

# MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE DANS UN SERVICE D'URGENCES

M. TONGLET (1, 3), J-M. MINON (2, 3), F. DAMAS (4), M. CLANET (5), M. VERGNION (1)

**RÉSUMÉ :** Nous présentons ici le protocole de transfusion massive créé et mis en place en 2013 au sein du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège. Ce document a pour but d'optimiser la réponse transfusionnelle de notre institution face aux rares situations d'hémorragies massives mettant en péril la survie du patient.

**MOTS-CLÉS :** *Transfusion massive - Choc hémorragique - Protocole thérapeutique - Dérivés sanguins - Hémostase*

IMPLEMENTATION OF A MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL IN AN EMERGENCY DEPARTMENT

**SUMMARY :** We present here the massive transfusion protocol implemented in our institution in 2013. It will improve our management of critical massive bleeding, a situation which is rare in our hospital, but carries a high mortality risk.

**KEYWORDS :** *Massive transfusion - Haemorrhagic shock - Protocol - Blood products - Hemostasis*

## INTRODUCTION

Les hémorragies graves sont des urgences occasionnellement rencontrées dans nos hôpitaux : elles représentent souvent une gageure pour les cliniciens.

La transfusion massive n'a pas de définition consensuelle. Elle est souvent décrite comme le recours à plus de 10 unités de concentré de globules rouges (CGR) sur les premières 24 heures (1). Elle fait partie intégrante de la réanimation des patients présentant une hémorragie massive participant à une réanimation hémostatique agressive souvent nommée «Damage Control Resuscitation» (DCR) (2, 3). Ce concept associe une hémostase rapide (chirurgicale ou radiologique) et une réanimation transfusionnelle agressive et précoce (2).

Identifier les patients présentant une hémorragie massive constitue un défi. Définir cette situation *a posteriori* par son traitement est paradoxal. La définir par sa physiopathologie reviendrait à l'identifier comme une situation où l'hémorragie est active, à débit élevé, et s'associe à une coagulopathie aiguë, en particulier en cas de traumatisme. Comprendre cette coagulopathie et son importance permet de comprendre les concepts régissant la transfusion massive et, plus largement, la réanimation hémostatique.

Nous aborderons ici quelques notions qui permettent de comprendre l'intérêt et le rôle d'un protocole de transfusion massive, comme partie intégrante du traitement des hémorragies graves.

## EVALUATION DE L'ÉTAT CLINIQUE

Reconnaître un patient souffrant d'une hémorragie massive n'est pas une chose évidente. Cela doit, de plus, être rapidement fait, au risque de retarder le traitement dont les chances de succès sont, en partie, liées à la précocité de sa mise en route (2, 3).

Que ce soit à l'aide de scores prédictifs cliniques ou d'analyses biologiques, l'objectif est d'identifier au plus vite le patient souffrant d'une hémorragie et d'une coagulopathie associées.

Le score TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) et le score ABC (Assessment of Blood Consumption) tentent de prédire la nécessité d'une transfusion massive (4, 5). D'autres scores existent. Aucun, en ce compris le TASH et l'ABC, n'a fait l'objet d'étude prospective.

Les analyses biologiques tentent d'identifier les signes d'hypoperfusion et de coagulopathie. Le saignement actif conduit, en effet, à un état de choc hypovolémique et à une perte relative du transporteur d'oxygène qu'est l'hémoglobine. Il mène donc à une hypoperfusion et à une hypoxie tissulaire. Identifier cette hypoxie tissulaire par dosage de la lactatémie et de l'excès de base permet d'attester de l'importance du saignement et de la gravité de la situation (2).

