



Troubles de coagulation et saignements massifs aux soins intensifs

que faire ?

Éric Notebaert

Vous êtes de garde aux soins intensifs un beau vendredi soir qui s'annonçait plutôt calme. L'urgentologue vous appelle, car un jeune traumatisé est arrivé à l'urgence il y a 60 minutes. Traumatisme crânien, contusions pulmonaires, rupture possible de la rate, fracture du bassin instable et fracture d'une jambe. La pression artérielle du patient fluctue constamment. Deux échographies ciblées en traumatologie, réalisées dans la demi-heure suivant l'arrivée, montrent une possible aggravation d'un saignement intra-abdominal. Le malade devra certainement aller d'abord en salle d'opération pour une laparotomie et en radiologie pour des embolisations. Il a reçu trois litres de cristalloïdes et six culots de globules rouges. On vous demande à ce stade de le prendre en charge avec le chirurgien traitant. L'urgentologue a des questions pressantes pour vous : Dois-je donner du plasma frais congelé ? Des plaquettes ? Des cryoprécipités ? Combien d'unités ? Et du calcium ? Que lui répondez-vous ?

LES TROUBLES DE COAGULATION en situation d'urgence sont parfois difficiles à diagnostiquer et à traiter. Avons-nous affaire à un problème de la phase primaire ou secondaire de la coagulation ? Est-il dangereux d'exécuter certaines techniques dans ces situations ? Y a-t-il des risques importants associés aux transfusions de plaquettes, de plasma frais congelé et de cryoprécipités ? Quelles sont les recommandations actuelles ? Et sur quelles preuves s'appuient-elles ? Lorsque le malade doit subir des transfusions massives, quelle attitude faut-il adopter ? Y a-t-il un avantage à employer un protocole de transfusions massives ? Ce dernier a-t-il permis de diminuer la morbidité et la mortalité ? Le présent article tentera d'éclairer un peu le sujet et de proposer quelques éléments de réponse à ces questions.

ments de réponse à ces questions.

Faut-il corriger les valeurs de tests de coagulation perturbés ?

Prenons tout d'abord le cas d'un malade dont l'état est stable. Vous admettez aux soins intensifs un homme ayant des antécédents de cirrhose alcoolonutritionnelle et de bronchopneumopathie chronique obstructive, atteint de sepsis simple accompagné d'une pneumonie. Les éléments pertinents de son hémogramme sont les suivants : hémoglobine à 95 g/l, plaquettes à $35 \times 10^9/l$ et RIN à 2,4. Il ne saigne pas. Devez-vous corriger de telles valeurs de coagulation ?

En ce qui concerne la phase primaire de la coagulation, soit la phase plaquettaire, on sait que la fonction est généralement adéquate si le taux de plaquettes est supérieur à $20 \times 10^9/l$. Cependant, il est moins connu que cette phase dépend aussi d'une quantité de globules rouges suffisante à la fois pour garder les plaquettes en périphérie des vaisseaux et pour activer certaines enzymes plaquettaires (cyclo-oxygénase,

Le Dr Éric Notebaert, urgentologue, exerce à l'urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et à l'unité des soins intensifs de la Cité de la Santé de Laval. Il est également professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal.

thromboxane A₂). Une chute marquée de l'hémoglobine à des valeurs inférieures à 70 g/l peut inhiber l'agrégation plaquettaire, comme une chute du taux de plaquettes à 20 x 10⁹/l¹. Par ailleurs, il faut se rappeler que la fonction plaquettaire peut être altérée dans plusieurs circonstances, dont en présence d'insuffisance rénale chronique ou d'utilisation d'aspirine ou de clopidogrel (Plavix). Dans le cas du clopidogrel, si un saignement important apparaît, il faut donner d'emblée au moins cinq unités de plaquettes. Certains malades auront besoin de cinq ou dix autres unités².

En ce qui concerne les problèmes d'hémostase secondaire, les causes les plus fréquentes sont bien connues (*encadré*). Cependant, aucune étude n'a révélé un avantage à corriger des troubles de coagulation indiqués par des résultats de laboratoire si le malade ne saigne pas. Et ce sujet a été étudié dans plusieurs situations cliniques : hépatopathie, chirurgie cardiaque et vasculaire, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique urémique, pancréatite, brûlure, renversement d'une anticoagulothérapie par voie orale, etc.^{3,4}.

