

Position du GIHP sur les tests viscoélastiques : quelle place pour quelle indication en situation hémorragique ?

Stéphanie Roulet¹, Emmanuel de Maistre², Brigitte Ickx³, Normand Blais⁴, Sophie Susen⁵, David Faraoni⁶, Delphine Garrigue⁷, Fanny Bonhomme⁸, Anne Godier⁹, Dominique Lasne¹⁰, le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), Pierre Albaladejo¹¹, Sylvain Belisle¹², Normand Blais¹², Fanny Bonhomme¹³, Annie Borel-Derlon¹⁴, Jeanne-Yvonne Borg¹⁵, Jean-Luc Bosson¹¹, Ariel Cohen¹⁶, Jean-Philippe Collet¹⁶, Emmanuel de Maistre¹⁷, David Faraoni¹⁸, Pierre Fontana¹³, Delphine Garrigue Huet¹⁹, Anne Godier¹⁶, Yves Gruel²⁰, Joanne Guay¹², Jean-François Hardy¹², Yann Huet¹⁶, Brigitte Ickx²¹, Silvy Laporte²², Dominique Lasne¹⁶, Jerrold H. Levy²³, Juan Llau²⁴, Grégoire Le Gal²⁵, Thomas Lecompte¹³, Sarah Lessire²⁶, Dan Longrois¹⁶, Samia Madi-Jebara²⁷, Emmanuel Marret¹⁶, Jean-Louis Mas¹⁶, Mikael Mazighi¹⁶, Patrick Mismetti²², Pierre-Emmanuel Morange²⁸, Serge Motte²¹, François Mullier²⁶, Nathalie Nathan²⁹, Philippe Nguyen³⁰, Yves Ozier³¹, Gilles Pernod¹¹, Nadia Rosencher¹⁶, Stéphanie Roulet³², Pierre-Marie Roy³⁴, Charles Marc Samama¹⁶, Sylvie Schlumberger³³, Jean-François Schved³⁵, Pierre Sié³⁶, Annick Steib³⁷, Sophie Susen¹⁹, Eric van Belle¹⁹, Philippe Van der Linden²¹, André Vincentelli¹⁹, Paul Zufferey²²

Reçu le 4 octobre 2017

Reçu sous la forme révisée le 18 janvier 2018

Accepté le 23 janvier 2018

Disponible sur internet le :

1. CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, service anesthésie-réanimation 1, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
2. Centre hospitalier universitaire, unité d'hémostase, 21000 Dijon, France
3. Centre hospitalier universitaire Erasme, université Libre de Bruxelles, service d'anesthésiologie, 1070 Bruxelles, Belgique
4. Hématologie et oncologie médicale, CHUM, QC H2W 1T8 Montréal, Canada
5. CHRU de Lille, institut d'hématologie et transfusion, 59000 Lille, France
6. University of Toronto, The Hospital for Sick Children, Department of Anesthesia and Pain Medicine, ON M5G 1X8 Toronto, Canada
7. CHRU de Lille, pôle d'anesthésie-réanimation, 59000 Lille, France
8. Hôpital universitaire de Genève, service d'anesthésiologie, 1205 Genève, Suisse
9. Fondation Rothschild, service d'anesthésie-réanimation, 75019 Paris, France
10. Hôpital Necker, laboratoire d'hématologie, 75015 Paris, France
11. Grenoble, France
12. Montréal, Canada
13. Genève, Suisse
14. Caen, France
15. Rouen, France
16. Paris, France
17. Dijon, France
18. Toronto, Canada
19. Lille, France
20. Tours, France
21. Bruxelles, Belgique
22. Saint-Étienne, France
23. Durham, États-Unis
24. Valence, Espagne
25. Ottawa, Canada
26. Namur, Belgique
27. Beyrouth, Liban
28. Marseille, France
29. Limoges, France

30. Reims, France
31. Brest, France
32. Bordeaux, France
33. Suresnes, France
34. Angers, France
35. Montpellier, France
36. Toulouse, France
37. Strasbourg, France

Correspondance :

Stéphanie Roulet, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, université de Bordeaux, laboratoire maladies rares, génétique et métabolisme (MRGM), Inserm U 12-11, service d'anesthésie-réanimation I, hôpital Pellegrin, anesthésie-réanimation uro-vasculaire et transplantation rénale, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.
stephanie.roulet@chu-bordeaux.fr

Mots clés

Thromboélastographie
Biologie délocalisée
Hémostase
Traumatisé sévère
Chirurgie cardiaque
Transplantation hépatique

Keywords

Thromboelastography
Point-of-care
Haemostasis
Severe trauma
Cardiac surgery
Liver transplantation

Résumé

Les tests viscoélastiques, thromboélastographie (TEG[®]) et thromboélastométrie (ROTEM[®]) sont des appareils de monitoring délocalisé de l'hémostase, permettant l'étude de la formation et de la stabilité du caillot sur sang total. Les premiers résultats pertinents cliniquement sont obtenus en 10 minutes. Leur place semble établie dans la prise en charge du traumatisé sévère et en chirurgie cardiaque, adulte comme pédiatrique. Dans d'autres situations, leur place reste à définir : transplantation hépatique, hémorragie du post-partum, chirurgie non cardiaque. Ils doivent être intégrés à une prise en charge globale de l'hémostase, au sein d'algorithmes définis dans chaque centre et pour chaque population de patients. Leur positionnement au lit du patient ou au laboratoire doit se discuter en concertation avec les biologistes.

Summary

Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations?

Viscoelastic tests, thromboelastography and thromboelastometry are haemostatic point-of-care devices, evaluating clot formation and stability on whole blood. Clinically relevant results are obtained in 10 minutes. Their interest seems well established in severe trauma patients' care and in cardiac surgery, adult and paediatric. In other clinical situations, their interest is still a matter of debate: liver transplantation, post-partum haemorrhage and non-cardiac surgery. They must be implemented in a global haemostatic care, associated with transfusion algorithms, defined for each centre and each patient population. The localisation of these devices, bedside or in the laboratory, must be discussed with biologists.

Introduction

Les tests viscoélastiques (TVE), thromboélastographie (TEG[®]) et thromboélastométrie (ROTEM[®]) sont des tests globaux de la coagulation, réalisés à partir de sang total contrairement aux tests standards temps de Quick (TQ), temps de céphaline-activateur (TCA), fibrinogène réalisés à partir de plasma pauvre en plaquettes (PPP) [1]. Ils évaluent la force mécanique d'un caillot lors de sa constitution et de son évolution au-delà de la coagulation proprement dite (moment auquel la coagulation, changement d'état physique du sang, aurait été considérée obtenue). Le temps de retour des résultats d'examen d'hémostase reste un

problème majeur pour les cliniciens qui gèrent des situations hémorragiques, et ce même si certaines équipes ont développé une stratégie de réponse rapide au laboratoire [2]. De fait, l'intérêt pour des dispositifs de diagnostic rapide comme le TEG[®] et le ROTEM[®] pouvant éventuellement être placés au lit du patient (« *point-of-care* ») s'est développé au fil des ans. Cependant, les TVE sont mal standardisés et il existe peu de recommandations des sociétés savantes. En 2014, les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) étaient restreintes à l'utilisation de ces examens dans le cadre de l'hémophilie [3].

Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) se propose donc de faire la synthèse des connaissances sur l'utilisation clinique de ces techniques dans le contexte de l'urgence et de la médecine périopératoire.

Après un rappel des principes des TVE, nous tenterons de répondre à différentes questions selon les situations cliniques : les TVE permettent-ils d'identifier la ou les anomalies de l'hémostase ? De monitorer la fibrinolyse ? De guider le traitement de la coagulopathie ? D'améliorer le pronostic des patients ? Les résultats des TVE sont-ils obtenus plus rapidement que ceux des tests usuels réalisés au laboratoire ? Où faut-il placer les TVE : au lit du patient ou au laboratoire ?

