



# PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE DANS LES HÉMORRAGIES MASSIVES

## **Bruno Riou**

Service d'accueil des urgences, CHU Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13. Université Pierre et Marie Curie, Paris, France E.mail : bruno.riou@psl.aphp.fr

## **INTRODUCTION**

La coagulopathie est un facteur important de morbidité et de mortalité des hémorragies massives, y compris après contrôle chirurgical des lésions hémorragiques, d'autant que cette coagulopathie s'associe à une hypothermie et une acidose définissant une triade létale en traumatologie [1]. Des progrès récents ont été obtenus dans la compréhension des facteurs intriqués qui concourent à cette coagulopathie ainsi que dans sa prise en charge thérapeutique. Ainsi, en traumatologie, la mortalité des patients nécessitant une transfusion sanguine massive de plus de 50 concentrés érythrocytaires est-elle passée de 45 à 16 % [2]. Les résultats d'une étude récente sur le facteur VII activé laissent envisager une évolution majeure de la prise en charge médicamenteuse de ces coagulopathies [3].

### **1. CAUSES DE LA COAGULOPATHIE**

De très nombreux facteurs contribuent à induire une coagulopathie au cours d'une hémorragie massive (Tableau I). La principale cause de coagulopathie est la consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation liée à l'hémorragie, indissociable de l'hémodilution liée à la fois au remplissage vasculaire et à la transfusion de concentrés érythrocytaires dépourvus de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

La réanimation initiale du choc hémorragique par des solutés cristalloïdes et colloïdes induit une hémodilution. Or, la diminution du nombre de globules rouges interfère avec l'hémostase primaire, directement du fait du rôle des globules rouges dans celle-ci, et indirectement en diminuant la probabilité des plaquettes d'être en périphérie des vaisseaux sanguins et donc d'interagir au niveau des brèches vasculaires. Ce point a été bien mis en évidence par Escobar

et al [4] qui ont montré in vitro qu'un hémocrite abaissé se traduisait par une capacité moindre de produire un thrombus, et ce, que le nombre de plaquettes soit normal ou diminué. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement in vivo [5]. Certains ont évoqué le rôle de l'augmentation de la pression artérielle et de la diminution de la viscosité induites par le remplissage vasculaire initial dans le déplacement du clou plaquettaire, mais ces hypothèses théoriques n'ont pas reçu de confirmation.

### Tableau I

Principaux facteurs responsables d'une coagulopathie chez les traumatisés graves

- Consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes
- Dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes
- Hypothermie
- Acidose
- Hypocalcémie (transfusion sanguine et dilution)
- Hématocrite bas
- Lésions traumatiques spécifiques (hématome rétropéritonéal, traumatisme crânien, contusion pulmonaire, embolie graisseuse)
- Traitement anticoagulant, anti-agrégant plaquettaire, ou interférant avec le facteur Von Willebrand
- Déficit congénital de l'hémostase

Le remplissage vasculaire ne se limite pas à induire une hémodilution des facteurs de la coagulation et des plaquettes, mais provoque également une hypocalcémie qui a été probablement sous-estimée jusqu'ici [6]. L'hypocalcémie des polytraumatisés avait été essentiellement rapportée à la transfusion sanguine et aux citrates alors que l'hypocalcémie de dilution est un concept relativement récent [7]. Nous avons observé une incidence de 10 % d'hypocalcémies sévères ( $< 0,9 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) chez des polytraumatisés à l'arrivée à l'hôpital, donc avant toute transfusion [6]. Cette hypocalcémie répond probablement à plusieurs mécanismes intriqués : l'hémodilution principalement, mais aussi la fixation de calcium sur certains colloïdes comme les gélatines et sur les lactates plasmatiques libérés par l'état de choc. Cette hypocalcémie est très insidieuse car d'une part elle nécessite la mesure du calcium ionisé pour être détectée, et d'autre part son interférence avec l'hémostase n'est actuellement pas évaluée. En effet, les tests d'hémostase sont effectués sur des tubes sanguins dans lesquels le calcium a été initialement chélaté, et ensuite réalisés en présence d'un excès de calcium. Les conséquences de cette hypocalcémie ne sont donc pas actuellement correctement appréhendées dans notre pratique. On peut néanmoins recommander d'une part de doser systématiquement le calcium ionisé pour la dépister, et d'autre part de corriger toute hypocalcémie.