Pour revenir à notre malade, nous pouvons donc conclure qu'il n'y a absolument aucun avantage à lui transfuser d'emblée des plaquettes ou des facteurs de coagulation de façon préventive.

Si vous devez maintenant installer une voie centrale chez ce malade, est-ce que cela changera votre plan ? Il est certain que dans une telle situation vous

Encadré

Causes les plus fréquentes des troubles de l'hémostase secondaire

- ⊗ Hépatopathies diverses
- ⊗ Carences alimentaires en vitamine K
- ⊗ Présence d'inhibiteurs de la coagulation dans certaines affections
- ⊗ Sepsis

favoriserez les vaisseaux compressibles, soit les veines jugulaires interne et fémorale. Deux études réalisées avant l'ère de l'échographie systématique des voies centrales nous donnent quelques éléments de réponse. Dans la première, on a constaté qu'un RIN supérieur à 5,0 entraînait plus d'hématomes superficiels tandis qu'un taux de

plaquettes inférieur à 10 x 10⁹/l provoquait plus de saignements⁵. Dans le deuxième cas, c'est plus l'expérience du médecin que l'ensemble des paramètres de coagulation qui permettait d'établir le risque de complications hémorragiques⁶. Certains médecins d'expérience décideront donc d'installer une voie centrale sous échographie sans corriger la coagulation. D'autres voudront peut-être tenter de corriger les problèmes de thrombocytopenie et de RIN auparavant. Il s'agit d'une zone grise dans laquelle les avantages et les risques doivent être bien soupesés. Nous tenterons de clarifier cet aspect en répondant aux deux autres questions qui suivent.

Votre malade saigne.

Quels sont les seuils transfusionnels acceptables ?

Les plaquettes

Les critères pour la transfusion de plaquettes sont résumés dans le *tableau I*. Rappelons l'importance de corriger une anémie importante et un taux de fibrinogène inférieur à 1 g/l pour s'assurer que la phase primaire de la coagulation est adéquate.

Critères pour la transfusion de plaquettes

Taux de plaquettes	Indication de transfusion des plaquettes
< 5 x 10 ⁹ /l à 10 x 10 ⁹ /l	Considérer d'emblée en cas de risque de saignement spontané
< 11 x 10 ⁹ /l à 20 x 10 ⁹ /l	Risque de saignement spontané augmenté lorsque l'agrégation est altérée : sepsis, IRC*, thrombocytopathie
< 50 x 10 ⁹ /l	En cas d'intervention chirurgicale sur tissu non compressible
< 75 x 10 ⁹ /l	Si une épidurale est envisagée
< 100 x 10 ⁹ /l	En cas de saignement intracérébral

*IRC : insuffisance rénale chronique

Tableau II

Critères pour la transfusion de plasma frais congelé

- ⊕ Présence de saignement
- ⊕ Administration de 10 ml/kg à 15 ml/kg au départ
- ⊕ Persistance du saignement : donner jusqu'à 30 ml/kg
- ⊕ Prophylaxie : en cas d'opération urgente présentant un risque important de saignement chez un patient dont le RIN est supérieur à 1,5
- ⊕ Non-indiqué comme méthode pour renverser les effets du Coumadin, sauf en cas de saignement important

Le plasma frais congelé

Les critères pour la transfusion de plasma frais congelé sont résumés dans le *tableau II*. Soulignons qu'il n'est pas indiqué de donner ce produit pour renverser un RIN élevé à la suite de la prise de Coumadin, sauf en cas de saignement important. L'utilisation de vitamine K, de préférence par voie orale, doit alors être envisagée. On peut en répéter l'administration toutes les douze heures. Le *tableau III* résume les recommandations actuelles afin de corriger un RIN élevé à la suite d'une anticoagulothérapie par voie orale.

Les cryoprécipités

Les cryoprécipités sont malheureusement souvent oubliés. Leur importance est sous-estimée dans plusieurs contextes cliniques différents. Le *tableau IV* résume les indications de transfusion de cryoprécipités.