Principes des tests viscoélastiques et performances analytiques

Principes communs

Les TVE étudient les propriétés élastiques et visqueuses du sang total prélevé sur tube citraté pendant les différentes phases de la coagulation, également influencées par le système fibrinolytique. Contrairement aux tests usuels de coagulation qui étudient les facteurs de la coagulation dans du PPP avec addition de phospholipides procoagulants, les TVE étudient le potentiel coagulant du sang total en intégrant certaines propriétés des plaquettes, des leucocytes et des érythrocytes. Leur principale caractéristique est leur sensibilité aux propriétés mécaniques du caillot.

Un appareil pour TVE est composé d'une cuve dans laquelle est déposé le sang total à analyser. La cuve oscille de $4^{\circ}45'$ autour d'un plongeur relié à un fil de torsion. Alors que le sang non coagulé demeure fluide et ne transmet aucun déplacement au plongeur et donc au fil de torsion, la coagulation du sang provoquera un mouvement circulaire du fil dont l'amplitude sera enregistrée sur un tracé. Un tracé typique de thromboélastographie est composé de 4 paramètres importants (fig. 1). La première composante (R, temps de réaction) représente la phase initiale d'activation de la coagulation avant l'apparition d'un changement dans les propriétés physiques du sang, c'est-à-dire avant le début de la formation d'un caillot. La deuxième composante (K, temps cinétique) estime le temps de formation du caillot requis pour qu'une amplitude de 20 mm soit obtenue. L'angle alpha est dérivé de la tangente de la courbe et représente la cinétique de formation du caillot. Finalement, l'amplitude maximale (MA) exprime le point de déflexion maximale de la courbe et représente l'importance du caillot. Les amplitudes du caillot à 5 et 10 min sont notées A5 et A10.

Initialement, cette technologie était surtout utilisée par des physiologistes compte tenu de sa complexité et de sa mauvaise reproductibilité. Les progrès technologiques ont conduit au développement de modèles automatisés distribués en France par Haemonetics et Werfen : le TEG[®] et le ROTEM[®]. Ces deux TVE sont des adaptations différentes de la thromboélastographie

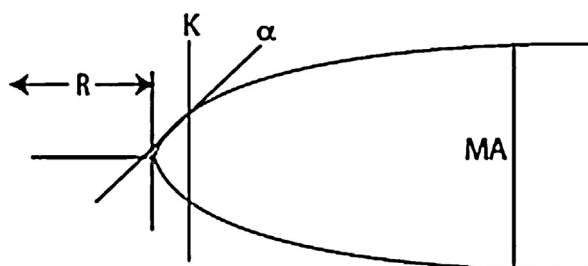


FIGURE 1

Tracé normal obtenu par un appareil de mesure VE et paramètres dérivés du tracé. Pour le TEG[®] : R = temps de réaction. K = temps pour atteindre 20 mm sur le graphique. α = cinétique (pente de la courbe) de formation du caillot. MA = amplitude maximale du tracé. Pour le ROTEM[®] ces paramètres sont respectivement : dotting time (CT), dot formation time (CFT), angle et maximum clot firmness (MCF)

originale, nécessitant de considérer séparément les performances analytiques et les facilités d'utilisation de ces appareils. Les TVE sont réalisés sur du sang prélevé sur tube citraté. Le sang doit donc au préalable être recalciifié. Cette étape est réalisée automatiquement sur le ROTEM[®], mais elle est manuelle sur le TEG[®] (pipetage de 20 μ L de calcium concentré). Sur les nouvelles versions des appareils, ROTEM[®] sigma et TEG[®] 6-S elle est automatique. Cette recalciification est supraphysiologique, comme pour les tests standard d'hémostase.

La thromboélastographie (TEG[®])

L'analyse s'effectue alors qu'une cuvette contenant le sang total oscille de $4^{\circ}45'$ toutes les 5 secondes. Une tige métallique suspendue relie la cuvette à un transducteur détectant le mouvement de cette tige qui débute une oscillation dès que la force viscoélastique du caillot augmente.

Cet appareil est distribué avec des réactifs permettant diverses analyses :

- le TEG kaolin avec et sans héparinase intègre les propriétés d'activation de la phase contact du kaolin entraînant l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation. L'association d'héparinase (2 UI) permet d'évaluer la présence d'héparine dans un échantillon et permet d'étudier la voie intrinsèque de la coagulation chez un patient recevant de l'héparine. Les tests sont interprétables jusqu'à des héparinémies de 6 UI/mL ;
- le TEG rapide (r-TEG) évalue la coagulation après activation par ajout de facteur tissulaire (FT) et de kaolin. L'association kaolin plus facteur tissulaire est un puissant inducteur de la coagulation, permettant d'obtenir l'amplitude maximale du caillot plus rapidement qu'avec le TEG kaolin. Le r-TEG fournit un paramètre supplémentaire : l'activated clotting time (ACT), qui est le temps en secondes entre le début du test et le début de la formation de fibrine ;
- le TEG fibrinogène fonctionnel (TEG FF) permet d'identifier le rôle du fibrinogène dans la force du caillot, de façon

indépendante de l'activité des plaquettes. Il s'obtient par une activation de la voie extrinsèque de la coagulation associée à un inhibiteur de la liaison fibrinogène-plaquettes (abciximab).

Dans ses versions antérieures, le TEG[®] comportait une étape critique de pipetage d'un volume de sang total à déposer dans le conteneur avec le réactif. La nouvelle version du TEG[®] (6s), plus automatisée, utilise un système de cartouches, avec une manipulation minimale et une lecture de la formation du caillot par méthode de résonance. L'échantillon sanguin est exposé à une vibration de fréquence fixe. Par illumination LED, un détecteur mesure les mouvements verticaux du caillot sanguin. Les caillots les plus solides ont des fréquences de résonance plus élevées, se traduisant par un tracé d'allure classique de plus grande amplitude [4].

La thromboélastométrie (ROTEM[®])

La cuvette du ROTEM[®] est fixe. La tige métallique immergée dans la cupule contenant le sang total citraté effectue un mouvement d'oscillation de 4°75' toutes les 6 secondes. La force viscoélastique du caillot interfère avec le mouvement circulaire de la tige, détecté par un lecteur optique captant son mouvement. Les données du lecteur optique sont transformées en graphique.

Le ROTEM[®] est aussi vendu avec des réactifs évaluant des paramètres proches de ceux disponibles avec le TEG[®] :

- le NATEM évalue globalement la coagulation. Il s'agit de la recalcification du sang prélevé dans un tube citraté sans autre réactif ;
- l'INTEM évalue la voie intrinsèque de la coagulation, avec l'acide ellagique comme activateur de la phase contact ;
- l'EXTEM utilise l'Innovin[®] (Siemens, Marburg, Allemagne) comme source de facteur tissulaire permettant l'évaluation de la voie extrinsèque de la coagulation ;
- le FIBTEM isole le rôle du fibrinogène dans la formation du caillot et ses qualités mécaniques. La cytochalasine D, inhibiteur du cytosquelette actine-myosine, est utilisée dans ce test pour inhiber la fonction plaquettaire impliquée dans la rétraction du caillot. Une variante, le « FIBTEM plus », utilise la cytochalasine D et le tirofiban, qui inhibe la liaison du fibrinogène au complexe GPIIb-IIIa plaquettaire ;
- l'HEPTEM comporte une inhibition de l'héparine sur l'INTEM ;
- l'APTEM évalue par l'addition d'aprotinine, inhibiteur de la plasmine, l'importance de la fibrinolyse comparativement à l'EXTEM.