L'état de choc hémorragique se traduit par une acidose qui participe à l'aggravation de la coagulopathie. L'hypothermie est très fréquente, aggravée par le remplissage vasculaire et la transfusion sanguine malgré les précautions de réchauffement des perfusions utilisées. Cette hypothermie est reconnue de longue date comme étant un facteur de mauvais pronostic [8]. L'hypothermie est également un facteur important d'aggravation de la coagulopathie. Comme pour l'hypocalcémie, cette hypothermie est insidieuse car son interférence avec l'hémostase n'est actuellement pas évaluée en routine. En effet, les tests d'hémostase sont pratiquement tous effectués à 37°C.

Certaines lésions traumatiques s'accompagnent d'une fibrinolyse majeure (TP < 10 %, fibrinogène < 0,1 g.l<sup>-1</sup>) alors même que le saignement est relativement limité de même que l'hémodilution. Il s'agit surtout des hématomes retro-péritonéaux (environ 5 à 6 % des traumatismes graves du bassin) [9], des traumatismes crânio-cérébraux, notamment en cas de traumatisme pénétrant balistique, et plus exceptionnellement de contusion pulmonaire sévère ou d'embolies graisseuses.

Enfin, si les déficits congénitaux de l'hémostase restent rares en traumatologie, des patients de plus en plus nombreux bénéficiant d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire sont pris en charge en urgence dans le cadre d'une hémorragie massive.

## **2. CONSÉQUENCES SUR LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ**

L'hémorragie reste une cause importante de mortalité des traumatismes sévères. Aux Etats-Unis, 10 à 15 % de la transfusion sanguine sont consommés par les traumatismes [10]. Dans un centre de traumatologie américain, il a été rapporté que 9 % des patients bénéficient d'une transfusion sanguine, 6 % reçoivent du plasma, et 3 % des plaquettes [11]. De plus 3 % des traumatisés reçoivent plus de 10 unités de sang et ces patients consomment 71 % des unités de sang, avec une mortalité dans ce dernier groupe de 39 % [12]. Dans notre centre d'accueil des traumatisés de la Pitié-Salpêtrière, où une sélection plus importante des traumatismes graves est effectuée par le SAMU et où il s'agit essentiellement de traumatismes fermés, 46 % des traumatisés sont transfusés et 12 % reçoivent plus de 10 unités de sang [13].

La transfusion sanguine est un facteur indépendant associé à la mortalité, mais aussi aux infections, au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), au syndrome de défaillance multiviscérale (SDVM), et à l'admission en réanimation [14-17]. L'association à une surmortalité a été également observée chez l'enfant traumatisé [18]. Il est très difficile d'établir une relation de causalité mais celle-ci semble très probable. L'ancienneté des unités de sang transfusées semble un facteur favorisant les infections et le SDVM [19]. Sur le plan physiopathologique, plusieurs facteurs sont incriminés. Les unités de sang contiennent des débris de membranes cellulaires et des cytokines susceptibles d'induire des réactions inflammatoires. Le choc hémorragique et les lésions traumatiques sont également connus pour induire ce type de complications. Une potentialisation délétère des lésions traumatiques, du choc hémorragique qu'elles induisent, et de la réanimation qu'elles nécessitent, favorise donc les infections, le SDRA, le SDVM, et finalement le décès. Il est clair que la présence d'une coagulopathie accélère le saignement, augmente la transfusion de produits sanguins, et retarde la correction du choc. La présence d'une coagulopathie est un signe péjoratif [20], et la triade coagulopathie-hypothermie-acidose est souvent qualifiée de triade létale en traumatologie [1].