Vous décidez de transfuser un malade aux soins intensifs. Êtes-vous bien certain que les bienfaits seront supérieurs aux risques? En avez-vous discuté avec le malade ou sa famille?

Les risques associés aux transfusions

On peut séparer les risques associés aux transfusions en cinq classes :

1. erreurs administratives ;

Tableau III

Correction d'un RIN élevé causé par la prise de Coumadin

RIN	Recommandations générales
3 – 5	⊕ Diminuer la dose de Coumadin
6 – 9	⊕ Sans saignement : cesser le Coumadin temporairement ⊕ Risque de saignement : vitamine K, 1 mg – 3 mg par voie orale
> 10	⊕ Sans saignement : vitamine K, 3 mg – 5 mg par voie orale ⊕ Avec saignement : vitamine K, 10 mg par voie orale ⊕ Avec saignement important : PFC* 15 ml/kg – 30 ml/kg

*PFC : plasma frais congelé

Tableau IV

Critères pour la transfusion de cryoprécipités

- ⊕ Persistance de saignements importants malgré l'utilisation de plasma frais congelé
- ⊕ Taux de fibrinogène ≤ 1 g/l
- ⊕ Traumatismes crâniens, car ils entraînent une défibrination rapide et grave : considérer tôt la transfusion de cryoprécipités
- ⊕ Renversement rapide d'une thrombolyse
- ⊕ Dose à donner : 10 unités, afin d'augmenter le taux de fibrinogène de 0,5 g/l. Répéter, au besoin

2. réactions transfusionnelles hémolytiques et allergiques ;
3. complications infectieuses ;
4. syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) ;
5. problèmes d'immunomodulation.

Nous ne discuterons pas ici des erreurs administratives ni des réactions transfusionnelles afin de traiter plus à fond du TRALI, problème fréquent chez les grands malades, malheureusement assez méconnu et potentiellement mortel. Certaines infections associées aux transfusions sont bien connues. Pour en

Aucune étude n'a révélé un avantage à corriger des troubles de coagulation indiqués par des résultats de laboratoire si le malade ne saigne pas.

Repère

Tableau V

Infections associées aux transfusions

- ⊕ Infection par le VIH
- ⊕ Hépatites C et B
- ⊕ Infection par les HTLV-1 et 2
- ⊕ Infection par le cytomégalo virus
- ⊕ Malaria
- ⊕ Infection par le parvovirus B19
- ⊕ Fièvre du Nil occidental
- ⊕ Contaminations bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*)
- ⊕ Autres infections très rares*
 - ⊕ dengue
 - ⊕ grippe aviaire
 - ⊕ maladie de Chikungunya
 - ⊕ maladie de Chagas
 - ⊕ autre

* Il faut penser à ces infections lorsque le sang transfusé vient d'une personne qui a séjourné ou vécu en zone d'endémie.

savoir plus sur les complications infectieuses, consultez le *tableau V*.

Qu'est-ce que le TRALI ?

Le TRALI est un œdème pulmonaire bilatéral qui survient dans les heures suivant une transfusion, sans surcharge liquidienne ni défaillance cardiaque associée⁷. Les critères diagnostiques ont été établis lors de la conférence de consensus de Toronto en 2004 et sont présentés dans le *tableau VI*. Le TRALI peut être de nature immune (causé par la présence d'anticorps antigranulocytes dans le sang transfusé) ou non immune (attribuable à la formation de lipides biologiquement actifs). Trouble pratiquement inconnu il y a quelques décennies, il est de mieux en mieux caractérisé maintenant. Il s'agit possiblement de la première ou de la deuxième cause de mortalité associée aux transfusions. Le TRALI immun est certainement le plus morbide. Son incidence précise est actuellement difficile à évaluer, mais on estime qu'il survient dans une transfusion sur 5000 de façon générale et dans une sur 2000 à la suite de la transfusion de plasma frais congelé. Il apparaît de façon très caractéristique chez une personne déjà malade. C'est le fameux modèle de *Two Hit* de Silliman⁸. Le TRALI cause le dé-

