THROMBOPENIE  $\leq 80\ 000/\text{MM}^3$**



	AUC	p
MRTGG-K	0,98	<0,0001
MA-K	0,96	<0,0001

MRTGG-K (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
4,8	79	98	95	93
<b>5,2</b>	<b>92</b>	<b>98</b>	<b>96</b>	<b>97</b>
8,7	96	63	49	98

MA-K (mm)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
51	29	98	88	79
<b>62</b>	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>82</b>	<b>97</b>
70	96	55	44	97

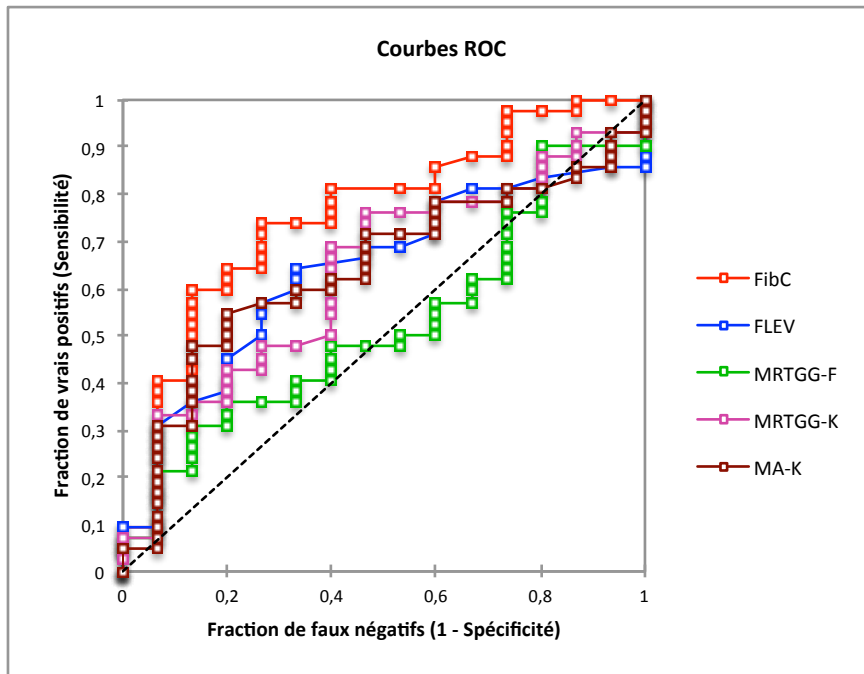
**TABLEAU 8: COMPARAISON DES DELAIS D'OBTENTION DES DIFFERENTS PARAMETRES DU TEG® (TEST DE STUDENT)**

<b>Kaolin® N = 88 prélèvements</b>	p<0,0001
Délai d'obtention du <b>MA-K</b> (min), moyenne+/- SD	<b>24,8</b> +/- 7,2
Délai d'obtention du <b>MRTGG-K</b> (min), moyenne +/- SD	<b>8,3</b> +/- 3,3

<b>Fibrinogène Fonctionnel® N = 85 prélèvements</b>	p<0,0001
Délai d'obtention du <b>FLEV</b> (min), moyenne +/- SD	<b>18,4</b> +/- 9,7
Délai d'obtention du <b>MRTTG-F</b> (min), moyenne +/- SD	<b>3,1</b> +/- 3,3