## **3. PRÉVENTION DE LA COAGULOPATHIE**

La coagulopathie ne doit pas être perçue comme un événement inéluctable car elle est accessible, dans une certaine mesure, à des actions de prévention. Cette prévention passe d'abord par une prise en charge coordonnée, préhospitalière et hospitalière, multidisciplinaire à l'hôpital, qui vise à orienter d'emblée

le patient vers le centre disposant d'un plateau technique adapté, et d'autre part à ne pas prendre de retard dans les décisions d'hémostase chirurgicale ou interventionnelle au sens large. L'utilisation des critères de gravité des traumatismes graves définis à Vittel doit devenir un langage commun entre les équipes hospitalières et préhospitalières [21]. Certaines hémorragies insidieuses peuvent être stoppées précocement, souvent dès la phase préhospitalière, limitant ainsi le saignement global et le remplissage vasculaire : hémorragies des plaies nécessitant une suture, notamment au niveau du scalp, ou un pansement compressif, hémorragies faciales nécessitant un tamponnement postérieur. La rapidité des décisions de chirurgie d'hémostase est l'un des facteurs importants, de même que la stratégie chirurgicale adoptée, qui doit intégrer les concepts de « damage control » [22]. De la même façon, la radiologie interventionnelle avec embolisation a pris une place majeure dans le traitement des traumatismes graves du bassin ou du foie [23]. La rapidité de décision et de réalisation de l'embolisation est également un facteur de prévention important des coagulopathies. Enfin, le monitoring étroit des variables influençant l'hémostase (Tableau I) et leur correction rapide, peuvent limiter la constitution d'un véritable cercle vicieux.

Etant donné les conséquences délétères de l'hémodilution, une nouvelle tendance se fait vers une rationalisation du remplissage vasculaire chez les traumatisés, visant à réduire le remplissage inutile, notamment avec une utilisation plus précoce et plus large des vasoconstricteurs [24].

Le rôle propre des produits de remplissage (dextrans, hydroxyéthylamidons) est devenu une question marginale avec la quasi-disparition des dextrans et l'arrivée des nouveaux hydroxyéthylamidons qui interfèrent peu avec le facteur Von Willebrand. La question reste toutefois posée pour les utilisations massives de ces derniers.

#### **4. TRAITEMENT CONVENTIONNEL**

Le traitement repose avant tout sur l'apport de facteurs de la coagulation par les plasmas frais congelés (PFC) et de plaquettes. Beaucoup d'équipes utilisent également le fibrinogène, notamment à la phase précoce en attendant de pouvoir disposer de PFC. La seule indication du PPSB (Kaskadil®) est un traitement préalable par les antivitamines K.

Les corrections de l'hypothermie et du choc font partie intégrante du traitement de la coagulopathie. L'hypocalcémie doit être corrigée quel que soit son mécanisme. Les apports systématiques de calcium avec la transfusion sanguine sont souvent sous-évalués probablement en raison des autres mécanismes à l'origine de l'hypocalcémie, notamment la dilution et l'acidose.

La plupart des équipes utilisaient l'aprotinine lorsqu'elles étaient confrontées à une fibrinolyse notamment lors d'un hématome rétropéritonéal. Empiriquement, l'aprotinine a permis de stopper ce processus fibrinolytique dans la plupart des cas, sous réserve de pouvoir corriger les autres mécanismes souvent associés de coagulopathie. La crainte est d'induire un état secondaire d'hypercoagulabilité facilitant la thrombose secondaire chez ces patients à haut risque de maladie thrombo-embolique.

En raison de cette crainte, l'aprotinine a été généralement administrée sous forme de bolus en évitant les perfusions continues chez ces patients. Néanmoins, il faut reconnaître que cette thérapeutique n'a guère été validée. Le retrait de

l'aprotinine nous laisse avec l'acide tranexamique, molécule moins efficace, dont on ne connaît pas le rôle exact dans les hémorragies massives.

## 5. FACTEUR VII ACTIVÉ

### 5.1. MÉCANISMES D'ACTION

Le facteur VII activé recombinant (FVIIa, NovoSeven®, Laboratoires Novo Nordisk) a été initialement développé pour le traitement des hémophilies. Son mécanisme d'action très original a amené à revoir les schémas classiques de la coagulation. Brièvement, le FVIIa agit en formant des complexes avec le facteur tissulaire (FT) libéré par le traumatisme et en activant directement le facteur X présent à la surface des plaquettes activées [25]. Ceci entraîne la formation explosive (« burst ») de thrombine qui est responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine, permettant la formation du caillot. Il ne s'agit pas d'un traitement de substitution, les concentrations de FVII obtenues étant très supérieures aux concentrations physiologiques. Surtout, l'action procoagulante est limitée aux endroits lésés caractérisés par la présence de FT et de plaquettes activées. Ceci explique l'excellente tolérance de ce médicament et particulièrement l'absence d'effets secondaires thromboemboliques.