Cette hypoperfusion va être l'un des nombreux déterminants de la coagulopathie aiguë (6). Depuis 2003, est décrit le développement

(1) Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège.  
(2) Chef de Service, Service de Biologie clinique et Clinique de Thrombose-Hémostase, CHR Citadelle, Liège.  
(3) Comité de Transfusion, CHR Citadelle, Liège.  
(4) Service des Soins Intensifs, CHR Citadelle, Liège.  
(5) Service d'Anesthésie, CHR Citadelle, Liège.

d'une coagulopathie endogène, dans les suites immédiates d'un traumatisme grave. Celle-ci n'est pas uniquement liée à l'hémodilution ou à l'hypothermie, qui peuvent contribuer au développement d'une coagulopathie (6, 7), mais elle peut apparaître dans les instants suivant le traumatisme avec une activation systémique des voies fibrinolytiques et anticoagulantes (8). Cette coagulopathie aggrave lourdement le pronostic (9). Une hypofibrinogénémie peut apparaître précocement et constitue aussi un facteur péjoratif (10).

Une évaluation biologique de la coagulopathie peut être réalisée par les techniques de thromboélastométrie qui évaluent de manière dynamique et fonctionnelle la formation du caillot en termes de vitesse de formation, consistance ou délai de fibrinolyse (11). La capacité de ces techniques à prédire la nécessité d'une stratégie transfusionnelle et à la guider sont de plus en plus étudiées (11,12). Leur place est encore imparfaitement définie, mais leur capacité à offrir rapidement des résultats pouvant orienter le traitement est certainement intéressante (fig. 1).

## PRISE EN CHARGE

Ayant reconnu une situation justifiant l'instauration en urgence d'une réanimation hémostatique agressive, ce traitement spécifique doit être démarré en intégrant les concepts physiopathologiques évoqués plus haut.

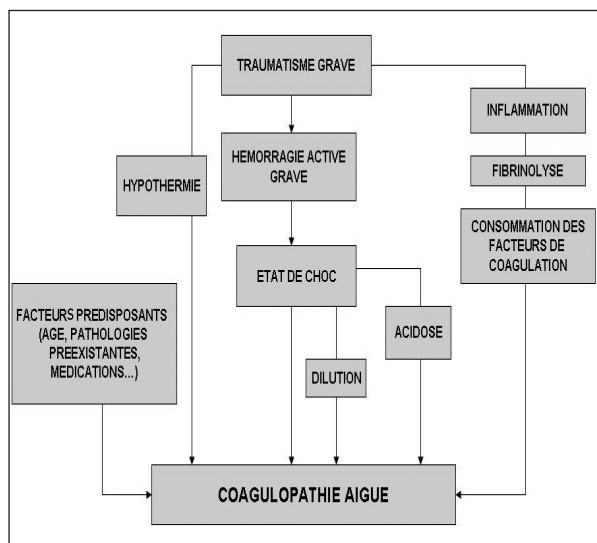


Figure 1. Mécanismes de la coagulopathie du traumatisé.

## RAPIDITÉ D'ACTION

On réduira au maximum le temps pour obtenir l'arrêt du saignement en accélérant chaque étape de la prise en charge : période pré-hospitalière, contact avec le chirurgien, organisation du bloc opératoire ...

## LUTTE CONTRE L'HYPOTHERMIE

On luttera activement contre l'hypothermie au moyen de manœuvres mécaniques de réchauffement externe et par l'utilisation d'un perfuseur-réchauffeur, en particulier pour les CGR qui parviennent du laboratoire à 4 degrés Celsius.

## REPLISSAGE VOLÉMIQUE

On limitera l'usage du remplissage vasculaire par cristalloïdes et colloïdes. Ceux-ci contribuent au développement de la coagulopathie par effet de dilution, mais aussi par effet négatif sur la coagulation, en particulier pour les colloïdes qui sont responsables d'une altération du facteur de von Willebrand et dont il est démontré qu'ils altèrent la coagulation *in vitro* (13).

De nombreux auteurs proposent de tolérer un certain degré d'hypotension afin de limiter le débit de saignement. Cette stratégie, visant une pression artérielle systolique restant inférieure à 90 mmHg, peut être appliquée avec une bonne tolérance sur le plan viscéral, en dehors des situations de traumatisme crânien (2).

## TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES

La transfusion de produits dérivés sanguins (CGR, plasma frais congelé -PFC- et concentrés plaquettaires- CP) fera partie intégrante du traitement. Il est recommandé qu'elle débute au plus tôt (14) et diverses études monocentriques ont démontré des délais d'initiation de la transfusion diminués par l'existence d'un protocole de transfusion massive dans l'hôpital (15).

L'anémie contribue, par elle-même, à la coagulopathie, car les globules rouges participent à la margination des plaquettes à la périphérie des vaisseaux sanguins, là où elles sont nécessaires en cas de brèche (16).

## CHOIX DES CGR À TRANSFUSER

En première intention, sur base des règles de compatibilité érythrocytaire ABO, des CGR O seront transfusés. Deux à quatre unités seront données selon les disponibilités du dépôt d'urgence. Ce temps sera mis à profit

pour déterminer aussitôt le groupe sanguin du patient ou consulter, le cas échéant, son dossier immuno-hématologique. La transfusion sera alors poursuivie en isogroupe ABO, permettant d'épargner le précieux sang O.

Concernant le choix de l'antigène D (RhD), des CGR D négatif doivent toujours être transfusés chez une patiente RhD négatif en âge de procréer pour ne pas compromettre son avenir obstétrical, mais aussi chez les patients RhD négatif de moins de 18 ans ou avec hémoglobinopathie, pour ne pas induire une perte de chance en cas de transfusion ultérieure. Rentre bien entendu dans ces indications le patient allo-immunisé anti-D. L'élargissement de la compatibilité au phénotype Rh/kell dans ces indications dépendra de la disponibilité des produits adéquats dans les banques de sang locales (17).

#### *TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC)*

Il persiste toujours une controverse concernant le PFC : le meilleur moment pour en instaurer la transfusion, la quantité nécessaire, les risques encourus en termes d'infections, de défaillance organique, de Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) ... A l'exception de cette dernière, ces complications peuvent être la conséquence d'une quantité trop faible et d'une administration trop tardive de PFC transfusé (18, 19) ou la conséquence d'une trop grande quantité de PFC (20, 21).

#### *TRANSFUSION DE PLAQUETTES*

Chez le traumatisé, la thrombopénie est souvent un signe de gravité et s'accompagne volontiers d'une thrombopathie liée, entre autres, à l'acidose et à l'hypothermie. Les recommandations européennes de prise en charge du patient polytraumatisé proposent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à  $50 \times 10^9$  et à  $100 \times 10^9$  en cas de traumatisme crânien (22).

#### *RAPPORT CGR/PFC/CP*

De nombreuses études s'intéressent à cette question. Certaines d'entre elles sont issues de la pratique militaire (23, 24). Elles présentent des survies meilleures chez les patients transfusés avec des ratios PFC/ CGR les plus proches de 1/1 en cas d'hémorragie massive. Plusieurs études du monde civil démontrent la même tendance (18, 19, 25, 26). Duchesne et coll. rapportent une meilleure survie pour les patients ayant bénéficié d'une stratégie transfusionnelle de type 1/1, en comparaison au groupe pour

lequel une stratégie moins généreuse en PFC et CP a été appliquée (73,6% contre 54,8% de survie à 30 jours  $p < 0,009$ ) (27). Toutefois, il faut insister, d'une part, sur le fait que cela ne concerne exclusivement que les patients souffrant d'une hémorragie majeure et que le pronostic est aggravé en cas de saignement mineur (21, 28). D'autre part, la grande majorité de ces études s'intéresse aux traumatisés et peu de données existent pour d'autres contextes hémorragiques, chez des patients plus âgés, porteurs de comorbidités, ... Enfin, le niveau d'évidence de ces études reste limité, aucune n'étant prospective.