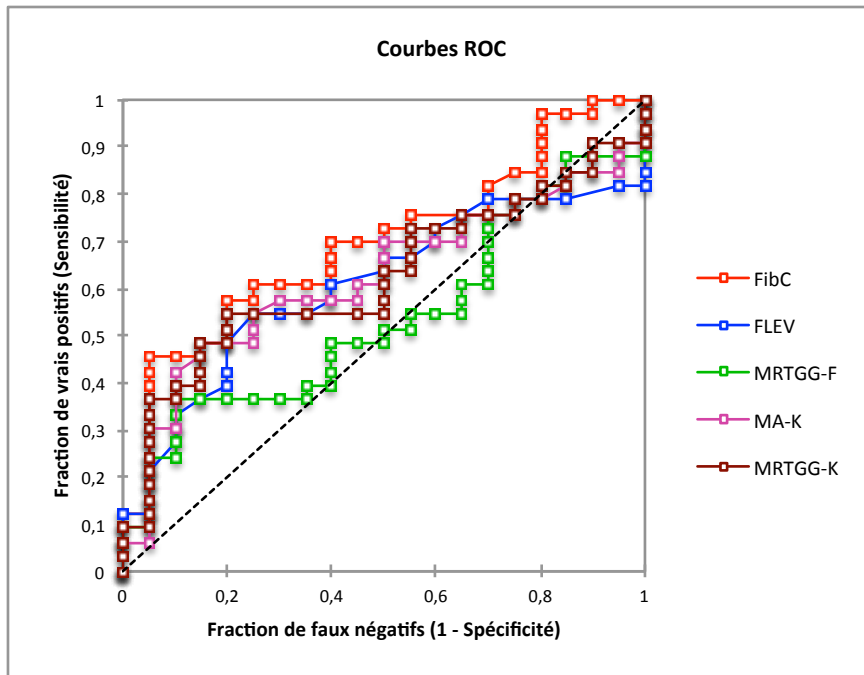
**FIGURE 14: PREDICTION D'UNE HPP SEVERE PAR LE FIBC ET LES PARAMETRES TEG®**



	AUC	p (comparaison à l'AUC 0,5)
<b>FibC</b>	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,0001</b>
FLEV	0,64	0,07
MRTGG-F	0,52	0,78
MA-K	0,64	0,07
MRTGG-K	0,63	0,09

FibC (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,7	9,5	93	80	27
<b>3,9</b>	<b>74</b>	<b>73</b>	<b>89</b>	<b>50</b>
4,9	98	13	76	67

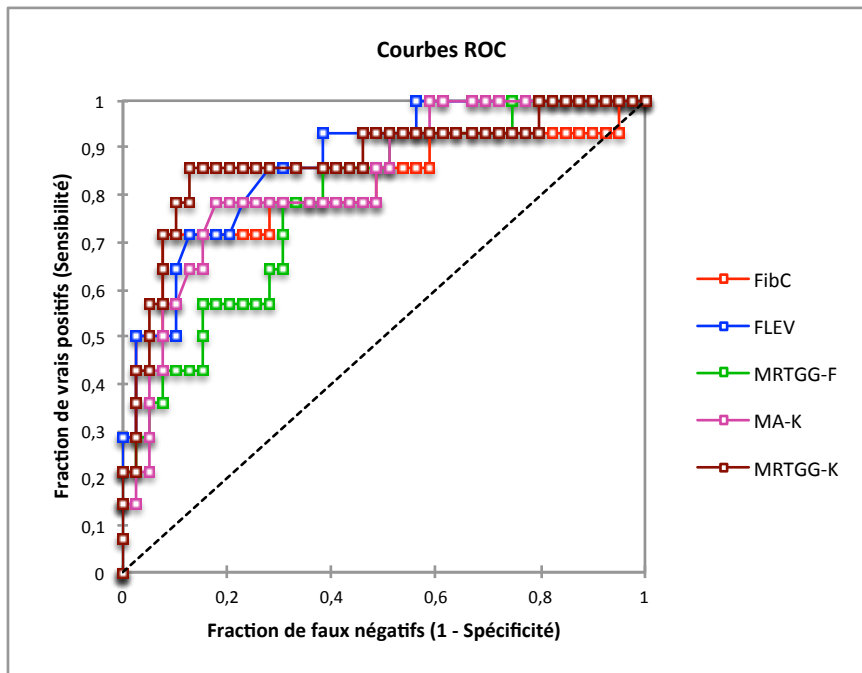
**FIGURE 15 : PREDICTION DES PERTES SANGUINES  $\geq 1500$  ML PAR LE FIBC ET LES PARAMETRES TEG<sup>®</sup>**



	AUC	p (comparaison à l'AUC 0,5)
<b>FibC</b>	<b>0,70</b>	<b>0,005</b>
FLEV	0,61	0,15
MRTGG-F	0,54	0,64
MA-K	0,62	0,10
MRTGG-K	0,62	0,10

FibC (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,7	12	93	80	40
<b>2,8</b>	<b>46</b>	<b>95</b>	<b>94</b>	<b>51</b>
4,9	97	10	64	67

**FIGURE 16 : PREDICTION DES PERTES SANGUINES  $\geq$  3000 ML PAR LE FIBC ET LES PARAMETRES TEG<sup>®</sup>**



	AUC	p (comparaison à l'AUC 0,5)
<b>FibC</b>	<b>0,81</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>FLEV</b>	<b>0,87</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MRTGG-F</b>	<b>0,79</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MA-K</b>	<b>0,83</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MRTGG-K</b>	<b>0,87</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

FibC (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,7	29	97	80	79
<b>2,5</b>	<b>71</b>	<b>92</b>	<b>77</b>	<b>90</b>
4,9	93	5	26	67