Comparaison des deux techniques et avec les tests usuels de la coagulation

Dans une étude de 52 patients sous circulation extracorporelle (CEC), Ortmann et al. ont comparé les analyses TEG[®] et ROTEM[®] [5]. L'étude a montré une différence systématique entre les valeurs de MA TEG FF et de MCF FIBTEM attribuée aux différents inhibiteurs de la fonction plaquettaire utilisés par ces deux

techniques ou à des différences dans les activateurs (facteur tissulaire, phospholipides). Les deux techniques donnent des résultats différents et ne sont pas interchangeables [6].

Il faut noter que les TVE, comme les tests usuels, sont réalisés à 37 °C et doivent être interprétés avec prudence chez les patients hypothermiques.

Il est difficile de comparer les valeurs obtenues avec les TVE et celles obtenues par les tests usuels de la coagulation. Alors que plusieurs auteurs ont corrélé les paramètres des TVE avec les valeurs numériques de plaquettes et de fibrinogène [7,8], peu ont observé une corrélation significative avec le TQ et le TCA. Ceci est expliqué par plusieurs facteurs liés à l'analyse des TVE en sang total tels que l'influence des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes sur l'hémostase. Agren et al. ont évalué la valeur approximative de fibrinogène obtenue par le TEG FF chez 63 patients chirurgicaux et 38 volontaires sains [9]. Les concentrations de fibrinogène obtenues par le TEG FF étaient en moyenne de 1,0 g/L supérieures à celles obtenues par le test de Clauss.

La corrélation entre la concentration en fibrinogène et les paramètres des TVE est modifiée par différents éléments :

- l'héparinémie [5] ;
- le type de solutés de remplissage [10] ;
- l'hématocrite [7] ;
- la concentration en facteur XIII [11] ;
- l'administration de concentrés de fibrinogène [12].

Variabilité technique

Lang et al. ont observé un coefficient de variation (CV) allant de 2 à 14 % pour les paramètres du ROTEM[®] [13]. L'étude d'assurance qualité de Kitchen et al. réalisée en 2010 dans 18 centres pour le TEG[®] et 10 centres pour le ROTEM[®] retrouvait des CV allant de 7 à 83 % [14]. Il manque aux TVE des réactifs répondant aux normes de standardisation internationale et autorisant une évaluation avec élaboration de programmes d'échanges de contrôle de qualité.

Les facteurs impliqués dans la variabilité des résultats sont :

- le type d'appareil ;
- les réactifs ;

Les tests viscoélastiques TEG[®] et ROTEM[®] sont des tests globaux de la coagulation, évaluant en sang total la formation du caillot et ses qualités mécaniques et dans une certaine mesure sa stabilité (influence du système fibrinolytique). Les différents réactifs disponibles permettent d'étudier différents aspects de l'hémostase. Néanmoins, les valeurs des différents paramètres ne sont pas parfaitement corrélées aux tests usuels de la coagulation. Ces tests ne sont pas interchangeables ; un algorithme construit à partir du TEG[®] ne peut pas être utilisé avec le ROTEM[®] et réciproquement.

Position du GIHP sur les tests viscoélastiques : quelle place pour quelle indication en situation hémorragique ?

- les paramètres préanalytiques tels que le type de prélèvement, le temps écoulé avant le début de l'analyse et le site de l'analyse ;
- le contexte clinique.

Les seuils retrouvés dans les études monocentriques n'ont que rarement faits l'objet d'une évaluation prospective indépendante, limitant l'extrapolation de leurs résultats.

Traumatisme sévère

L'hémorragie est la première cause de mortalité des patients hospitalisés pour un traumatisme. Elle se complique dans 25 à 30 % des cas d'une coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT), qui majore le saignement et multiplie par 4 la mortalité.

Plusieurs études cliniques montrent que les TVE permettent de prédire le recours à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR), la transfusion massive et la mortalité [15].

Le FIBTEM MCF < 7 mm est prédictif de la transfusion de CGR [16]. Chez 300 traumatisés, l'EXTEM A5 > 35 mm avait une valeur prédictive négative de 83 % pour la transfusion de CGR [17]. L'ACT du r-TEG < 105 secondes était un facteur de risque indépendant de l'absence de transfusion dans les 6 premières heures suivant l'admission (OR : 1,85 ; IC95 % : 1,07-3,18) [18].

L'analyse prospective de 300 traumatisés a montré que le seuil de 35 mm pour l'EXTEM A5 permettait de prédire la transfusion massive (AUC : 0,80 ; IC95 % : 0,63-0,97). Une analyse de 808 traumatisés retrouvait une valeur prédictive de transfusion massive pour le FIBTEM A5 \leq 9 mm et l'EXTEM A5 \leq 40 mm avec une sensibilité respective de 77,5 % et 72,2 % [19]. L'ACT du r-TEG > 128 secondes était un facteur de risque indépendant de transfusion massive dans les 6 premières heures (OR : 5,15 ; IC95 % : 1,36-19,49) [18]. Dans une étude sur 1974 traumatisés graves, Holcomb et al. retrouvaient une meilleure prédiction de la transfusion massive par l'angle α du r-TEG que par les tests usuels ($p < 0,001$) [20]. Dans une étude rétrospective incluant 190 patients, la MA du r-TEG \leq 55 mm était prédictive d'une transfusion massive [21].

Dans le cadre du traumatisme sévère, les résultats sont disponibles plus rapidement avec les TVE qu'avec les tests du laboratoire. Il est proposé que les TVE puissent être utilisés pour un diagnostic précoce de la coagulopathie. Les TVE permettent de prédire l'absence de nécessité de transfusion en CGR ou le recours à la transfusion massive. Il est proposé de les utiliser pour indiquer un traitement hémostatique et sensibiliser les soignants plus rapidement à la gravité du traumatisme.

Concernant la prédiction de la mortalité, les tests et les seuils diffèrent selon les études ; l'EXTEM et le FIBTEM sont les plus étudiés [15].

Les données publiées ne permettent pas de recommander une fréquence de répétition des tests lors de la prise en charge de l'hémorragie, ceux-ci devront être effectués en fonction de l'évolution de la situation clinique.

Les TVE permettent une détection rapide des hypofibrinogénémies. Au moment de l'admission des patients traumatisés aux urgences, le FIBTEM A10 à 5 mm a une bonne sensibilité (91 %) et spécificité (85 %) pour détecter une concentration en fibrinogène de moins de 1 g/L [22]. Dans l'étude de Rourke et al. le FIBTEM A5 < 9,5 mm avait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 70 % pour détecter une concentration en fibrinogène < 1,5 g/L [23]. La corrélation entre les valeurs de MA du TEG FF et de MCF du FIBTEM est bonne ($r = 0,71$, $p < 0,001$) et leurs corrélations respectives à la concentration en fibrinogène par la méthode de Clauss sont identiques ($r = 0,64$, $p < 0,001$) [24].

Les principaux tests utilisés pour diagnostiquer la CAT sont l'EXTEM et le FIBTEM. Si les différentes publications convergent vers des seuils entre 35 et 40 mm pour l'EXTEM A5, entre 8 et 10 mm pour le FIBTEM A5 et entre 7 à 10 mm pour le FIBTEM MCF pour prédire une coagulopathie, une transfusion massive et/ou une augmentation de mortalité, il est encore prématuré de recommander des seuils.

Une hyperfibrinolyse peut participer à la CAT et aggraver le pronostic. Son diagnostic est difficile.

Avec le ROTEM[®], l'index de lyse à 60 min EXTEM LI60 < 85 % suggère une hyperfibrinolyse chez 6,9 % des traumatisés sévères [16]. Le seuil de 90 % conduit à une incidence de 5,7 % dans une série de 88 traumatisés [23]. Une lyse maximale (ML) en EXTEM > 15 % conduit à diagnostiquer 5 % d'hyperfibrinolyse dans une série de 288 patients traumatisés [25]. Avec le r-TEG, le seuil de 15 % pour le pourcentage de lyse conduit au diagnostic d'hyperfibrinolyse chez 18 % d'une cohorte de 61 traumatisés nécessitant une transfusion et chez 34 % de ceux nécessitant une transfusion massive [26].

Levrat et al. ont défini l'hyperfibrinolyse par un temps de lyse des euglobulines de moins de 90 minutes, puis ils ont montré avec une série de 23 traumatisés sévères que le MCF de l'EXTEM \leq 18 mm, l'index de lyse à 30 min (LI30) < 71 % et une augmentation de plus de 7 % de l'APTEM MCF étaient associés à une hyperfibrinolyse avec une sensibilité de 100 %, 75 % et 80 % respectivement et une spécificité de 100 % [27].

Les résultats du ROTEM[®] ont aussi été comparés à des marqueurs d'hyperfibrinolyse dans une série de 288 patients

traumatisés consécutifs n'ayant pas reçu d'acide tranexamique et prélevés à l'admission [25]. L'hyperfibrinolyse diagnostiquée sur la lyse maximale (ML) > 15 % n'était présente que chez 5 % des patients tandis que 57 % présentaient des signes d'activation de la fibrinolyse avec un taux de complexes plasmine-antiplasmine (PAP) supérieur à deux fois la normale. Le ROTEM® ne détectait la lyse que lorsque les PAP étaient augmentés à 30 fois la normale et que l'antiplasmine était à moins de 75 % de la normale. Les auteurs concluaient que le ROTEM® ne permettait pas de détecter l'activation de la fibrinolyse.

Dans une cohorte de 73 traumatisés déclenchant le protocole de transfusion massive, un LY30 \geq 3 % était associé à un risque plus élevé de transfusion massive (91 % vs 31 %, $p = 0,0008$) et de décès par hémorragie (46 % vs 5 %, $p = 0,0014$) [28]. Cependant, ces données n'ont pas été comparées aux performances des tests usuels.

Le diagnostic d'hyperfibrinolyse par les TVE a donc une valeur pronostique, confirmant la très grande gravité de l'hyperfibrinolyse du traumatisé sévère. La lyse complète du caillot en moins de 60 minutes s'associe selon les séries à une mortalité de 86 % à 96 %.

Cependant, les TVE sont peu sensibles à l'activation de la fibrinolyse et ne permettent pas de guider le traitement antifibrinolytique. De plus, l'étude CRASH-2 a montré que l'administration systématique d'acide tranexamique réduit la mortalité de patients traumatisés présentant une hémorragie ou à risque d'hémorragie [29].

Il est proposé de ne pas guider l'administration d'acide tranexamique sur les TVE, peu performants pour diagnostiquer l'activation de la fibrinolyse, mais de l'administrer au plus vite. Cependant, la détection d'une hyperfibrinolyse par un TVE est un facteur prédictif de mortalité.

L'utilisation de protocoles, et surtout l'adhésion à ces protocoles, améliorent le pronostic des patients traumatisés, que ce soit des protocoles de prise en charge globale du traumatisé sévère ou des protocoles de transfusion massive [30,31].

L'intégration de tests d'hémostase au sein des protocoles de prise en charge de l'hémorragie pourrait être bénéfique. Plusieurs études de cohorte de type « avant-après » ont conclu que l'intégration des TVE au sein des protocoles de transfusion massive pourrait améliorer le pronostic des patients ou réduire les besoins transfusionnels, tant avec le TEG® [32,33] qu'avec le ROTEM® [34]. Cependant, leur méthodologie ne permet pas de conclure sur l'intérêt des TVE, car elles ont évalué la mise en place d'un protocole intégrant des TVE à l'absence de protocole ou à des données historiques ou issues de scores.

Un seul essai randomisé a été mené en traumatologie pour évaluer l'intérêt des TVE pour guider le traitement de la CAT. Cet essai monocentrique a comparé 2 protocoles de transfusion massive, l'un basé sur le TEG® réalisé au déchocage, l'autre sur les tests usuels pour 111 patients traumatisés sévères [35]. La mortalité à 28 jours était réduite dans le groupe dont la prise en charge était guidée par le TEG®, avec une diminution des décès survenant essentiellement dans les 6 premières heures. Les quantités transfusées de CGR, de plasma frais congelé (PFC) et de plaquettes (CP) étaient comparables. Le groupe traité en fonction des tests usuels recevait plus de plaquettes et de PFC précocement comparativement au groupe traité en fonction du TEG®. À la 24^e heure, seule la quantité de fibrinogène administrée était différente, supérieure dans le groupe traité en fonction des tests usuels.

Il est proposé que les TVE soient intégrés dans des algorithmes de prise en charge de la CAT, conduisant à administrer des produits sanguins labiles et des concentrés de facteurs en fonction de seuils préétablis. Des études prospectives multicentriques évaluant ces algorithmes sont nécessaires. Ces algorithmes diagnostiques de la coagulopathie doivent s'inscrire dans une démarche globale de la prise en charge d'un patient traumatisé grave où l'objectif principal est le traitement (le plus souvent chirurgical ou radio-interventionnel) de la cause du saignement.

Hémorragie du post-partum

L'hémorragie du post-partum (HPP) reste l'une des causes principales de morbi-mortalité maternelle, responsable de près de 30 % des morts maternelles directes (environ 150 000 décès annuels dans le monde). Dans la plupart des cas, cette hémorragie provient du site d'insertion placentaire et elle est favorisée par l'atonie utérine. La présence d'une coagulopathie est observée dans plus de 20 % des accouchements dits compliqués (hémorragie nécessitant la transfusion de globules rouges, pathologies d'insertion du placenta, embolie amniotique, mort fœtale in utero...).

Si les algorithmes de prise en charge rapide et progressive incluant la révision utérine, les médicaments utérotoniques, le contrôle local du saignement par radiologie interventionnelle ou par la chirurgie, sont communément admis, les moyens de monitoring de la coagulation à utiliser et les traitements qui en découlent sont plus débattus [36,37].

Dans ce contexte, la recherche précoce d'une coagulopathie permet de prédire l'évolution de l'hémorragie (arrêt du saignement ou évolution vers une hémorragie sévère).

En effet, la concentration de fibrinogène au moment du diagnostic d'HPP est prédictive de la gravité de l'hémorragie. Chez

128 patientes avec HPP nécessitant l'administration de prostaglandine E₂, une concentration de fibrinogène mesurée au laboratoire ≤ 2 g/L avait une valeur prédictive de l'HPP grave de 100 % [38]. Se pose alors la question d'une détermination rapide de la coagulation et du fibrinogène par les TVE. Dans une étude prospective observationnelle ayant inclus 37 femmes avec HPP, le FIBTEM A5, A15 et le MCF étaient fortement corrélés aux concentrations de fibrinogène mesurées au laboratoire ($r = 0,86, 0,84$ et $0,85$ respectivement) [39]. Ainsi, un seuil de FIBTEM A5 à 6 mm et A15 à 8 mm permettrait de détecter les hypofibrinogénémies < 2 g/L avec une excellente sensibilité (100 %), mais une spécificité moindre (respectivement 87 % et 84 %). Néanmoins, dans cette étude, un grand nombre des patientes avec HPP comme celles sans HPP avaient des concentrations de fibrinogène entre 2 et 6 g/L et un FIBTEM A5 entre 6 mm et 20 mm. La valeur du FIBTEM A5 comme biomarqueur de l'évolution de l'HPP a été confirmée dans une étude prospective incluant 356 femmes avec HPP : le FIBTEM A5 < 10 mm était associé à un saignement prolongé dans le temps [40]. Dans une étude récente prospective incluant 55 femmes avec HPP, un FIBTEM A5 < 12 mm semble être le seuil en dessous duquel l'apport de fibrinogène pourrait avoir un intérêt en termes de réduction des besoins en PSL, mais ceci doit être confirmé [41,42]. L'activité fibrinolytique diminue pendant la grossesse. Dans l'heure suivant la délivrance, les concentrations plasmatiques de t-PA doublent et la fibrinolyse augmente rapidement pour atteindre son pic à trois heures post-partum. La fibrinolyse est encore plus augmentée en cas d'HPP [36]. Les recommandations récentes proposent l'utilisation de l'acide tranexamique en cas d'HPP avec des protocoles variables [43]. Tout récemment, les résultats de l'étude WOMAN ont consolidé la place de l'acide tranexamique dans la prise en charge de l'HPP avec une réduction des morts maternelles par hémorragie et du nombre de laparotomies pour hémostase, sans effet indésirable, et ce d'autant plus que l'acide tranexamique était administré tôt dans la prise en charge [44].