#### *INTÉRÊT D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE*

La création par Cotton et coll. (3) d'un protocole de transfusion massive au sein d'un service qui pratiquait déjà régulièrement la transfusion agressive, a permis d'améliorer le pronostic des patients ciblés par le protocole (survie à 30 jours de 56,8% contre 37,6%,  $p < 0,001$ ) et de diminuer le taux de complications auxquelles ils furent soumis. Il en est de même dans deux autres études monocentriques avec une mortalité à 30 jours diminuée de 45% à 19% et de 27% à 17% (15, 30).

#### *TRAITEMENTS ADJUVANTS*

Est également intégré au protocole le recours à des agents hémostatiques qui peuvent jouer un rôle thérapeutique et contribuer à limiter l'utilisation des dérivés sanguins dont on connaît les effets négatifs potentiels (20, 21) et le caractère précieux.

#### *Récupération de sang autologue*

Les systèmes de récupération du sang pour transfusion autologue ont été développés afin de réduire la consommation des CGR en chirurgie. Ils comportent un dispositif comportant un lavage-concentration qui permet d'obtenir un produit sanguin constitué quasi exclusivement de globules rouges en solution salée avec un hématocrite de 50 à 60% (31). Il existe un certain degré d'hémolyse, des risques infectieux (32) et un risque potentiel de coagulation intravasculaire disséminée (33). Ces techniques sont utilisées en traumatologie et peuvent être envisagées face à un hémopéritoine ou un hémothorax (34, 35). Une autotransfusion de sang total, non lavé, drainé dans une cavité pleurale est également une option possible, à réserver aux situations d'urgence extrême vu les risques potentiels (36).

### *Antifibrinolytiques*

L'étude CRASH-2 démontre une baisse de mortalité de 16% à 14,5% lorsque l'on administre un gramme d'acide tranexamique au départ de la prise en charge (avant la 3<sup>ème</sup> heure), suivi d'un second gramme dans les 8 heures, sans augmentation associée des événements thrombotiques (37).

### *Desmopressine*

La desmopressine (DDAVP) est utilisée pour améliorer l'agrégabilité plaquettaire chez les patients souffrant d'hémophilie A et de maladie de von Willebrand (38). Son utilisation a été étudiée dans d'autres situations où la fonction plaquettaire est compromise (patient sous anti-agrégant, circulation extracorporelle) (39).

### *Autres facteurs de coagulation*

Le fibrinogène, dont la diminution précoce en cas de traumatisme ou de défibrination du post-partum a été étudiée (10, 40), pourrait également être un agent hémostatique intéressant (41). Les données de la littérature sont toutefois encore insuffisantes pour en proposer un usage systématique. La présence d'une hypofibrinogénémie (dont le seuil à fixer n'est pas formellement défini) (10) pourrait être une indication.

Le facteur VII activé recombinant est utilisé dans les hémorragies sévères chez les patients hémophiles A ou B porteurs d'inhibiteurs (42), mais son intérêt dans les hémorragies massives sans hémophilie a été infirmé dans l'étude CONTROL qui a démontré une mortalité inchangée et un plus grand taux de complications thromboemboliques (43).

L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation II, VII, IX, X (PPSB) est recommandée dans le cadre d'une hémorragie survenant chez un patient sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K ou par anticoagulant de nouvelle génération (en l'absence et l'attente d'une autre possibilité thérapeutique pour ces derniers et sans preuve scientifique) (44). Leur utilisation en dehors de ce contexte ne s'appuie que sur des preuves insuffisantes (45).

### *Contrôle de la calcémie*

Une attention particulière doit être accordée à la calcémie qui peut baisser très tôt lors de la prise en charge d'une hémorragie grave (46). L'hypocalcémie peut être aggravée par la dilution et par l'apport du citrate contenu dans les poches des dérivés sanguins. Outre ses effets

délétères sur le plan myocardique, elle altère la coagulation.