### 5.2. ANALYSE DES ÉTUDES CLINIQUES

Depuis les premières publications israéliennes [26], de nombreux cas cliniques et séries de cas ont montré que le FVIIa peut être utile dans le traitement de la coagulopathie des patients traumatisés, la plus importante étant l'étude américaine de Dutton et al [27] qui ont inclus 81 patients souffrant de coagulopathie secondaire à un traumatisme. Le FVIIa (entre 40 et 150  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) a permis d'arrêter le saignement avec succès dans 75 % des cas. Les patients répondeurs ont ensuite eu besoin d'une transfusion de concentrés érythrocytaires moindre (médiane 4 vs 23). Il faut toutefois noter qu'il s'agissait d'hémorragies massives dans 46 cas, mais aussi d'hémorragies intracrâniennes isolées dans 20 cas, d'anomalies congénitales de l'hémostase dans 6 cas, et de traitements chroniques par les antivitamines K dans 9 cas. Il convient de rappeler que dans cette dernière situation le FVIIa n'est pas la thérapeutique adaptée et qu'il faut administrer du PPSB. Un des résultats importants de cette étude résulte dans la comparaison entre répondeurs et non répondeurs au rFVIIa : les non-répondeurs avaient été plus transfusés ( $27 \pm 13$  vs  $15 \pm 15$  concentrés érythrocytaires,  $P = 0,002$ ), avaient des plaquettes plus basses ( $86 \pm 60$  vs  $141 \pm 77.10^9.l^{-1}$ ,  $P = 0,04$ ), avaient un pH artériel plus acide ( $7,02 \pm 0,31$  vs  $7,29 \pm 0,15$ ,  $P = 0,002$ ), suggérant un traitement trop tardif et/ou une insuffisance de traitement conventionnel notamment par les plaquettes [27].

Un double essai clinique multicentrique international, randomisé, en double aveugle, contre placebo, a été récemment conduit afin d'étudier l'efficacité du FVIIa chez des patients victimes d'un traumatisme fermé ou pénétrant [3]. Les patients ont été randomisés pour recevoir 3 doses de rFVIIa (200, 100 et 100  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) ou un placebo, après avoir reçu 6 concentrés érythrocytaires, et ont été traités après avoir reçu 2 autres concentrés érythrocytaires (soit 8 au total), la deuxième et la troisième doses étant administrées 1 et 3 heures après la dose initiale. Le FVIIa a permis une réduction significative du critère de jugement principal, la quantité de concentrés érythrocytaires transfusés (critère de substitution du saignement) et a diminué significativement l'incidence de la

transfusion massive (> 20 concentrés érythrocytaires, définition a posteriori) chez les patients victimes d'un traumatisme fermé et survivant plus de 48 heures, et a permis de diminuer significativement l'incidence du SDRA sur l'ensemble des patients victimes de traumatismes fermés [3].

Des arguments en faveur de la dose utilisée dans cet essai clinique ont été apportés par une étude de modélisation pharmacocinétique effectuée à partir de cet essai clinique, qui a montré que la dose utilisée avait permis d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes pour obtenir un effet hémostatique approprié [28]. Toutefois, il convient de souligner que la concentration cible de FVIIa (40 U.ml<sup>-1</sup>) choisie dans cette étude n'est basée que sur des données in vitro, laissant donc le débat sur la dose adéquate ouvert.

Un groupe d'expert mandaté par les principales sociétés savantes européennes concernées par le sujet, a récemment conclu que le FVIIa à la dose initiale de 200 µg.kg<sup>-1</sup>, suivie de deux doses de 100 µg.kg<sup>-1</sup> administrées 1 et 3 heures après la première dose, permet de diminuer le nombre de concentrés érythrocytaires transfusés, de diminuer l'incidence de la transfusion massive, et de diminuer l'incidence du SDRA chez les patients ayant un traumatisme fermé [29]. Ces experts ont également considéré que les effets du FVIIa chez les patients victimes d'un traumatisme pénétrant restent incertains, et qu'aucune recommandation ne peut être donnée dans cette indication. En effet, aucun effet significatif n'a été observé sur les besoins transfusionnels chez ces patients, bien qu'une tendance à la réduction du nombre de concentrés érythrocytaires transfusés et de la transfusion massive ait été notée [3]. En effet, par rapport aux traumatismes fermés, le saignement des traumatismes pénétrants est plus facilement contrôlé par la chirurgie et la quantité de saignement y est souvent moindre. Dans l'étude de Boffard et al [3], le saignement moindre des traumatismes pénétrants a pu réduire la puissance de l'essai à détecter une réduction significative du saignement, ce qui pourrait expliquer l'absence de réduction significative des besoins transfusionnels. Le problème de la sélection adéquate des patients victimes d'un traumatisme pénétrant et pouvant bénéficier du FVIIa devra être résolu dans les études futures.