Il n'y a pas à notre connaissance d'études publiées comparant l'intérêt des TVE pour guider la transfusion de produits sanguins labiles ou de produits hémostatiques à celui des algorithmes de prise en charge sans test.

Dans le contexte de l'HPP, une concentration basse de fibrinogène étant associée à une évolution de l'HPP vers l'hémorragie grave, il est proposé d'évaluer rapidement la concentration de fibrinogène en cas d'HPP et les TVE pourraient être utiles à cet égard. Compte tenu des limites des TVE pour évaluer l'activité fibrinolytique, il est proposé de ne pas guider l'administration d'acide tranexamique sur les TVE, mais de l'administrer au plus vite en cas d'HPP.

Chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est une des situations cliniques où l'apport d'un monitoring par TVE a été le plus étudié, car les hémorragies restent une complication majeure de la chirurgie cardiaque. Les causes d'hémorragie sont multiples :

- chirurgie complexe ;
- traitement préopératoire par antiplaquettaire et/ou anticoagulant ;
- persistance d'héparine malgré l'antagonisation par protamine ;
- consommation et dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes. . .

Ces tableaux hémorragiques nécessitent souvent l'administration de produits sanguins labiles ou de médicaments dérivés du sang et/ou une reprise chirurgicale [45].

L'intérêt des TVE ne se discute qu'en cas de complication hémorragique en fin de chirurgie cardiaque et plusieurs points sont à valider avant la mise en place d'un protocole intégrant les TVE. Classiquement, les TVE sont réalisés après la neutralisation de l'héparine par la protamine et restauration des conditions optimales de température, pH et calcémie ionisée. Dans les procédures à haut risque hémorragique (réintervention, assistance circulatoire, transplantation. . .), ces tests pourraient être utilisés de manière plus systématique. Dans tous les cas, un algorithme décisionnel avec des seuils bien définis et validés localement est indispensable.

Une méta-analyse récente a repris toutes les études publiées en chirurgie cardiaque [46]. Dix-sept études ont été retenues, incluant 8332 patients avec une comparaison entre le bras guidé par les TVE (ROTEM[®] pour 78,3 % des patients) et le bras avec les tests classiques. Dans cette synthèse, une réduction du support transfusionnel a été observée dans le bras guidé par TVE ($OR = 0,63$, IC 95 % $0,56-0,71$), confirmée dans le sous-groupe des études randomisées ($OR = 0,37$, IC 95 % $0,21-0,68$). Cette réduction concerne surtout l'administration de PFC ($OR = 0,31$, 95 % IC $0,13-0,74$).

Les résultats de ce travail sont en accord avec ceux de l'étude de Bolliger et Tanaka en 2013, qui avait analysé 12 études dont 7 randomisées, et qui de plus retrouvait une surprescription de concentrés en fibrinogène et en concentrés de complexe prothrombinique (CCP) ($OR = 1,56$, IC 95 % $1,29-1,87$ pour les concentrés en fibrinogène et $OR = 1,74$, IC 95 % $1,40-2,18$ pour les CCP) [47].

Ce sont surtout deux publications récentes qui apportent des arguments en faveur des TVE en chirurgie cardiaque :

- la revue Cochrane publiée en 2016 a retenu 17 études (1493 patients), dont la majorité en chirurgie cardiaque (96 % des patients), avec une répartition équivalente entre TEG[®] et ROTEM[®] (mais surtout ROTEM[®] pour les études les plus récentes) et un test fonctionnel plaquettaire associé dans 5 des études. L'analyse met en évidence une diminution significative des transfusions de CGR ($RR : 0,86$; IC95 % : $0,79-0,94$), de PFC

(RR : 0,57 ; IC95 % : 0,33–0,96) et de CP (RR : 0,73 ; IC95 % : 0,60–0,88) avec l'utilisation des TVE. Les résultats sont en faveur d'un bénéfice des stratégies transfusionnelles guidées par les TVE, éventuellement combinés à un tests fonctionnel plaquettaire, mais avec un niveau de preuve faible (hétérogénéité des études, faibles effectifs) [48] ;

- l'étude randomisée de Karkouti et al. (12 centres canadiens, 7402 patients) s'est déroulée en 2 temps : au départ pas de monitoring, puis utilisation du ROTEM[®] avec un algorithme réactualisé pour le FIBTEM A10 (seuil à 8 mm) et du Plateletworks[®]. L'utilisation du ROTEM[®] a été associée à une réduction de la transfusion de CGR (RR : 0,91 ; IC95 % : 0,85–0,98, $p = 0,02$), de CP (RR : 0,77 ; IC 95 % : 0,68–0,87, $p < 0,001$), mais pas de plasma ou de concentrés de facteurs. Le monitoring était associé à une réduction significative des hémorragies majeures, mais n'avait pas d'impact sur les complications, la durée d'hospitalisation et la mortalité [49]. Il est difficile de distinguer l'impact des TVE de celui d'une approche systématisée intégrant un algorithme défini de l'indication transfusionnelle. Ces études suggèrent néanmoins que l'indication transfusionnelle basée sur le monitoring biologique en temps réel et un algorithme défini est associée à une diminution de la transfusion et des complications hémorragiques.

En chirurgie cardiaque, il est proposé d'utiliser les TVE en cas d'hémorragie en fin d'intervention et en postopératoire. Ils sont réalisés essentiellement en sortie de CEC, plutôt après la neutralisation de l'héparine, pour guider la stratégie thérapeutique. Il est recommandé de les intégrer au sein d'algorithmes.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est actuellement le seul traitement curatif de l'insuffisance hépatique sévère. Les receveurs présentent des troubles de l'hémostase préopératoires plus ou moins marqués, auxquels se surajoute la coagulopathie peropératoire.

Les patients cirrhotiques présentent des modifications particulières et complexes de l'hémostase. Les protéines coagulantes et anticoagulantes, synthétisées essentiellement par le foie, diminuent simultanément lors d'une atteinte hépatique, à l'exception notable du facteur VIII. Un nouvel équilibre s'établit assurant une hémostase préservée, mais plus fragile, pouvant basculer vers un syndrome hémorragique ou thrombotique [50]. Les receveurs souffrant d'une hépatite fulminante présentent ces mêmes perturbations, mais leur concentration de facteur von Willebrand (vWF) est généralement élevée avec une concentration basse d'ADAMTS13, résultant en une hémostase équilibrée [51].

Ces anomalies se traduisent par une altération des tests usuels de coagulation faisant conclure à tort à un risque hémorragique. Pourtant ces tests (TQ par exemple) ne permettent pas de prédire le risque hémorragique [52] ou thrombotique [53]. Les tests usuels n'évaluent que les facteurs procoagulants sans tenir compte de la balance avec les systèmes inhibiteurs de la coagulation [54]. Ceci expliquerait l'absence de saignement anormal lors d'actes mineurs ou même d'interventions plus à risque hémorragique chez des patients cirrhotiques n'ayant pas reçu de transfusion prophylactique de PFC et/ou CP [55,56]. Au cours de la TH, la modification de la production et de la clairance des protéines de la coagulation peut entraîner une hémostase très perturbée, encore aggravée par l'ischémie du greffon hépatique et du réseau splanchnique [57].