### *LIMITATIONS ET RISQUES LIÉS À L'UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE*

La mise en place d'un protocole de transfusion massive doit prendre en compte les potentiels inconvénients, risques et effets secondaires d'une telle stratégie. Ces données doivent alors être intégrées dans une réflexion globale de la balance entre risques et bénéfiques.

On connaît les risques classiques que les mesures d'hémovigilance tentent de réduire au minimum (réaction transfusionnelle aiguë, erreur de compatibilité, risques infectieux). A ceux-ci s'ajoutent les risques au niveau respiratoire (TRALI ou TACO : Transfusion Associated Cardiac Overload) (18), ou au niveau infectieux avec incidence accrue chez les patients transfusés (20, 47).

Le TRALI est actuellement la principale cause de mortalité induite par la transfusion. Définie comme la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie dans les 6 heures qui suivent une transfusion, cette complication est grevée d'un taux de mortalité de 6% (48).

Dans la transfusion massive, les procédures d'hémovigilance sont simplifiées au minimum requis vu l'urgence.

Il existe des difficultés potentielles de traçabilité des poches délivrées. En cas de retard de communication d'interruption du protocole, des poches non nécessaires peuvent être délivrées et constituent alors un gaspillage très problématique.

La transfusion massive comporte des limitations en termes d'impact. L'incidence des hémorragies graves requérant une telle stratégie est en effet très faible (49). L'impact en termes de santé publique est donc probablement faible en comparaison d'autres mesures s'adressant aux traumatisés (gestion des traumatismes crâniens, mesures de prévention, ...).

### **CONCLUSION**

La mise en place d'un protocole de transfusion massive au sein d'un Service d'Urgences doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge des urgences hémorragiques graves dont les traumatismes sévères sont le plus grand pourvoyeur. Elle implique une réflexion sur la reconnaissance de cette situation particulière où s'associent un saignement actif