### **5.3. PLACE DU rFVIIA DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE**

Il y a donc des arguments solides en faveur de l'utilisation du FVIIa pour traiter les hémorragies non contrôlées des traumatismes fermés sévères. L'hémorragie massive est classiquement définie comme la perte d'au moins une masse sanguine en 24 heures. Des pertes sanguines plus importantes de l'ordre de 50 % de la masse sanguine en moins de 3 heures sont en général considérées comme requises pour envisager d'utiliser le FVIIa [29], ce qui correspond assez bien aux critères d'inclusion (> 8 concentrés érythrocytaires) de l'essai clinique multicentrique [3].

Le FVIIa ne doit être utilisé que comme une thérapeutique adjuvante au contrôle interventionnel (chirurgie/embolisation) de l'hémorragie et seulement lorsque les autres tentatives de contrôle du saignement ont échoué. Le FVIIa n'est efficace que si les principales sources d'hémorragies (plaies de vaisseaux) ont été tariées. L'utilisation du FVIIa ne doit pas remplacer l'utilisation conventionnelle des produits sanguins et dérivés du sang : concentrés érythrocytaires, PFC, plaquettes, cryoprécipités, fibrinogène. Le FVIIa n'est donc pas un traitement de première intention. De toute façon, pour être efficace sur le plan hémosta-

tique, le FVIIa nécessite un taux suffisant de plaquettes et de fibrinogène. Tous les efforts doivent être faits pour corriger ou au moins réduire les effets des facteurs interférant avec l'hémostase, en particulier l'hypothermie, l'acidose sévère, l'hématocrite bas, et l'hypocalcémie. Il est nécessaire de maintenir une concentration de fibrinogène suffisante. Le FVIIa induit la formation explosive de thrombine grâce à sa fixation aux plaquettes activées : en conséquence, un nombre de plaquettes suffisant est également nécessaire. Chaque fois que possible, il convient également de corriger les effets d'éventuels traitements anticoagulants préalablement reçus par le patient. Tous ces éléments sont bien résumés dans l'algorithme des recommandations européennes [29, 30]. Par ailleurs, le FVIIa ne doit pas être administré chez des patients dont le pronostic est jugé au-dessus de toute ressource thérapeutique d'après l'évaluation clinique de l'équipe médicale qui le prend en charge [29, 30].

Aucune méthode n'est actuellement disponible pour indiquer la prescription du FVIIa ou monitorer son efficacité. En conséquence, le monitoring de l'efficacité du FVIIa repose sur l'appréciation visuelle de l'importance du saignement et sur l'évaluation des besoins transfusionnels après administration du FVIIa. Ceci est également valable pour l'administration d'une seconde dose.

#### **5.4. ENCADREMENT DES PRESCRIPTIONS**

En raison de la publication de très nombreux cas cliniques et séries de cas cliniques et d'un essai clinique favorables au FVIIa, les médecins prenant en charge des traumatisés sévères prescrivent de plus en plus fréquemment le FVIIa dans cette indication, y compris en France. Certains pays ont déjà élaboré des recommandations nationales (par exemple la récente conférence de consensus américaine sur l'utilisation hors AMM du FVIIa [31]), et des recommandations européennes ont très récemment été publiées [29, 30]. Une étude randomisée conduite en traumatologie vient d'être arrêtée en raison de l'impossibilité de mettre en évidence une différence. Ce résultat était malheureusement prévisible du fait de mauvais critères d'inclusion aboutissant à inclure une majorité de patients peu graves. Il est donc possible que le FVIIa n'aura pas d'AMM dans cette indication au moins pendant de nombreuses années. Il est donc nécessaire d'encadrer au maximum les prescriptions de ce médicament dans le cadre du contrat de bon usage des médicaments. Les effets secondaires ne sont pas encore complètement répertoriés dans cette indication, bien que les premières études conduites montrent un profil de sécurité d'utilisation très favorable. Un registre national français d'utilisation du FVIIa en traumatologie a été mis en place.