En TH, plusieurs études ont montré l'intérêt des TVE pour la réduction de la transfusion [58–61]. Une seule étude prospective et randomisée a comparé la transfusion basée sur le TEG[®] et les tests usuels et a montré une réduction de la transfusion de PFC grâce à l'utilisation du TEG[®] [62]. Roulet et al. ont mené une étude avant/après (stratégie basée sur les tests standards de laboratoire versus stratégie basée sur le ROTEM[®]) incluant 60 patients, qui n'a pas montré de différence de besoins transfusionnels entre les groupes [63]. Seules les transfusions de plaquettes et de fibrinogène étaient guidées par le ROTEM[®]. De plus, les quantités transfusées étaient déjà peu importantes dans le groupe « avant », avec l'existence d'un protocole écrit, probablement difficiles à diminuer davantage.

Selon l'appareil, la consommation transfusionnelle peut varier, confirmant que les seuils transfusionnels ne sont pas bien déterminés [64–66]. D'après les données d'une étude récente, un paramètre dérivé du ROTEM[®], le temps nécessaire à la vélocité maximale de formation de caillot permettrait d'identifier les patients cirrhotiques à haut risque de saignement [67].

Comme pour d'autres situations hémorragiques, des études en TH ont montré une bonne corrélation entre l'A10 du FIBTEM et la concentration de fibrinogène, permettant l'obtention rapide d'un résultat avec les TVE [68–70]. Toutefois, en cas de déficit majeur en fibrinogène (< 1 g/L), la corrélation avec le MCF du FIBTEM ou l'amplitude maximale du TEG FF perd en précision [60,71].

L'hyperfibrinolyse a été décrite comme une cause majeure du saignement non chirurgical au cours de la TH [72–74]. Les résultats concernant l'intérêt du ROTEM[®] dans la détection de la fibrinolyse et son traitement sont controversés [63,75]. L'administration systématique d'antifibrinolytique ne semble pas nécessaire [76]. Toutefois, la réduction des besoins transfusionnels basée sur le traitement de la fibrinolyse lorsqu'elle est détectée semble justifiée par l'étude de Trzebicki et al. [75].

En TH, l'utilisation des TVE peut être une aide à la diminution de la transfusion de produits sanguins labiles, probablement au prix d'une augmentation de la transfusion de fibrinogène. Les TVE manquent de sensibilité pour le diagnostic de l'hyperfibrinolyse. Il est proposé de ne pas attendre l'apparition de tracés typiques d'hyperfibrinolyse pour utiliser les antifibrinolytiques si d'autres éléments cliniques sont présents (saignement diffus, saignement massif).

Pédiatrie

Plusieurs rapports d'utilisation des TVE en pédiatrie ont été publiés, mais peu d'études concernent la gestion des transfusions dans la chirurgie hémorragique de l'enfant.

Des valeurs de références ont été publiées chez des nouveau-nés et enfants sains pour le TEG[®] [77-84] et pour le ROTEM[®] [85,86] ainsi que chez l'enfant atteint de pathologies cyanogènes [83]. Il est intéressant de noter que chez les nouveau-nés, alors que les tests usuels indiquent une tendance hypocoagulable, les TVE révèlent un profil hypercoagulable comparativement aux adultes et que cette caractéristique persiste jusqu'à l'âge de 6 mois. Compte tenu des conditions très hétérogènes de réalisation des TVE dans ces études, il est conseillé de vérifier localement les valeurs de références retenues [87].

Le plus grand nombre d'études concerne la chirurgie cardiaque. Le risque hémorragique chez l'enfant bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC est très élevé ; la plupart des nouveau-nés et enfants nécessiteront la transfusion importante de produits sanguins labiles. Dans ce contexte, les TVE ont été utilisés afin de prédire la survenue d'événements hémorragiques, mais aussi d'orienter la stratégie thérapeutique grâce au développement d'algorithmes transfusionnels spécifiques à la population cardiaque pédiatrique [47].

Les études ayant essayé d'évaluer la valeur prédictive des TVE en chirurgie cardiaque ont abouti à des résultats contradictoires et décevants [88,89]. Ni les tests de coagulation utilisés en routine ni les TVE réalisés avant la chirurgie cardiaque n'ont permis de prédire la survenue des incidents hémorragiques périopératoires.

Plusieurs algorithmes transfusionnels ont été publiés et peuvent être utilisés et/ou adaptés afin de correspondre aux habitudes et pratiques de chaque centre [90,91]. Seule une étude prospective randomisée a comparé l'efficacité d'un algorithme transfusionnel utilisant le ROTEM[®] à une approche basée sur les tests usuels [91]. Si l'utilisation du ROTEM[®] permettait une réduction des besoins transfusionnels postopératoires, elle était associée à une augmentation des transfusions peropératoires, conduisant à une absence de différence globale. Ces résultats confirment les résultats obtenus dans une étude rétrospective montrant que

l'utilisation d'un algorithme basé sur le ROTEM[®] permettait un traitement précis de la coagulopathie, tout en conduisant à une utilisation plus abondante du fibrinogène [90]. Tout comme en chirurgie cardiaque adulte, si l'utilisation des TVE semble offrir certains avantages en chirurgie cardiaque pédiatrique, le niveau de preuve reste faible et d'autres études prospectives seront nécessaires afin d'évaluer le coût-bénéfice de l'utilisation des TVE.

Les données de la littérature sont nettement plus pauvres dans les autres chirurgies. Une seule étude ancienne a été publiée en transplantation hépatique pédiatrique. Il s'agit d'une étude descriptive des tracés du TEG[®] observés durant les différentes phases de la TH qui met en évidence des tracés similaires à ceux décrits chez l'adulte [92].

Quelques rapports ont été publiés pour les enfants polytraumatisés, mais il ne s'agit que d'études rétrospectives [93,94]. La plus grosse étude s'est déroulée sur 4 ans et a concerné 819 enfants. Elle montre une relation entre l'indice de fibrinolyse du r-TEG à l'admission et la mortalité [94].

L'essentiel des publications concernant l'utilisation de la thromboélastométrie au cours des chirurgies pour craniosténose proviennent d'une même équipe [95,96]. Les résultats de ces études rétrospectives, avec de faibles effectifs (9 à 47 enfants) suggèrent que le ROTEM[®] peut dépister des troubles de polymérisation de la fibrine alors que le dosage du fibrinogène n'est pas informatif, que le seuil transfusionnel du MCF FIBTEM peut être augmenté, ce qui permet de diminuer la transfusion de PFC et que cette attitude n'entraîne pas de surcoût. À noter que l'algorithme transfusionnel intègre une administration de FXIII en fonction des résultats de dosage réalisés au laboratoire (temps de réponse 45 minutes) avec un seuil pour transfuser du FXIII fixé à 30 %, voire 60 % en cas d'épisode de saignement massif. Une autre équipe a récemment publié une analyse rétrospective montrant l'intérêt du ROTEM[®] pour prédire les pertes sanguines et guider la transfusion, mais les algorithmes transfusionnels ne sont pas clairement définis [97].

En conclusion, les études permettant de situer la place des TVE dans la prise en charge périopératoire des enfants font clairement défaut. De même, les recommandations européennes ne font que suggérer l'utilisation des TVE pour détecter rapidement la coagulopathie de dilution ou l'hyperfibrinolyse (grade 2C) [98].

En pédiatrie, les TVE pourraient être intéressants en chirurgie cardiaque, avec toutefois une insertion dans des algorithmes très différents d'un centre à l'autre. Dans les autres chirurgies, la place éventuelle de ces dispositifs reste à préciser.

Où placer l'appareil : au lit du patient ou au laboratoire ?