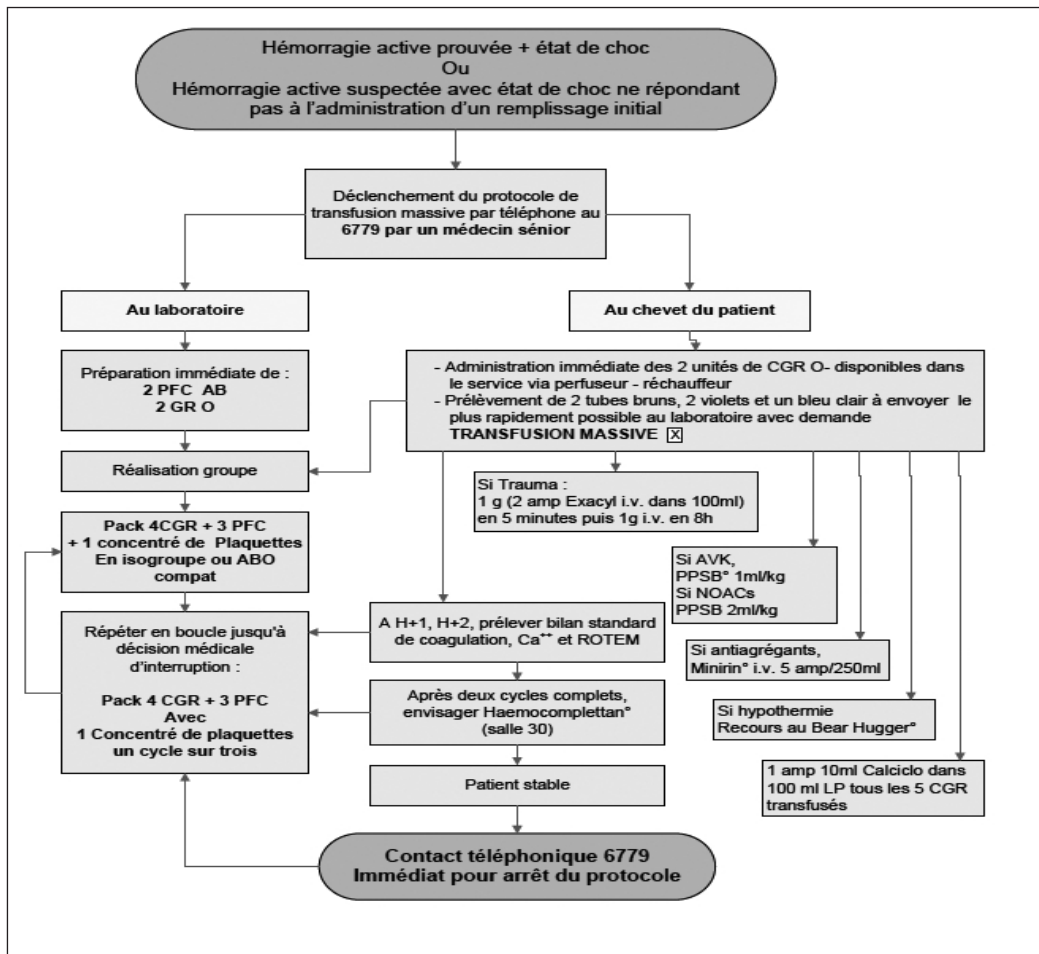


Figure 2. Logigramme du protocole de transfusion massive.

à haut débit, une instabilité hémodynamique, une hypoperfusion tissulaire et une coagulopathie. La stratégie transfusionnelle s'intègre dans la réanimation hémostatique globale qui, appliquée aux bons patients, permettra une amélioration de la prise en charge de ce type de situation où la mortalité est très élevée. Elle est l'objet de réflexions aussi passionnantes que complexes, sans bénéficier d'un consensus définitivement établi. Sa composition est à même d'évoluer dans les années futures, mais, en intégrant les données actuelles et en étant conscient des limitations et des risques, il est possible de proposer un protocole de transfusion massive dont l'instauration semble être un atout précieux (16, 30, 31) (fig. 2).

## BIBLIOGRAPHIE

- Schols SE, Heemskerk JW, van Pampus EC.— Correction of coagulation in dilutional coagulopathy : use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev*, 2010, **24**, 44-52.
- Beekley AC.— Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med*, 2008, **36**, S267-274.
- Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al.— Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*, 2008, **64**, 1177-1182.
- Yucel N, Lefering R, Maegele M, et al.— Trauma associated severe hemorrhage (TASH)-score : probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*, 2006, **60**, 1228-1236.
- Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al.— Early prediction of massive transfusion in trauma : simple as ABC (assessment of Blood Consumption)? *J Trauma*, 2009, **66**, 346-352.
- Martini WZ, Holcomb JB.— Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg*, 2007, **246**, 831-835.
- Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, et al.— Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg*, 2011, **98**, 894-907.
- Brohi K, Singh J, Heron M, et al.— Acute trauma coagulopathy. *J Trauma*, 2003, **54**, 1127-1130.
- Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al.— Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*, 2010, **8**, 1919-1925.
- Schochl H, Neinaber U, Maegele M, et al.— Transfusion in trauma : thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*, 2011, **15**, R83.