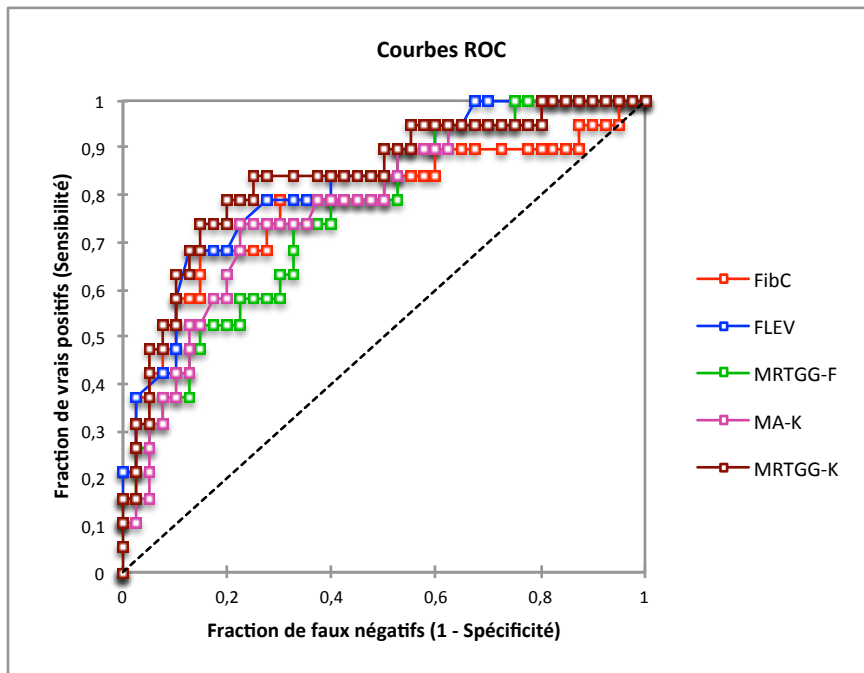
FLEV (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,5	29	97	80	79
<b>2,8</b>	<b>71</b>	<b>87</b>	<b>67</b>	<b>90</b>
4,8	93	44	37	94

MRTGG-F (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,9	21	97	75	78
<b>3,0</b>	<b>79</b>	<b>69</b>	<b>48</b>	<b>90</b>
6,4	93	26	31	91

MA-K (mm)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
47	14	97	67	76
<b>66</b>	<b>79</b>	<b>82</b>	<b>61</b>	<b>91</b>
72	93	41	36	94

MRTGG-K (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
2,8	21	97	75	78
<b>7,5</b>	<b>86</b>	<b>87</b>	<b>71</b>	<b>94</b>
12,9	93	21	30	89

**FIGURE 17 : PREDICTION D'UNE TRANSFUSION ≥ 4 CGR PAR LE FIBC ET LES PARAMETRES TEG®**



	AUC	p (comparaison à l'AUC 0,5)
<b>FibC</b>	<b>0,78</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>FLEV</b>	<b>0,83</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MRTGG-F</b>	<b>0,76</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MA-K</b>	<b>0,78</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>MRTGG-K</b>	<b>0,84</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

FibC (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,7	21	98	80	72
<b>2,8</b>	<b>68</b>	<b>85</b>	<b>68</b>	<b>85</b>
4,9	95	5	32	67

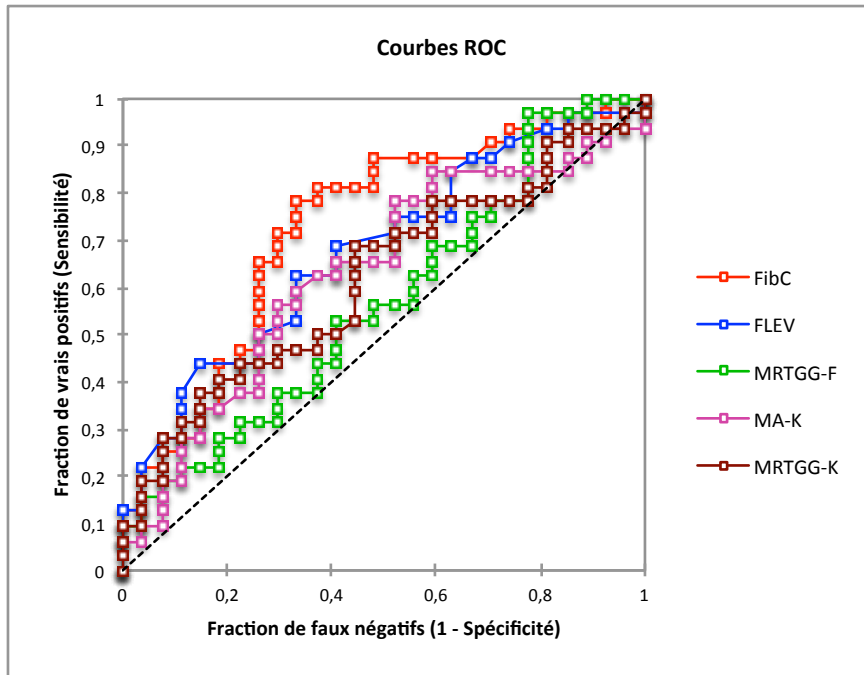
FLEV (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,5	21	98	80	72
<b>2,8</b>	<b>68</b>	<b>88</b>	<b>72</b>	<b>85</b>
5,0	95	35	41	93