Deux écueils doivent être évités : le premier est l'administration inutile de ce médicament à un patient dont le pronostic doit être considéré comme au-dessus de toute ressource thérapeutique ; le deuxième est la prescription trop large de ce médicament coûteux à des patients pour lesquels le bénéfice serait insuffisant et les risques d'effets secondaires pas forcément nuls.

---

#### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Moore EE. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 1996;172:40
- [2] Cinat ME, Wallace WC, Natansk F, West J, Sloan S, Ocariz J, Wilson SE. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999;134:964-8

- [3] Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PIT, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15
- [4] Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988;28 :406-411
- [5] Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Beaumont JL, Coriat P. Role of hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology* 1998;88:1310-7.
- [6] Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli P, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005; 33:1946-52
- [7] Fulgenico JP, Riou B, Devilliers C, Guesde R, Saada M, Viars P. Plasma ionized calcium in brain-dead patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:832-7
- [8] Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma* 1987 ;27:1019-1024
- [9] Comprehensive Report on Blood Collection and Transfusion in the United States in 2001. Bethesda, Maryland. National Blood Data Resources Center. 2002
- [10] Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfusion Med Rev* 2003;17:223-31
- [11] Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BE, Hess JR. Blood transfusion use rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004;44:809-13.
- [12] Riou B, Landais P, Vivien B, Stell P, Labbene I, Carli P. Distribution of the probability of survival is a strategic issue for randomized trials in critically ill patients. *Anesthesiology* 2001; 95:56-63
- [13] Wudel JH, Morris JA, Yates K, Wilson A, Bass SM. Massive transfusion: outcome in blunt trauma patients. *J Trauma* 1991;31:1-7
- [14] Sawaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Read RA, Lezotte DC. Early predictors of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1994;129:39-45
- [15] Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putman AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003;54:898-905
- [16] Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Foretner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003;54:908-14
- [17] Orliaguet G, Meyer P, Blanot S, Jarreau MM, Charron B, Buisson C, Carli PA. Predictive factors of outcome in severely traumatized children. *Anesth Analg* 1998; 87:537-42
- [18] Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, Denny C, Silliman CC. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:570-2
- [19] MacLeod JBA Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44
- [20] Riou B, Thicoipé M, Atain-Kouadio P, Carli P. Comment évaluer la gravité ? In: SAMU de France ed. *Actualités en réanimation préhospitalière: le traumatisé grave*. SFEM Editions:Paris, 2002:115-128
- [21] Palmier B, Cantais E, Meaudre E, Kaisetr E. Principes des interventions d'hémostase. In: *Urgences 2005, Société Francophone de Médecine d'Urgence et SAMU de France Eds, Editions scientifiques L&C, Paris, 2005, 427-42*
- [22] Vivien B, Langeron O, Riou B. Prise en charge du polytraumatisé au cours des 24 premières heures. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 2004*
- [23] Smail N, Asehnoune K. Faut-il remplir les polytraumatisés ? In: Dartayet B ed. *Communications Scientifiques MAPAR 1999*. MAPAR Editions: Le Kremlin-Bicêtre, 1999:503-9
- [24] Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. Implications for therapy. *Anesthesiology* 2004;100:722-30
- [25] Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51:431-8
- [26] Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, Scalea TM. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709-18
- [27] Klitgaard T, Tabanera y Palacios R, Boffard K, Warren B, lau P, Rizoli S, Rossaint R, Kluger Y, Riou B. Pharmacokinetic of recombinant activated factor VII in severe trauma patients. *Crit Care* 2006; 10:R104

- [28] Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Williams DJ, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding- a European perspective. *Crit Care* 2006;10:R120
- [29] Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Williams DJ, Zideman D, Spahn DR. Recommandations européennes pour l'utilisation du facteur VII activé recombinant comme thérapeutique adjuvante du saignement majeur. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007;26:145-56
- [30] Shander A, Goodnough LT, Ratko T et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (Novoseven®) therapy. *P & T* 2005; 30:644-58