Tableau VI

Critères diagnostiques du TRALI⁷

- ⊕ Œdème pulmonaire bilatéral sans surcharge liquidienne
- ⊕ Survenue moins de six heures après la transfusion
- ⊕ $PaO_2/FiO_2 < 300$ ou $Sat O_2 < 90\%$ à l'air libre
- ⊕ Absence d'autres facteurs de risque d'un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (pneumonie, aspiration, sepsis, polytraumatisme, pancréatite, etc.)
- ⊕ Présence d'un facteur de risque, diagnostic de « TRALI possible »

cès ou y contribue dans de 5 % à 10 % des cas. C'est une maladie difficile à prévenir. Il est possible que la leucoréduction, technique standard de traitement du sang au Canada depuis plusieurs années, en diminue l'incidence, tout comme certaines techniques de lavage du plasma par détergent. Cette dernière méthode demeure toutefois une approche expérimentale. Le seul traitement existant actuellement est la ventilation mécanique, comme pour le syndrome de détresse respiratoire aigu.

L'immunomodulation

Les phénomènes d'immunomodulation suivant les transfusions sont connus de longue date, mais leur importance clinique est encore très difficile à évaluer. Si plusieurs recherches en physiologie et sur des animaux ont révélé une diminution de l'immunité attribuable à l'exposition à plusieurs antigènes contenus dans les produits sanguins, des études rétrospectives et prospectives ont montré une association entre la transfusion et une incidence accrue d'infections, de sepsis, de défaillance multisystémique et de mortalité⁹. Un lien causal n'a cependant pas été établi. La recherche est très difficile dans ce domaine, car les travaux doivent porter sur un très grand nombre de cas et se faire sur de longues périodes.

Il peut donc y avoir des avantages à transfuser un malade, mais parfois aussi des complications possiblement mortelles. Certaines sont bien caractérisées, et d'autres, beaucoup moins. Par conséquent, le geste transfusionnel n'est certainement pas banal. Et cette prescription doit faire l'objet d'une discussion éclairée avec le malade ou sa famille, à moins d'une ur-

gence extrême. De plus, il est maintenant fortement recommandé de consigner cette discussion dans le dossier du malade. Cette pratique est, en fait, devenue la norme.

Docteur, on est en train de perdre le malade !

Revenons à notre cas du début. Il s'agit d'une véritable urgence. C'est un peu notre « Code 99 » en transfusion. Le paradigme est tout autre ici : le patient va mourir si on ne lui transfuse pas très rapidement les produits dont il a besoin. Les définitions de l'expression « transfusions massives » les plus utiles en clinique sont : la nécessité de donner plus de quatre culots à l'heure ou de transfuser plus de 50 % du volume sanguin en quatre heures. La mortalité globale dans ces cas est alors élevée, soit 40 %. Elle peut même atteindre 75 % si un trouble de l'hémostase apparaît. Cependant, des taux de survie de 40 % à 70 % ont été observés chez des malades qui avaient reçu plus de 50 culots dans le cadre d'un protocole de transfusions massives¹⁰. La coagulopathie, l'hypothermie et l'acidose forment une triade mortelle bien connue (figure). Par conséquent, la correction de la première doit se faire en évitant à tout prix les deux autres¹¹.

Lorsqu'un malade saigne abondamment, plusieurs questions surgissent. Les colloïdes ont-ils une place en réanimation ? Quand donner du plasma frais congelé, des plaquettes, des cryoprécipités et du calcium ? Quel rapport doit-on utiliser ? Comment réchauffer les produits sanguins ? Et surtout, comment

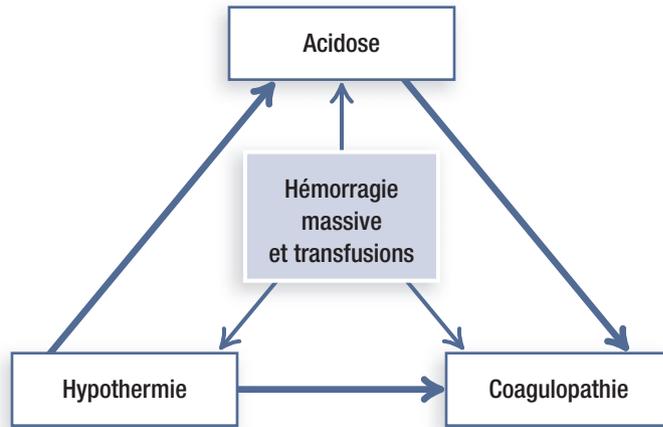
s'assurer que les communications entre le médecin, les infirmières, le personnel de la banque de sang et le préposé se font sans heurts et éviter que la salle de réanimation ne devienne un véritable cirque ?