MRTGG-F (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,9	16	98	75	71
<b>3,0</b>	<b>74</b>	<b>68</b>	<b>52</b>	<b>84</b>
6,4	94	25	38	91

MA-K (mm)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
47	11	98	67	70
<b>66</b>	<b>74</b>	<b>78</b>	<b>61</b>	<b>86</b>
74	95	20	36	89

MRTGG-K (dcs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
2,8	16	98	75	71
<b>8,7</b>	<b>84</b>	<b>75</b>	<b>62</b>	<b>91</b>
12,9	95	20	36	89

**FIGURE 18 : PREDICTION D'UN GESTE CHIRURGICAL PAR LE FIBC ET LES PARAMETRES TEG®**



	AUC	p (comparaison à l'AUC 0,5)
<b>FibC</b>	<b>0,73</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>FLEV</b>	<b>0,68</b>	<b>0,008</b>
MRTGG-F	0,57	0,35
MA-K	0,63	0,06
MRTGG-K	0,62	0,09

FibC (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,7	13	96	80	48
<b>3,8</b>	<b>78</b>	<b>67</b>	<b>74</b>	<b>72</b>
4,9	97	7	55	67

FLEV (g/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
1,5	13	96	80	48
<b>3,8</b>	<b>63</b>	<b>67</b>	<b>70</b>	<b>60</b>
6,5	97	4	54	5

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gynecologists AC of O and. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct;108(4):1039–47.
2. “Les Morts Maternelles en France. Mieux comprendre pour mieux prévenir”. Rapport du Comité National d’experts sur la Mortalité Maternelle (CNEMM) 2007-2009. INSERM U953 et Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles. Octobre 2013. Disponible sur : <http://www.cngof.asso.fr/documents/Les%20morts%20maternelles%20en%20France%202007-2009%20-%20Rapport%20du%20CNEMM.pdf>
3. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis: Review. *Br J Haematol.* 2010 Sep;150(5):501–14.
4. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth.* 2008 May 1;100(6):792–7.
5. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy: *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Dec;75(6):961–7.
6. Schöch H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboř C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009 Jul;67(1):125–31.
7. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995 Apr;9(2):168–73.
8. Avidan MS. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004 Feb 1;92(2):178–86.
9. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med.* 2006 Feb;16(1):31–9.
10. Spalding G, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke C, Albes J. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of “bedside” thrombelastography (ROTEM)<sup>☆</sup>. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jun;31(6):1052–7.
11. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 1998 Jul;4(4):331–4.
12. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964 Sep 18;145(3638):1310–2.
13. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964 May 2;202:498–9.
14. Monroe DM. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jan 1;26(1):41–8.



15. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013 Feb 28;109(4):569–79.
16. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation: *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1433–46.
17. Dale GL. Coated-platelets: an emerging component of the procoagulant response. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2185–92.
18. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Jun;16(2):153–68.
19. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 May;73(1):31–6.
20. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry: Fibrinogen assessment in postpartum haemorrhage. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009 Jul;116(8):1097–102.
21. Pitkin RM, Witte DL. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA.* 1979 Dec 14;242(24):2696–8.
22. Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth.* 1997;78(6):678–83.
23. Levi M, Fries D, Gombotz H, van der Linden P, Nascimento B, Callum JL, et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions: International Forum. *Vox Sang.* 2011 Aug;101(2):154–74.
24. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations: Acute traumatic coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):1919–25.
25. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007 Mar;38(3):298–304.
26. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003 Jul;55(1):39–44.
27. Hardy J, Demoerlose P, Samama C. Transfusion massive et dysfonction hémostatique : physiopathologie et gestion clinique. *Réanimation.* 2004 Dec;13(8):477–83.
28. Bolliger D, Szlam F, Levy JH, Molinaro RJ, Tanaka KA. Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2010 Mar;104(3):318–25.
29. Johnston TD, Chen Y, Reed RL. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. *J Trauma.* 1994 Sep;37(3):413–7.

30. Kirkpatrick AW, Chun R, Brown R, Simons RK. Hypothermia and the trauma patient. *Can J Surg J Can Chir.* 1999 Oct;42(5):333–43.
31. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg.* 2008 Jun;106(6):1627–32.
32. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma.* 1987 Sep;27(9):1019–24.
33. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2004 Oct;57(4):709–19.
34. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg.* 2007 Nov;246(5):831–5.
35. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine ? *J Trauma.* 2006 Jul;61(1):99–106.
36. Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. *Biochem Biokhimiia.* 2002 Jan;67(1):3–12.
37. Spronk HMH, Govers-Riemslog JWP, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2003 Dec;25(12):1220–8.
38. Greenberg CS, Miraglia CC, Rickles FR, Shuman MA. Cleavage of blood coagulation factor XIII and fibrinogen by thrombin during in vitro clotting. *J Clin Invest.* 1985 May;75(5):1463–70.
39. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med.* 2005 Sep;33(9):1946–52.
40. Hinkle JE, Cooperman LH. Serum ionized calcium changes following citrated blood transfusion in anaesthetized man. *Br J Anaesth.* 1971 Dec;43(12):1108–12.
41. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med.* 1994 Feb;96(2):168–79.
42. "Coagulations intra-vasculaires disséminées en réanimation. Définition, classification et traitement". XXIIe conférence de consensus de la Société de Réanimation en Langue Française. Octobre 2002.
43. De Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost.* 1998 Feb;79(2):286–90.
44. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth.* 2008 Jan 31;100(3):307–14.
45. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg.* 2002 May;94(5):1280–7, table of contents.

46. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med.* 1999 Mar;25(3):258–68.
47. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The STOP the bleeding campaign. *Crit Care.* 2013;17(2):136.
48. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care.* 2007;11(1):R17.
49. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006;105(1):198-208.
50. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased Plasma and Platelet to Red Blood Cell Ratios Improves Outcome in 466 Massively Transfused Civilian Trauma Patients: *Trans Meet Am Surg Assoc.* 2008;126:97–108.
51. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma.* 2007 Jan;62(1):112–9.
52. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion (Paris).* 2010 Feb;50(2):493–500.
53. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion Management of Trauma Patients: *Anesth Analg.* 2009 Jun;108(6):1760–8.
54. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, Dutton R, Pyle A, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):578–84.
55. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma.* 2009 Feb;66(2):358–62; discussion 362–4.
56. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PGR, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010 Jun;210(6):957–65.
57. "Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications". Recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) et de la Haute Autorité de santé (HAS). Juin 2012. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications)
58. 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 Apr;125(1):69–73.
59. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* 2009 Jul;102(1):137–44.

60. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009 Jun 1;102(6):785–92.
61. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):40–50.
62. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, 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 May;7(5):795–802.
63. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The Effects of Fibrinogen Levels on Thromboelastometric Variables in the Presence of Thrombocytopenia: *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):751–8.
64. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
65. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jun;30(6):270–382.
66. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096–101.
67. Sihler KC. Massive Transfusion: New Insights. *CHEST J*. 2009 Dec 1;136(6):1654.
68. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J, et al. An FFP:PRBC Transfusion Ratio  $\geq 1:1.5$  Is Associated With A Lower Risk Of Mortality After Massive Transfusion: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2008 Nov;65(5):986–93.
69. Aarts PA, van den Broek SA, Prins GW, Kuiken GD, Sixma JJ, Heethaar RM. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1988 Nov 1;8(6):819–24.
70. "Transfusion de plaquettes : produits, indications". Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Juin 2003. Disponible sur : <http://www.hemovigilance-cnrcr.fr/Indicat/plaqreco.PDF>
71. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(2):R76.
72. Yuan S, Ferrell C, Chandler WL. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res*. 2007 Jan;120(1):29–37.
73. Grant PJ. Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 1990 Aug;1(3):299–306.
74. Mann KG. Thrombin formation. *Chest J*. 2003;124(3\_suppl):4S – 10S.
75. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional

- definition and characterization of acute traumatic coagulopathy: *Crit Care Med.* 2011 Jul;1.
76. David J-S, Levrat A, Inaba K, Macabeo C, Rugeri L, Fontaine O, et al. Utility of a point-of-care device for rapid determination of prothrombin time in trauma patients: A preliminary study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Mar;72(3):703–7.
  77. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron M-H, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009 Feb;101(2):394–401.
  78. Celenza A, Skinner K. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emerg Med J.* 2011 Feb 1;28(2):136–40.
  79. Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang.* 2003;84(4):251–5.
  80. Culliford AT, Gitel SN, Starr N, Thomas ST, Baumann FG, Wessler S, et al. Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg.* 1981;193(1):105.
  81. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem.* 1997;43(9):1684–96.
  82. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003;96(1):51–7.
  83. "World Health Organization (WHO) recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage". World Health Organization (WHO). 2012. Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf)
  84. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C, Murphy JD. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control studyCommentary: Obstetric morbidity data and the need to evaluate thromboembolic disease. *Bmj.* 2001;322(7294):1089–94.
  85. De Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(7):426–35.
  86. Devine PC. Obstetric Hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2009 Apr;33(2):76–81.
  87. Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: Risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3):1045–9.
  88. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012 Dec 1;109(6):851–63.
  89. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266–73.
  90. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage : secondary analysis of a prospective trial.

Br J Anaesth. 2012 Jun;108(6):984–989.

91. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.
92. Kuczyński J, Uszyński W, Zekanowska E, Soszka T, Uszyński M. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Oct 10;105(1):15–9.
93. Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. [Initial management of primary postpartum hemorrhage]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S57–54S64.
94. Mignon A, Dreyfus M, Ozier Y, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. [Anesthesiologists at the initial stage of postpartum hemorrhage]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S65–64S72.
95. Etude FIDEL : "Fibrinogen in haemorrhage of delivery (FIDEL)". Ducloy-Bouthor AS. Etude en cours, débutée en 2014, protocole disponible sur Clinical Trials sous l'identifiant NCT02155725 : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02155725>
96. Etude WOMAN : "Study protocol The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial". Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. Etude en cours, débutée en 2009, protocole disponible sur Clinical Trials sous l'identifiant NCT00872469 : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872469>
97. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy DF, Laffan MA, Smith OP. Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion*. 2003 Dec;43(12):1711–6.
98. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, Yoffe B, Laufer N, Ezra Y, et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Oct;268(4):266–7.
99. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM. Recombinant activated factor VII: its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2002 Dec;49(10):S7–14.
100. De Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011 Apr;20(2):135–41.
101. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2006 Mar;95(3):401–13.
102. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices: *Anesth Analg*. 2008 May;106(5):1366–75.
103. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboř C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009 Jul;67(1):125–31.

104. Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M, Johnson JL, Pezold M, Lawrence J, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy: Goal-directed resuscitation guided by r-TEG. *Transfusion (Paris)*. 2012 Jan;52(1):23–33.
105. Leemann H, Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Bukur M, Brenni M, et al. The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. *J Trauma*. 2010 Dec;69(6):1403–8; discussion 1408–9.
106. Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid Thrombelastography Delivers Real-Time Results That Predict Transfusion Within 1 Hour of Admission: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Aug;71(2):407–17.
107. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011;15(2):R83.
108. Pezold M, Moore EE, Wohlauer M, Sauaia A, Gonzalez E, Banerjee A, et al. Viscoelastic clot strength predicts coagulation-related mortality within 15 minutes. *Surgery*. 2012 Jan;151(1):48–54.
109. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography Maximum Amplitude Predicts Postoperative Thrombotic Complications Including Myocardial Infarction: *Anesth Analg*. 2005 Jun;100(6):1576–83.
110. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, Barnett C, Haenel J, Le T, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery*. 2009 Oct;146(4):764–72; discussion 772–4.
111. Johansson PI, Stensballe J, Vindeløv N, Perner A, Espersen K. Hypocoagulability, as evaluated by thrombelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2010 Mar;21(2):168–74.
112. Polak F, Kolnikova I, Lips M, Parizek A, Blaha J, Stritesky M. New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women. *Thromb Res*. 2011 Oct;128(4):e14–7.
113. Macafee B, Campbell JP, Ashpole K, Cox M, Matthey F, Acton L, et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia : TEG<sup>®</sup> reference ranges in pregnancy. *Anaesthesia*. 2012 Jul;67(7):741–7.
114. Karlsson O, Sporrang T, Hillarp A, Jeppsson A, Hellgren M. Prospective Longitudinal Study of Thromboelastography and Standard Hemostatic Laboratory Tests in Healthy Women During Normal Pregnancy: *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):890–8.
115. Sharma SK, Vera RL, Stegall WC, Whitten CW. Management of a postpartum coagulopathy using thrombelastography. *J Clin Anesth*. 1997 May;9(3):243–7.
116. Whitta RKS, Cox DJA, Mallett SV. Thrombelastography reveals two causes of haemorrhage in HELLP syndrome. *Br J Anaesth*. 1995;74(4):464–8.
117. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both ? *Int J Obstet Anesth*. 2014 Feb;23(1):10–7.

118. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw Jr BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*. 1985;64(9):888.
119. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results. *World J Emerg Surg*. 2012;7(Suppl 1):S3.
120. Schreiber MA, Differding J, Thorborg P, Mayberry JC, Mullins RJ. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma*. 2005 Mar;58(3):475–80; discussion 480–1.
121. Plotkin AJ, Wade CE, Jenkins DH, Smith KA, Noe JC, Park MS, et al. A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. *J Trauma*. 2008 Feb;64(2 Suppl):S64–8.
122. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009 Aug;67(2):266–75; discussion 275–6.
123. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth*. 2014 Feb;23(1):10–7.
124. Song J-G, Jeong S-M, Jun I-G, Lee H-M, Hwang G-S. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):290–7.
125. Nagler M, Kathriner S, Bachmann LM, Wuillemin WA. Impact of changes in haematocrit level and platelet count on thromboelastometry parameters. *Thromb Res*. 2013 Mar;131(3):249–53.
126. Burke N, Flood K, Murray A, Cotter B, Dempsey M, Fay L, et al. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;120(13):1599–604.
127. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Sep;3(9):2039–43.
128. Chakroun T, Gerotziapas GT, Seghatchian J, Samama MM, Hatmi M, Elalamy I. The influence of fibrin polymerization and platelet-mediated contractile forces on citrated whole blood thromboelastography profile. *Thromb Haemost*. 2006 May;95(5):822–8.
129. Gottumukkala VN, Sharma SK, Philip J. Assessing platelet and fibrinogen contribution to clot strength using modified thromboelastography in pregnant women. *Anesth Analg*. 1999 Dec;89(6):1453–5.
130. Theusinger OM, Schröder CM, Eismann J, Emmert MY, Seifert B, Spahn DR, et al. The Influence of Laboratory Coagulation Tests and Clotting Factor Levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM®) During Major Surgery with Hemorrhage: *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):314–21.
131. Ågren A, Wikman AT, Östlund A, Edgren G. TEG® Functional Fibrinogen Analysis May Overestimate Fibrinogen Levels: *Anesth Analg*. 2014 May;118(5):933–5.