11. Johansson P, Stissing T, Bochsén L, et al.— Thromboelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009, **17**, 45.
12. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al.— Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department : experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg*, 2012, **256**, 476-486.
13. Treib J, Haas A, Pindur G, et al.— Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb haemost*, 1997, **78**, 974-983.
14. Holcomb JB, Jenkins BJ, Rhee P, et al.— Damage control resuscitation : directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*, 2007, **62**, 307-310.
15. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, et al.— Massive transfusion protocols : the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg*, 2009, **209**, 198-205.
16. Uijtewaal WJ, Hijhol EJ, Bronkhorst PJ, et al.— Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol*, 1993, **264**, H1239-H1244.
17. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al.— Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfu Med*, 2013, **23**, 3-35.
18. Johansson PI, Oliveri R, Ostrowski SR.— Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock*, 2012, **5**, 120-125.
19. Duchesne J, Hunt JP, Wahl G, et al.— Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center : were we wrong for the last 60 years ? *J Trauma*, 2008, **65**, 272-276.
20. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al.— Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Propective nested case-control study. *Am J Respir crit care*, 2007, **176**, 886-891.
21. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al.— Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*, 2003, **54**, 908-914.
22. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.— Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated european guideline. *Crit Care*, 2013, **17**, R76.
23. Prat N, Pidcoke HF, Saillol A, et al.— Evolution of US military transfusion support for resuscitation of trauma and hemorrhagic shock. *Transfus Clin Biol*, 2013, **20**, 225-230.
24. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al.— The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*, 2007, **63**, 805-813.
25. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al.— Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*, 2008, **248**, 447-458.
26. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, et al.— A high ratio of plasma and platelets to red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg*, 2009, **197**, 565-570.
27. Duchesne JC, Kinomis K, Marr AB, et al.— Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma*, 2010, **69**, 46-52.
28. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al.— Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*, 2010, **210**, 957-965.
29. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, et al.— Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*, 2009, **66**, 41-48.
30. Zaydfudim V, Dutton W, Feurer I, et al.— Exsanguination protocol improves survival after major hepatic trauma. *Injury*, 2010, **41**, 30-34.
31. Umlas J, Foster R, Dala S, et al.— Red blood cell loss following orthopedic surgery : the case against postoperative blood salvage. *Transf*, 1994, **34**, 402-406.
32. Ezzedine H, Baele P, Robert A.— Bacteriologic quality of intraoperative autotransfusion. *Surgery*, 1991, **109**, 259-264.
33. Murray DJ, Gress K, Weinstein SL.— Coagulopathy after reinfusion of autologous scavenged red blood cells. *Anest Analg*, 1992, **75**, 125-129.
34. Bowley DM, Barker P, Boffard KD.— Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma : a randomized, control trial. *World J Surg*, 2006, **30**, 1074-1080.
35. Brown CV, Foulkrod KH, Sadler HT, et al.— Autologous blood transfusion during emergency trauma operations. *Arch Surg*, 2010, **145**, 690-694.
36. Baldan M, Giannou CP, Rizzardi G, et al.— Autotransfusion from haemothorax after penetrating chest trauma: a simple, life-saving procedure. *Trop Doct*, 2006, **36**, 21-22.
37. CRASH-2 Trial collaborators.— Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) : a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, **376**, 23-32.
38. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al.— 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von willebrand's disease. *Lancet*, 1977, **1**, 869-872.
39. Czer L, Bateman T, Gray R, et al.— Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass : reduction in blood product usage with desmopressin. *Jam Coll Cardio*, 1987, **9**, 1139-1147.
40. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, et al.— Association between fibrinogen level and severity of post-partum haemorrhage : secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*, 2012, **108**, 984-989.
41. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al.— Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2009, **7**, 795-802.
42. Hedner U.— Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost*, 2008, **100**, 557-562.
43. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al.— Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*, 2010, **69**, 489-500.

44. Pabinger-Fasching I.— Warfarin-reversal: results of a phase 3 study with pasteurized, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*, 2008, **122**, S19-22.
45. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceicao LM, et al.— Prothrombin complex concentrate (Octaplex) : a Portuguese experience in 1152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, **23**, 222-228.
46. Vivien B, Langeron O, Morell E, et al.— Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med*, 2005, **33**, 1946-1952.
47. Hill GE, Frawley W, Griffith K, et al.— Allogenic blood transfusion increases the risk of post-operative infections: a meta-analysis. *J Trauma*, 2003, **54**, 908-914.
48. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al.— Incidence and outcome of acute lung injury. *N Eng J Med*, 2005, **353**, 1685-1693.
49. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, et al.— Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion*, 2004, **44**, 809-813.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M. Tonglet, Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège, Belgique.  
Email : tongletm@yahoo.fr