Afin de résoudre ces problèmes, nous avons mis sur pied il y a un an, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, un protocole de transfusions massives. Ce dernier est utilisé en moyenne d'une à deux fois par mois et nous a grandement facilité la tâche. L'étude de tous les cas où il a été employé est en cours. Ce protocole fait partie d'un projet de recherche qui porte sur les répercussions de l'introduction du protocole sur la morbidité et la mortalité des patients (étude avant et après le protocole).

Première question : Cristalloïdes ou colloïdes¹ ? Les cristallobides ont la cote en Amérique, car ils provoquent une légère hypercoagulabilité par rapport aux

Figure

Triade mortelle



La prescription de produits sanguins doit faire l'objet d'une discussion éclairée avec le malade ou sa famille, à moins d'une urgence extrême. De plus, il est maintenant fortement recommandé de consigner cette discussion dans le dossier du malade. Cette pratique est devenue la norme.

Les définitions de l'expression « transfusions massives » les plus utiles en clinique sont : la nécessité de donner plus de quatre culots à l'heure ou de transfuser plus de 50 % du volume sanguin en quatre heures. La mortalité globale dans ces cas est alors élevée, soit 40 %. Elle peut même atteindre 75 % si un trouble de l'hémostase apparaît.

Repères

Tableau VII**Protocole de transfusions massives**

N° d'envoi	Temps	Globules rouges (aux 30 minutes)	Plasma frais congelé (aux 30 minutes)	Plaquettes (aux 60 minutes)	Cryoprécipités (aux 90 minutes)
1	0 min	4			
2	30 min	4	2		
3	1 h	4	2	5	
4	1 h 30	4	2		10
5	2 h	4	2	5	
6	2 h 30	4	2		
7	3 h	4	2	5	10
8	etc.	etc.	etc.	etc.	etc.

colloïdes, bien que les plus récents colloïdes sur le marché aient des effets minimaux sur la coagulation¹. Dès que la pression ne se maintient pas avec quelques litres de cristalloïdes, on doit passer rapidement aux produits sanguins.

Deuxième question : Le patient risque-t-il d'avoir besoin de transfusions massives ? Trois approches sont possibles ici :

1. Transfuser selon l'évolution clinique et les valeurs de laboratoire (hémogramme, RIN-temps de céphaline, fibrinogène). Les délais associés à cette méthode peuvent parfois être très longs.
2. Utiliser un score prédictif. Certaines échelles sont bien faites et incluent des éléments cliniques et des épreuves de laboratoire. Elles peuvent être particulièrement utiles dans les milieux où ces cas sont assez rares¹². Les délais associés sont en général plus courts.
3. Transfuser seulement en fonction du jugement clinique du médecin. Cette méthode a le grand avantage de permettre le début des transfusions très rapidement. C'est celle que nous avons privilégiée dans notre milieu.

Troisième question : Comment s'assurer que le malade reçoit rapidement les produits sanguins prescrits et que le rapport globules rouges (GR)/plasma frais congelé, GR/plaquettes et GR/cryoprécipités sera adéquat ? Il existe deux façons :

1. Transfuser au cas par cas, chaque médecin suivant son propre algorithme. C'est l'approche que nous utilisions auparavant et qui entraînait inévitablement des retards, des téléphones répétés à la banque de sang, des oublis quant aux prélèvements ainsi que beaucoup de tensions et de frustrations.
2. Transfuser selon un protocole de transfusions massives afin d'harmoniser les pratiques, de simplifier les façons de faire et de réduire les pertes de temps et les problèmes de communication. C'est la méthode que nous utilisons depuis un an. Afin de créer notre protocole, nous avons revu la littérature sur le sujet. Plusieurs solutions ont été proposées¹³⁻¹⁸, comprenant à divers degrés l'utilisation de plasma frais congelé, de plaquettes et de cryoprécipités. Nous avons opté pour des rapports qui nous semblaient très près des valeurs physiologiques, soit 4 culots globulaires et 2 unités de plasma frais congelé toutes les 30 minutes, auquel

S'il n'est pas prouvé que l'utilisation d'un protocole de transfusions massives diminue le taux de mortalité, il est cependant certain que cette méthode accélère la livraison des produits sanguins et diminue l'incidence des coagulopathies.

Repère

on a ajouté 5 unités de plaquettes toutes les 60 minutes et 10 cryoprécipités toutes les 90 minutes. Lorsque le protocole de transfusions massives est déclenché, nous recevons donc toutes les 30 minutes une boîte contenant l'ensemble des produits indiqués ci-dessus (tableau VII). De plus, des bilans sont faits toutes les heures : hémogramme, RIN-temps de céphaline, fibrinogène, électrolytes ainsi que calcium et lactates. L'état acidobasique et la température du malade sont suivis de près. Soulignons qu'il n'est pas absolument prouvé que l'utilisation d'un protocole de transfusions massives diminue le taux de mortalité des malades. Il est cependant certain que cette méthode accélère la livraison des produits sanguins et diminue l'incidence des coagulopathies.

Retour au cas clinique

Dans un cas comme celui de notre jeune patient du début, il est certain que le malade aurait été mis sous protocole de transfusions massives. Dans la grande majorité des cas, le protocole ne dure que deux ou trois heures, le temps d'arriver à stopper le saignement par intervention chirurgicale ou embolisations. Le protocole se poursuit donc, que le malade soit à l'urgence ou ailleurs dans l'hôpital, jusqu'à ce que le médecin traitant juge qu'il peut y mettre fin. ☞

Date de réception : 11 mars 2008

Date d'acceptation : 5 mai 2008

Mots clés : coagulopathie, transfusions massives, syndrome pulmonaire aigu post-transfusionnel (TRALI), traumatologie, soins intensifs.

Le Dr Éric Notebaert n'a signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

- Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM et coll. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51 (4): 293-310.
- Chen L, Bracey AW, Radovanecvic R et coll. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128 (3): 425-31.
- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ et coll. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126 (1): 139-52.
- O'Shaughnessy DE, Atterbury C, Bolton Maggs P et coll. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126 (1): 11-28.
- Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with

Summary

Coagulation problems and massive bleeding at the intensive care unit: what to do? Coagulation problems in an emergency situation are sometimes difficult to characterize and treat. The correction of laboratory anomalies by transfusion of blood products is not generally indicated, except in case of extreme values leading to a risk of important bleeding. When these laboratory anomalies are complicated by bleeding, or an invasive technique must be performed, you can refer to the criteria of platelet, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusions found in this article. Risks associated with transfusions are reminded, with special emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and the importance of informed consent. When a patient suffers a massive bleeding, various caring strategies are suggested. Approach by massive transfusion protocol is thoroughly exposed and our traumatology center protocol is detailed.

Keywords: coagulopathy, massive transfusions, Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI), traumatology, intensive care

- liver disease and coagulopathy – A prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25 (5): 481-5.
- DeLoughery TG, Liebler JM, Simonds V et coll. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion* 1996; 36 (9): 827-31.
 - Toy P, Popovsky MA, Abraham E et coll. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33 (4): 721-6.
 - Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105 (6): 2266-73.
 - Malone DL, Dunne J, Tracy JK et coll. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003; 54 (5): 898-907.
 - DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 2004; 20 (1): 13-24.
 - Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A et coll. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997; 42 (5): 857-62.
 - Yücel N, Lefering R, Maegele M et coll. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) – Score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006; 60 (6): 1228-37.
 - Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006; 60 (6): S91-6.
 - Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB et coll. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62 (1): 112-9.
 - Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95 (2): 130-9.
 - Spivey M, Parr MJ. Therapeutic approaches in trauma-induced coagulopathy. *Minerva Anestesiol* 2005; 71 (6): 281-9.
 - Forestner JE. Massive transfusion protocol for trauma. *ASA Newsl* 2005; 69 (11): 7-8.
 - Hirshberg A, Dugas M, Banez EI et coll. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003; 54 (3): 454-63.