132. Solomon C, Sørensen B, Hochleitner G, Kashuk J, Ranucci M, Schöch H. Comparison of Whole Blood Fibrin-Based Clot Tests in Thrombelastography and Thromboelastometry: *Anesth Analg*. 2012 Apr;114(4):721–30.
133. Schlimp CJ, Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Redl H, Schöch H. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):269–76.
134. Lang T, Toller W, Gütl M, Mahla E, Metzler H, Rehak P, et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost JTH*. 2004 Jan;2(1):147–53.
135. Star J, Rosene K, Ferland J, DiLeone G, Hogan J, Kestin A. Flow cytometric analysis of platelet activation throughout normal gestation. *Obstet Gynecol*. 1997 Oct;90(4 Pt 1):562–8.
136. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock Augusta Ga*. 2013 Jan;39(1):45–9.
137. Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, Schöch H, Varvenne M, Sørensen B, et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion (Paris)*. 2011 Aug;51(8):1695–706.
138. Godier A, Durand M, Smadja D, Jeandel T, Emmerich J, Samama CM. Maize- or potato-derived hydroxyethyl starches: is there any thromboelastometric difference? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Nov;54(10):1241–7.
139. Adam S, Karger R, Kretschmer V. Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2010 Aug;16(4):454–60.
140. Butwick A, Carvalho B. The effect of colloid and crystalloid preloading on thromboelastography prior to Cesarean delivery. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2007 Mar;54(3):190–5.
141. Ogawa S, Szlam F, Bolliger D, Nishimura T, Chen EP, Tanaka KA. The impact of hematocrit on fibrin clot formation assessed by rotational thromboelastometry. *Anesth Analg*. 2012 Jul;115(1):16–21.
142. Solomon C, Rahe-Meyer N, Schöch H, Ranucci M, Görlinger K. Effect of haematocrit on fibrin-based clot firmness in the FIBTEM test. *Blood Transfus*. 2013;11(3):412.
143. Ellis TC, Nielsen VG, Marques MB, Kirklin JK. Thrombelastographic measures of clot propagation: a comparison of alpha with the maximum rate of thrombus generation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2007 Jan;18(1):45–8.
144. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360–5.
145. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion*. 2009 Jan;49(1):34–9.
146. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003

Jun;54(6):1127–30.

147. Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papiernik E, Cabrol D. [Practical use of sulprostone in the treatment of hemorrhages during delivery]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1995;24(2):209–16.
148. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*. 2006 Aug;46(8):1279–85.
149. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh Frozen Plasma Is Independently Associated With a Higher Risk of Multiple Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009 Aug;67(2):221–30.
150. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944–82.
151. Etude FIB-PPH : "The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial". Wikkelsoe AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. En cours de publication. Protocole disponible sur Clinical Trials sous l'identifiant NCT01359878: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01359878>
152. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996 May;36(2):152–4.
153. Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ, Fitzgerald PC, Wong CA. The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1736–40.
154. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Nov;199(5):519.e1–519.e7.
155. Kitchen D, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality Assurance and Quality Control of Thrombelastography and Rotational Thromboelastometry: The UK NEQAS for Blood Coagulation Experience. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Oct;36(07):757–63.
156. Chitlur M, Sorensen B, Rivard E. Standardization of thromboelastography : a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia*. 2011; 17(3):532-7.
157. Essell JH, Martin TJ, Salinas J, Thompson JM, Smith VC. Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7(4):410–5.
158. 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 Feb;88(2):312–9.
159. Bolton S, Harkness M, Thompson S. ROTEM thromboelastometry identifies blood product requirements during major obstetric haemorrhage. Poster présenté au congrès annuel de l'association des anesthésistes obstétriciens (Obstetric Anaesthetists' Association). Mai 2011. *Int J Obstet Anesth*. 2011 May;20:S1–55.

160. Hill JS, Devenie G, Powell M. Point-of-care testing of coagulation and fibrinolytic status during postpartum haemorrhage: developing a thrombelastography®-guided transfusion algorithm. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Nov;40(6):1007–15.