Dans la plupart des études sur les TVE, le temps nécessaire à l'obtention des résultats des tests usuels est présenté comme un facteur limitant leur utilisation pour la prise en charge de l'hémorragie en périopératoire [99]. Le temps de réponse au laboratoire s'explique par les nombreuses étapes entre le prélèvement et la libération des résultats. La mise en place de circuits spécifiquement dédiés à l'urgence vitale permet de rendre les résultats de 4 tests utiles en contexte périopératoire (hématocrite, numération plaquettaire, TQ et fibrinogène), en 14 ± 3 minutes [2,100]. Quoiqu'il en soit, même si les délais préanalytiques et analytiques sont optimisés, l'étude prospective de Cotton et al. montre que la mise à disposition des résultats est significativement plus longue pour les tests usuels que pour le r-TEG (48 min vs 15 min respectivement) [18]. L'argument du gain de temps, largement utilisé, milite pour un positionnement des appareils à proximité du patient. Dans ce cas, ils sont utilisés par le personnel soignant sous la responsabilité du laboratoire selon la réglementation en vigueur encadrant la biologie délocalisée [101]. L'application de cette réglementation implique de nouvelles activités et responsabilités pour les équipes cliniques et biologiques. Des procédures définissant précisément le rôle de chacun doivent être mises en place pour le passage et l'analyse des contrôles de qualité ainsi que pour la conduite à tenir en cas d'un contrôle échoué, mais aussi pour la gestion des stocks et le suivi des maintenances. Des procédures dégradées doivent également être prévues en cas de panne d'un analyseur. Une formation aux phases préanalytiques et analytiques ainsi qu'à l'interprétation du résultat suivie d'une habilitation du personnel soignant par le biologiste doivent être organisées avec un suivi régulier du maintien des compétences.

Ces difficultés ont conduit de nombreux centres à placer ces appareils au laboratoire central. Dans ce cas, la réalisation par du personnel de laboratoire sécurise l'étape analytique, mais des circuits spécifiquement dédiés à l'urgence doivent être créés pour réduire au maximum la durée des différentes étapes. Le transport des prélèvements par pneumatique permet de réduire la durée d'acheminement, mais risque d'interférer avec la qualité préanalytique du prélèvement. Dans une étude récente, le transport par pneumatique déployé dans les hospices civils de Lyon n'affectait pas les résultats du ROTEM® [102]. Toutefois, chaque système de transport doit être validé localement (recommandations du GFHT, octobre 2015) [103]. Un technicien doit être instantanément disponible 24 h/24 pour assurer une prise en charge immédiate du prélèvement. Les procédures d'enregistrement rapide garantissant une bonne traçabilité du prélèvement doivent être clairement définies. Dès le début de la phase analytique, les tracés du TVE doivent être visibles en temps réel grâce à des écrans déportés dans les blocs

opératoires, sous réserve d'avoir formé et habilité à l'interprétation tout personnel susceptible d'utiliser le résultat à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. La validation biologique du résultat a posteriori de son utilisation n'est théoriquement pas autorisée en dehors de la biologie délocalisée. Une procédure dérogatoire, validée par les cliniciens et les biologistes en commission d'établissement doit être formalisée. Ce positionnement des TVE au laboratoire présente aussi l'avantage de pouvoir mutualiser un appareil pour plusieurs unités des soins. En France, les appareils se répartissent à parties égales entre le bloc opératoire et le laboratoire d'hémostase. Le choix doit être fait en fonction des organisations et des moyens mis à disposition localement en tenant compte de la réglementation rappelée ci-dessus.

À ces réflexions, s'ajoute la mise à disposition récente de deux analyseurs entièrement automatisés, le TEG® 6S et le ROTEM® sigma, qui ne requièrent plus d'opération de pipetage, la manipulation est beaucoup plus simple avec du consommable sous formes de cartouches prêtes à l'emploi, davantage adaptées à la biologie délocalisée. Toutefois, ces appareils ne dispenseront pas des formations et habilitations du personnel car la phase préanalytique reste critique de même qu'une interprétation correcte des différents paramètres. De plus, très peu d'études sont pour l'instant disponibles avec ces nouvelles générations d'appareils et les valeurs de références et les seuils définis dans les algorithmes transfusionnels devront être validés.

Les critères déterminants pour le choix du positionnement d'un TVE au bloc opératoire ou au laboratoire sont les suivants :

- les temps d'obtention des résultats du laboratoire sont-ils compatibles avec une prise en charge optimale du patient qui saigne ?
- les moyens informatiques seront-ils disponibles :
 - pour appliquer la réglementation relative à la biologie délocalisée en cas de positionnement au bloc opératoire ?
 - pour visualiser les tracés en temps réel sur écrans déportés en cas de positionnement au laboratoire ?
- le personnel :
 - en cas de positionnement au bloc opératoire :
 - nombre de personnes à former et rotation du personnel pour évaluer la faisabilité de la formation et le maintien des compétences,
 - le biologiste pourra-t-il nommer des responsables de l'entretien et du suivi de l'analyseur sous sa responsabilité ?

Le choix et l'implantation d'un TVE ne peuvent se faire qu'en concertation entre service clinique et laboratoire.

- en cas de positionnement au laboratoire : le personnel de laboratoire sera-t-il disponible 24 h/24 pour une prise en charge immédiate du prélèvement et la réalisation du TVE ?

Conclusion

Les TVE doivent être intégrés au sein d'algorithmes de prise en charge de la coagulopathie et du saignement, définis dans chaque centre et pour chaque population de patients. Alors

que leur intérêt semble démontré dans la prise en charge du traumatisé et en chirurgie cardiaque, des études de haut niveau de preuve manquent encore en obstétrique, en transplantation hépatique et en pédiatrie. En concertation avec le laboratoire de biologie, la localisation des appareils doit être adaptée au fonctionnement de chaque centre.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Samama CM. Thromboelastography: the next step. *Anesth Analg* 2001;92:563-4.
- [2] Chandler WL, Ferrell C, Trimble S, Moody S. Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion (Paris)* 2010;50:2547-52.
- [3] Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:103-6.
- [4] Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US, Monroe AL, Muresan AA, Brunner NE, et al. First report of the point-of-care TEG: a technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets* 2016;27:642-9.
- [5] Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, Collier T, Besser MW, Klein AA. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2015;13:1207-16.
- [6] Venema LF, Post WJ, Hendriks HG, Huet RC, de Wolf JT, de Vries AJ. An assessment of clinical interchangeability of TEG(R) and RoTEM(R) thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010;111:339-44.
- [7] 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;115:16-21.
- [8] Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia* 2010;65:44-9.
- [9] Agren A, Wikman AT, Ostlund A, Edgren G. TEG[®] functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg* 2014;118:933-5.
- [10] Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion (Paris)* 2010;50:2571-6.
- [11] Schlimp CJ, Cadamuro J, Solomon C, Redl H, Schöchl H. The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33 % diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro. *Blood Transfus* 2013;11:510-7.
- [12] David J-S, Durand M, Levrat A, Lefevre M, Rugeri L, Geay-Baillat M-O, et al. Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:319-27.
- [13] Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301-10.
- [14] Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thromboelastography and rotational thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:757-63.
- [15] Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thromboelastometry (ROTEM[®]) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:114.
- [16] Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the "Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study". *Br J Anaesth* 2011;107:378-87.
- [17] Davenport R, Manson J, De'ath H, Platten S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39:2652-8.
- [18] Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid thromboelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011;71:407-14.
- [19] Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:97.
- [20] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256:476-86.
- [21] Einersen PM, Moore EE, Chapman MP, Moore HB, Gonzalez E, Silliman CC, et al. Rapid thromboelastography thresholds for goal-directed resuscitation of patients at risk for massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:114-9.
- [22] Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
- [23] Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51.
- [24] Meyer MAS, Ostrowski SR, Sorensen AM, Meyer ASP, Holcomb JB, Wade CE, et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thromboelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res* 2015;194:581-90.
- [25] Raza I, Davenport R, Rourke C, Platten S, Manson J, Spoor C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:307-14.
- [26] Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauer M, Pezold M, Barnett C, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute Coagulopathy of Trauma. *Ann Surg* 2010;128:22-33.
- [27] Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thromboelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7.
- [28] 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;75:961-7.

- [29] Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- [30] Godier A, Bacus M, Kipnis E, Tavernier B, Guidat A, Rauch A, et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *Br J Anaesth* 2016;117:592-600.
- [31] Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66:41-8.
- [32] 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. *Transfusion (Paris)* 2012;52:23-33.
- [33] Johansson PI, Sørensen AM, Larsen CF, Windeløv NA, Stensballe J, Perner A, et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thrombelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion (Paris)* 2013;53:3088-99.
- [34] Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thrombelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55.
- [35] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 2016;263:1051-9.
- [36] Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012;109:851-63.
- [37] Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thrombelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth* 2014;23:10-7.
- [38] 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;5:266-73.
- [39] Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2009;116:1097-102.
- [40] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB-S, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124:1727-36.
- [41] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelastic-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017;119:411-21.
- [42] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelasticometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth* 2017;119:422-34.
- [43] Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT, et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: a qualitative review. *Anesth Analg* 2017;124:216-32.
- [44] Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.
- [45] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544-52.
- [46] Deppe A-C, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thrombelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016;203:424-33.
- [47] Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev* 2013;27:213-20.
- [48] Wikkelso A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD007871.
- [49] Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation* 2016;134:1152-62.
- [50] Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878-85.
- [51] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61.
- [52] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-8.
- [53] Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101.
- [54] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
- [55] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-93.
- [56] Perdigão JPV, de Almeida PC, Rocha TDS, Mota MRL, Soares ECS, Alves APNN, et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:e177-84.
- [57] Ozier Y, Steib A, Ickx B, Nathan N, Derlon A, Guay J, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:208-18.
- [58] Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42:2590-3.
- [59] Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1523-5.
- [60] Yang Lu S, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1097-105.
- [61] Abeyesundara L, Mallett S, Clevenger B. Point-of-care testing in liver disease and liver surgery. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:407-15.
- [62] Wang S-C, Lin H-T, Chang K-Y, Mandell MS, Ting C-K, Chu Y-C, et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transpl* 2012;18:1253-7.
- [63] Rouillet S, Freyburger G, Cruc M, Quinart A, Stecken L, Audy M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015;21:169-79.
- [64] Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:548-53.
- [65] Abuelkasem E, Mazzeffi MA, Lu SY, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA. Ex vivo evaluation of 4 different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:468-75.

- [66] Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:6146.
- [67] Tafur LA, Taura P, Blasi A, Beltran J, Martinez-Palli G, Balust J, et al. Rotation thromboelastometry velocity curve predicts blood loss during liver transplantation. *Br J Anaesth* 2016;117:741-8.
- [68] Blasi A, Beltran J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion (Paris)* 2012;52:1989-98.
- [69] Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010;104:422-8.
- [70] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009;124:132-6.
- [71] Seo H, Choi J-H, Moon Y-J, Jeong S-M. FIBTEM of thromboelastometry does not accurately represent fibrinogen concentration in patients with severe hypofibrinogenemia during liver transplantation. *Ann Transplant* 2015;20:342-50.
- [72] Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Tissue-type-plasminogen-activator-associated fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3542.
- [73] Ozier Y, Tsou M-Y. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:304-9.
- [74] Rouillet S, Freyburger G, Labrousse S, Morisse E, Stecken L, Quinart A, et al. Hyperfibrinolysis during liver transplantation is associated with bleeding. *Thromb Haemost* 2015;113:1145-8.
- [75] Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kolacz M, Jureczko L, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010;15:19-24.
- [76] Schofield N, Sugavanam A, Thompson K, Mallett SV. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl* 2014;20:584-90.
- [77] Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, Weinstein MS, Holbrook GW, Silvey EM, et al. Functional maturity of the coagulation system in children: an evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg* 1997;84:745-8.
- [78] Pivalizza EG, Pivalizza PJ, Gottschalk LI, Kee S, Szmuk P, Abramson DC. Celite-activated thromboelastography in children. *J Clin Anesth* 2001;13:20-3.
- [79] Kettner SC, Pollak A, Zimpfer M, Seybold T, Prusa AR, Herkner K, et al. Heparinase-modified thromboelastography in term and pre-term neonates. *Anesth Analg* 2004;98:1650-2.
- [80] Rajwal S, Richards M, O'Meara M. The use of recalcified citrated whole blood - a pragmatic approach for thromboelastography in children. *Paediatr Anaesth* 2004;14:656-60.
- [81] Chan K-L, Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PT. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. *Anesth Analg* 2007;105:1610-3.
- [82] Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol* 2008;130:99-102.
- [83] Raffini L, Schwed A, Zheng XL, Tanzer M, Nicolson S, Gaynor JW, et al. Thromboelastography of patients after Fontan compared with healthy children. *Pediatr Cardiol* 2009;30:771-6.
- [84] Sewell EK, Forman KR, Wong ECC, Gallagher M, Luban NLC, Massaro AN. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F79-84.
- [85] Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Metzger A, Kuint J, et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost* 2010;103:344-50.
- [86] Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmutz M, Strasak A, et al. Thromboelastometry [ROTEM(R)] in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth* 2010;105:827-35.
- [87] Horowitz GL. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- [88] Hayashi T, Sakurai Y, Fukuda K, Yada K, Ogiwara K, Matsumoto T, et al. Correlations between global clotting function tests, duration of operation, and postoperative chest tube drainage in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2011;21:865-71.
- [89] Faraoni D, Willems A, Savan V, Demanet H, De Ville A, Van der Linden P. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. A retrospective review. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:317-26.
- [90] Romlin BS, Wählander H, Berggren H, Synnergren M, Baghaei F, Nilsson K, et al. Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011;112:30-6.
- [91] Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114:91-102.
- [92] Kang Y, Borland LM, Picone J, Martin LK. Intraoperative coagulation changes in children undergoing liver transplantation. *Anesthesiology* 1989;71:44-7.
- [93] Vogel AM, Radwan ZA, Cox CS, Cotton BA. Admission rapid thromboelastography delivers real-time "actionable" data in pediatric trauma. *J Pediatr Surg* 2013;48:1371-6.
- [94] Liras IN, Cotton BA, Cardenas JC, Harting MT. Prevalence and impact of admission hyperfibrinolysis in severely injured pediatric trauma patients. *Surgery* 2015;158:812-8.
- [95] Haas T, Goobie S, Spielmann N, Weiss M, Schmutz M. Improvements in patient blood management for pediatric craniostomy surgery using a ROTEM® - assisted strategy - feasibility and costs. *Paediatr Anaesth* 2014;24:774-80.
- [96] Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesth Analg* 2008;106:725-31.
- [97] Meier PM, Zurakowski D, Goobie SM, Proctor MR, Meara JG, Young VJ, et al. Multivariable predictors of substantial blood loss in children undergoing craniostomy repair: implications for risk stratification. *Paediatr Anaesth* 2016;26:960-9.
- [98] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- [99] Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion (Paris)* 2005;45:1413-25.
- [100] Boissier E, Sévin-Allouet M, Le Thuaut A, De Gaalon S, Trossaert M, Rozec B, et al. A 2-min at 4500 g rather than a 15-min at 2200 g centrifugation does not impact the reliability of 10 critical coagulation assays. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:e118-21.
- [101] Vassault A, Annaix V, Houlbert C, Berkane Z, Vaubourdolle M, Goudable J, et al. Recommandations pour la maîtrise des phases pré-analytique et analytique des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012;70(Spec No. 1):233-48.
- [102] Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S, et al. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res* 2016;153:7-13.
- [103] GFHT. Recommandations préanalytiques en hémostase. La qualification d'un pneumatique pour le transport des tubes en hémostase; 2015, <http://site.geht.org/docutheque/?ss=pneumatique&theme=documents-gfht&subtheme=All>.