**Auteur : Marie-Virginie Oré**  
**Directeur de thèse : Dr Nicolas Louvet**  
**Président de thèse : Pr Isabelle Constant**

**Intérêt de l'étude de l'hémostase délocalisée par thrombo-élastographie (TEG® 5000) dans les hémorragies du post-partum : étude retrospective**

**Contexte :** L'hémorragie du post-partum (HPP) peut se compliquer d'une coagulopathie signant sa sévérité. Le but principal est d'étudier la corrélation entre les paramètres du thrombo-élastographe TEG® et les tests standard de coagulation lors d'une HPP. Les buts secondaires sont d'analyser la performance du TEG® pour détecter une coagulopathie et prédire une HPP sévère.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective monocentrique a inclus des HPP traitées par sulprostone. Pendant les premières 24h, les tests standard de coagulation (TP, TCA, fibrinogène selon la méthode de Clauss (FibC), plaquettes) ont été associés à un test TEG® Kaolin et Fibrinogène Fonctionnel.

**Résultats :** 90 tests TEG® chez 62 patientes ont été inclus. Une corrélation modérée à forte existe entre le taux de FibC et les valeurs de FLEV/MRTGG-F/MA-K/MRTGG-K et entre le taux de plaquettes et les valeurs de FLEV/MA-K/MRTGG-K ( $r=0,5-0,8$   $p<0,0001$ ). La régression linéaire multiple montre que MRTGG-F ne dépend que du taux de FibC et MRTGG-K que des taux de FibC et de plaquettes ( $p<0,0001$ ). MRTGG-F  $<1,5$  dcs détecte une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l avec une Se 85% et une Sp 90% (AUC 0,94,  $p<0,0001$ ). MRTGG-K  $<5,2$  dcs détecte une hypofibrinogénémie  $\leq 2$  g/l et/ou une thrombopénie  $\leq 80\ 000/mm^3$  avec une Se 92% et une Sp 98 % (AUC 0,98,  $p<0,0001$ ). MRTGG-F et MRTGG-K sont obtenus en 3,1 et 8,3 min en moyenne. MRTGG-F  $<3$  dcs prédit des pertes sanguines  $\geq 3$  l avec une Se 79% et une Sp 69% et une transfusion  $\geq 4$  CGR avec une Se 74% et une Sp 68%.

**Conclusion :** Une corrélation significative existe entre le taux de FibC et les paramètres TEG® FLEV et MRTGG-F d'une part, et entre le taux de plaquettes et le paramètre TEG® MRTGG-K d'autre part.

**Mots-clés:** thrombo-élastographie, taux de plaquettes, fibrinogène, hémorragie du post-partum

**Interest of a point-of-care monitoring of coagulation by thromboelastography (TEG®5000) during postpartum haemorrhage : a retrospective study**

**Background :** Postpartum haemorrhage (PPH) may be complicated by a coagulopathy reflecting its severity. Our main goal is to study the correlation between TEG® parameters and standard coagulation assays. We also aim at analysing the performance of TEG® to detect a coagulopathy and to predict a severe PPH.

**Methods :** In a single-center retrospective study, we included patients with PPH that were treated with sulprostone. During the first 24h, besides the standard coagulation assays (PT, APTT, fibrinogen according to the Clauss method (FibC), platelets), we performed a Kaolin and Functional Fibrinogen TEG® test.

**Results :** We included 62 patients and performed 90 TEG® tests. There was a moderate to high correlation between the FibC values and FLEV/MRTGG-F/MA-K/MRTGG-F values and between the platelets count and FLEV/MA-K/MRTGG-K values ( $r=0.5-0.8$ ,  $p<0.0001$ ). After a multiple linear regression, MRTGG-F only depended on the FibC values and MRTGG-K depended on FibC and platelets count ( $p<0,0001$ ). MRTGG-F  $<1.5$  dcs could detect a hypofibrinogenaemia  $\leq 2$  g/l with high sensibility (85%) and specificity (90%) (AUC 0.94,  $p<0.0001$ ). MRTGG-K  $<5.2$  dcs could detect a hypofibrinogenaemia  $\leq 2$  g/l and/or a thrombocytopenia  $\leq 80,000/mm^3$  with high sensibility (92%) and specificity (98 %) (AUC 0.98,  $p<0.0001$ ). The mean delay to obtain MRTGG-F and MRTGG-K was 3.1 min and 8.3 min respectively. MRTGG-F  $<3$  dcs could predict a blood loss  $\geq 3$  l and a transfusion  $\geq 4$  CGR with high sensibility (79 % and 74% respectively) and specificity (69% and 68% respectively) .

**Conclusion :** A significant correlation exists between the FibC values and TEG® parameters FLEV and MRTGG-F on the one hand, and between the platelets count and the TEG® parameter MRTGG-K on the other hand.

**Key words :** thromboelastography, platelet count, fibrinogen, postpartum haemorrhage

Faculté de médecine Paris Descartes, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris