



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8831

Recommandations pour la prévention et la prise en charge des hémorragies massives

Recommendations for prevention and guidance in case of severe bleeding

1 avril 2015

RESUME

Les récentes recherches sur la prise en charge du patient présentant une hémorragie massive ont profondément transformé la conception traditionnelle, les directives et la pratique clinique dans ce domaine. Le présent avis scientifique examine les preuves de plus en plus nombreuses selon lesquelles il convient de procéder à une réanimation hémostatique la plus précoce possible et donc d'adapter l'approche antérieure, qui consistait à maintenir un volume sanguin circulant et une capacité de transport de l'oxygène adéquats chez les patients traumatisés avant de corriger la coagulopathie. Ce compte-rendu se penche sur des aspects tels que les implications d'une hypofibrinogénémie relative, la présence d'une coagulopathie aiguë liée au traumatisme comme indicateur pronostique, la surveillance au chevet du patient de troubles de la coagulation, l'augmentation de la tolérance post-opératoire à l'anémie et de l'érythropoïèse préopératoire, les effets d'une réanimation liquidienne (hémodilution), les interventions chirurgicales dans le cadre du concept de la chirurgie de contrôle lésionnel et le rôle de la thérapie ciblée dans le traitement de complications hémorragiques potentiellement fatales en fonction du type et de la gravité des lésions. Il aborde également le fondement scientifique pour la prise en charge des patients sous médicaments anticoagulants, décrit les preuves disponibles quant à une surtransfusion de plasma frais congelé dans certaines situations et examine la justification de certaines autres options thérapeutiques, y compris du concentré de fibrinogène, des concentrés de complexe de prothrombine et de l'acide tranexamique, et des protocoles de transfusion massive. En l'absence d'essais randomisés contrôlés adéquats comparant ces différentes approches quant aux soins en traumatologie, les directives publiées à l'heure actuelle reposent sur l'expérience avec les patients dans le contexte périopératoire et sur l'opinion des experts. Cet avis scientifique argumente en faveur d'une stratégie globale de la gestion du sang pour le patient présentant une hémorragie massive.

Mots-clés et termes MeSH¹

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Hemorrhage/ blood	Severe bleeding, Critical bleeding, Major bleeding	Massaal bloedverlies	Hémorragie massive	Massivblutung
Blood Loss, Surgical/ prevention & control*	Prevention and control	Preventie en controle	Prévention et contrôle	Vorbeugung und Kontrolle
Hemorrhage/ prevention & control				
	Trauma management	Traumabeleid	Prise en charge du patient polytraumatique	Management von Polytrauma- patienten
Monitoring, Physiologic	Perioperative monitoring	perioperatieve monitoring	Monitoring périopératoire	perioperative Überwachung
Blood Coagulation Tests	Blood coagulation tests	Bloedstollings- testen	Tests de coagulation sanguine	Blutgerinnungstests
	Acute traumatic coagulopathy	acute traumatische coagulopathie	Coagulopathie aiguë liée au traumatisme	akute traumainduzierte Koagulopathie
Anticoagulants	Anticoagulants	Antistollings- geneesmiddelen	Anticoagulants	Antikoagulantien
Hemostasis	Haemostasis	Hemostase	Hémostase	Hämostase
Blood Coagulation Factors/ therapeutic use*	Blood coagulation factors	Bloedstollings- factoren	Facteurs de coagulation sanguine	Blutgerinnungs- faktoren
Blood Transfusion/ methods*	Blood transfusion	Bloedtransfusie	Transfusion sanguine	Bluttransfusion
Fibrinogen/ therapeutic use*	Fibrinogen	Fibrinogen	Fibrinogène	Fibrinogen
Hemorrhage/ drug therapy*	Drug therapy for haemorrhage	Geneesmiddel- therapie voor bloedverlies	Pharmaco- thérapie de l'hémorragie	medikamentöse Therapie bei Blutungen
Resuscitation/ methods*	Damage control surgery, Damage control resuscitation	Ingrep voor letselcontrole, Resuscitatie voor letselcontrole	Chirurgie de contrôle lésionnel, Ressuscitation de contrôle lésionnel	Schadens- begrenzung
Perioperative Care/ methods*	Perioperative care	Peri-operatieve zorg	Soins péri- opératifs	perioperative Versorgung

* MeSH (Medical Subject Headings): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

¹ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition rapide du scope de l'avis. Pour de plus amples informations sur la méthodologie, consultez le chapitre « Méthodologie ».

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET QUESTION	5
2. ELABORATION ET ARGUMENTATION	6
2.1 Méthodologie	6
2.2 Elaboration	7
2.2.1. <i>La physiopathologie de l'hémorragie massive</i>	7
2.2.2. <i>Comment prévenir les saignements massifs?</i>	12
2.2.3. <i>Le monitoring biologique des syndromes hémorragiques</i>	20
2.2.4. <i>Les stratégies pour traiter les hémorragiques massives</i>	24
3. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	35
4. REFERENCES	37
5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	46

ABREVIATIONS

2,3-DPG = 2,3-diphosphoglycérate

ADP = adénosine diphosphate

AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens

APC = *activated protein C*; protéine C activée

aPTT = *activated partial thromboplastine time*; temps de thromboplastine partielle activée

ARDS = *acute respiratory distress syndrome*; syndrome de détresse respiratoire aiguë

ATC = *acute traumatic coagulopathy*; coagulopathie aiguë liée au traumatisme

CE = concentré érythrocytaire

CP = concentré plaquettaire

C_{max} = concentration maximale du produit qu'on retrouvera dans le sang après administration

C_{min} = concentration minimale du produit qu'on retrouvera dans le sang après administration

DCS = *damage control surgery*; chirurgie de contrôle lésionnel

DDAVP = *deamino-delta-D-arginine vasopressin*

EPO = érythropoïétine

HAS-BLED score = schéma de stratification du risque *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly*; INR = *International Normalized Ratio*

Hb = hémoglobine

LTA = *light transmission aggregometry*; agrégométrie par transmission lumineuse

MHP = *massive haemorrhage protocol*; protocole d'hémorragie massive

MDRD = *modification of diet in renal disease*

MTP = *massive transfusion protocol*; protocole de transfusion massive

NACO = nouveaux anticoagulants oraux

PAI-1 = *plasminogen activator inhibitor-1*

PCC = *prothrombin complex concentrate*; concentré de complexes prothrombiniques; concentré des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B) et X (facteur de Stuart)

PFC = plasma frais congelé

POCT = *point of care test*; test au lieu de soins/prélèvement

PT = *prothrombin time*; temps de prothrombine

rHu-EPO = érythropoïétine recombinante humaine

s.c. = administration sous-cutanée

TAFI = *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*

TE = thromboembolique

TEP = *trauma exsanguination protocol*

TGT = *thrombin generation test*; test de génération de thrombine

TRAP = *thrombin receptor-activating peptide*

TVP = thrombose veineuse profonde

1. INTRODUCTION ET QUESTIONS

L'hémorragie massive reste une cause importante de décès. Au cours de ces dix dernières années, la prise en charge de cette pathologie a fortement évolué. La recherche ainsi que le souci de rationalisation de l'utilisation des composants sanguins tendent à optimiser le traitement de l'hémorragie massive. Les derniers développements en la matière apporteront de nouvelles perspectives de prise en charge.

Suite à ces développements récents, plusieurs centres de traumatologie ont adopté une stratégie nouvelle concernant la prise en charge de l'hémorragie massive. Elle consiste à limiter l'administration de cristaalloïdes/colloïdes en faveur des composants sanguins afin de limiter les conséquences néfastes de l'hémodilution. Un rapport érythrocytes/plasmas/plaquettes de 1:1:1 est avancé sans toutefois faire l'unanimité. Une meilleure compréhension de l'hémostase et de la coagulopathie liée à l'hémorragie permet une meilleure prise en charge des accidents hémorragiques. De nombreux progrès ont également été faits en ce qui concerne le monitoring de l'hémostase. On observe également un regain d'intérêt pour des techniques déjà anciennes, s'intéressant à l'hémostase sur sang complet (thromboélastographie).

Ces profonds changements, en ce qui concerne la prise en charge de l'hémorragie massive, imposent au clinicien de se tenir régulièrement au courant, afin de traiter de manière optimale cette problématique. Afin de proposer une mise à jour scientifique exhaustive entre professionnels de la santé, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a organisé une conférence d'experts afin d'aborder le sujet de l'hémorragie massive dans sa globalité.

Les objectifs spécifiques de la réunion d'experts étaient:

- Fournir un cadre intégré pour le raisonnement clinique et la réflexion sur les bases de la physiologie, de la prévention et de la surveillance des pertes graves de sang;
- Rendre compte de la controverse entourant la transfusion sanguine dans le traitement des saignements graves ainsi que fournir un rapport d'évaluation des efforts déployés pour déterminer l'efficacité des protocoles de transfusion sanguine;
- Discuter et anticiper la valeur des essais récents ou en cours concernant les hémorragies massives;
- Informer les participants sur les approches pratiques les plus rigoureuses pour gérer et traiter des hémorragies sévères ou réfractaires;
- Informer les participants sur la nature et les limites des concepts de chirurgie de contrôle lésionnel (*damage control surgery*).

2. ELABORATION ET ARGUMENTATION

2.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Afin d'examiner la prévention et la prise en charge des hémorragies massives de manière exhaustive, l'organisation d'une conférence d'experts ainsi que l'élaboration de recommandations ont été confiés au groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » ayant des expertises en transfusion sanguine, soins intensifs et médecine d'urgence.

L'élaboration de l'avis s'est faite en plusieurs temps: l'organisation d'une conférence d'experts, la rédaction de rapports par thème hautement spécialisé, la discussion en groupe de travail des rapports mis en commun et harmonisés. L'élaboration est basée sur une revue de la littérature scientifique ainsi que sur l'opinion des experts.

La conférence d'experts « *Severe bleeding: from basics to practice* » a eu lieu le 28 novembre 2013 à Bruxelles. Au cours de cette journée, les participants ont pu suivre des exposés « *up to date* », traitant aussi bien des aspects physiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémorragie massive que de son monitoring et de sa prévention. Pas moins de neuf exposés ont été présentés par des orateurs de renommées internationales, à savoir:

Session 1: Physiology of anaemia

« *Bleeding and anaemia: compensatory mechanisms* » (Ph. Van der Linden, Bruxelles);

Session 2: How do I prevent massive bleeding?

« *Erythropoiesis: preventive actions* » (Y. Beguin, Liège);

« *Anticoagulant and antiplatelet agents* » (F. Mullier, Mont-Godinne-Dinant, Namur);

Session 3: How do I monitor massive bleeding?

« *Monitoring and point-of-care diagnostic tools* » (S. Eeckhoudt, Bruxelles);

Session 4: How do I treat massive bleeding?

« *Coagulopathy associated with massive haemorrhage* » (K. Brohi, Londres);

« *Red blood cell/plasma/platelet ratio and massive transfusion protocols* » (A. Godier, Paris);

« *More pharmaceuticals and less plasma?* » (N. Rahe-Meyer, Bielefeld);

« *Damage control surgery* » (D. Ysebaert, Edegem);

Closing session: Patients with critical bleeding: from basics to practice

« *Do we need protocols, guidelines or personalised therapy?* » (J. Stensballe, Copenhague).

Une **session satellite** a également été présentée par le Dr. M. Tonglet (Liège) avec comme thème,

« *Trauma management and bleeding research in Belgium* ».

Le symposium se voulait pluridisciplinaire. Ce point a été honoré, tant au niveau des orateurs que du public. Les différents praticiens intervenant dans la prise en charge de l'hémorragie massive étaient bien représentés (banque de sang, laboratoire, quartier opératoire, médecine aiguë, hématologie, etc.). En tout, 330 experts de Belgique et même de l'étranger ont montré un fervent intérêt pour cette journée (parmi lesquels environ 295 étaient effectivement présents). Les 30 participants en provenance de l'étranger venaient des Pays-Bas, de France, d'Allemagne, du Luxembourg, d'Italie, de Pologne, de Libye, du Japon, du Pérou. En ce qui concerne les collègues belges, des représentants de 104 institutions de soins ayant un service d'anesthésie/soins intensifs ou de biologie clinique étaient venus.

Cette conférence a permis de faire le point sur les connaissances actuelles et nouveautés en matière de prise en charge des accidents hémorragiques graves.

Pour atteindre cet objectif, le comité organisateur (V. Deneys, Bruxelles; R. De Paep, Anvers; R. Larbuisson, Liège; S. Loix, Haine-Saint-Paul; Ph. Van der Linden, Bruxelles et P. Zachée, Anvers) a recherché les contributions les plus significatives dans la littérature et invité les orateurs à préparer leur exposé tenant particulièrement compte des méta-analyses disponibles et de l'approche *evidence based medicine*. En outre, il avait été demandé aux orateurs de clairement identifier toute opinion personnelle. Un document imprimé de l'exposé fut transmis aux modérateurs et six rapporteurs (V. Deneys, Bruxelles; J. De Waele, Gand; B. Ickx, Bruxelles; S. Loix, Haine-Saint-Paul; M. Tonglet, Liège et P. Zachée, Anvers) afin de leur permettre de préparer les débats auxquels de larges plages de temps étaient réservées.

Consécutivement à la tenue de cette conférence, un avis relatif à la prise en charge de l'hémorragie massive a été préparé grâce à l'expertise des rapporteurs et membres du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » du CSS. Les rapporteurs se sont basés sur les analyses présentées durant les exposés et les arguments ou opinions exprimés lors des discussions des rapports détaillant les principes de la prise en charge de l'hémorragie massive. Finalement, les principaux messages à retenir ont été formulés et des recommandations de bonne pratique dressées.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail ainsi qu'après un *peer review* par des experts belges qui ne font pas partie du CSS, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

2.2 Elaboration

2.2.1. La physiopathologie de l'hémorragie massive

L'hémorragie massive est une pathologie rare mais à haut potentiel létal. Différentes définitions existent pour définir cette entité. Est considérée comme hémorragie massive, toute hémorragie nécessitant

- le remplacement de la moitié du volume circulant en 3 h;
- le remplacement de l'entièreté du volume circulant en 24 h.

D'autres définitions plus pratiques sont également utilisées, à savoir la nécessité de recourir à plus de dix concentrés érythrocytaires pour stabiliser le patient. Quel que soit la définition utilisée, l'hémorragie est associée à un taux de mortalité élevé (50 %) (Young et al., 2011).

La prise en charge de l'hémorragie massive a fortement évolué ces dernières années grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente à cette problématique. Cet apport de connaissance a permis de rationaliser l'utilisation des produits sanguins afin d'en limiter le gaspillage. En effet, la logistique transfusionnelle inhérente à l'hémorragie massive est lourde et une gestion aléatoire des produits sanguins est contreproductive.

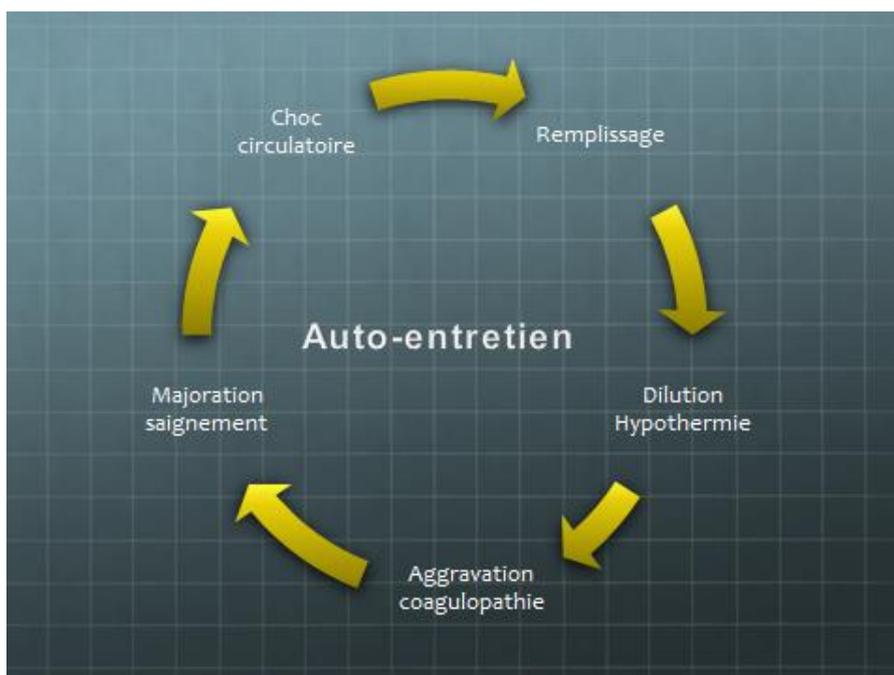
A côté des avancées récentes réalisées dans la prise en charge de l'hémorragie massive, certains principes fondamentaux restent d'actualité. Ainsi, la clé de voûte dans le traitement de l'hémorragie massive reste le concept de « triade létale ». La triade létale est l'association d'une coagulopathie à un état d'hypothermie et d'acidose (voir Fig. 1). Ces trois conditions pérennisent l'hémorragie massive et l'aggravent. La coagulopathie est un phénomène précoce dans l'hémorragie massive traumatique, elle associe consommation de facteurs de coagulation et inhibition du processus de formation du caillot (cf. *infra*). L'hypothermie et l'acidose rendent le processus de coagulation plus difficile par inhibition plaquettaire, endothéliale et enzymatique.

Figure 1. La triade létale “acidose – hypothermie – coagulopathie”.



La triade létale précipite le patient présentant une hémorragie massive dans une spirale sans fin (voir Fig. 2). En présence d'un choc circulatoire, le premier traitement instauré est l'administration de liquide de substitution souvent froid et exempt de facteurs de coagulation. Cette mesure d'urgence a pour effet de diluer les facteurs de coagulation (aggravation de la coagulopathie) et de diminuer la température corporelle (influence sur la fonction plaquettaire et endothéliale). L'aggravation de la coagulopathie favorise alors la persistance voire l'aggravation du saignement initial, qui, à son tour, aggrave le choc circulatoire.

Figure 2. Le cercle vicieux critique compliquant la prise en charge hémorragique.



Ainsi, toute mesure visant à éviter la triade létale (ou l'amenuiser) est impérative dans l'optique de juguler tout phénomène hémorragique.

Cependant l'importance donnée à chacun de ces éléments a changé. L'acidose et l'hypothermie restent des facteurs aggravants les phénomènes hémorragiques mais leurs répercussions ne sont notoires que si elles sont importantes. La coagulopathie, par contre, semble l'élément capital sur lequel le traitement de l'hémorragie massive doit se concentrer. Dans cette partie, nous faisons le point sur cette entité.

D'un point de vue physiopathologique, il est important de discerner deux types d'hémorragie massive:

- L'hémorragie massive traumatique;
- L'hémorragie massive non traumatique.

Dans la première la coagulopathie est présente dès le début du processus hémorragique (au moment du traumatisme). Dans la seconde, elle arrive secondairement après consommation et dilutions des facteurs de coagulation par exemple dans le cadre d'hémorragie digestive (ulcère ou varice œsophagienne), de rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale, lors de transplantation hépatique ou de catastrophes obstétricales. Les différences fondamentales entre ces deux types d'hémorragies sont décrites dans le Tableau 1 ci-dessous. La prise en charge de ces deux cas de figure sera donc spécifique. En ce qui concerne l'hémorragie massive traumatique, une compréhension de la physiopathologie de la coagulopathie aiguë liée au traumatisme (*Acute Traumatic Coagulopathy, ATC*) est capitale.

Tableau 1. Différences cliniques notoires entre les hémorragies sévères.

	Hémorragie en chirurgie élective	Hémorragie non chirurgicale et non traumatique	Traumatisme
Lésions tissulaires	Bien délimitées; contrôlées	Bien délimitées; contrôlées	Mal délimitées; non contrôlées
Délai pour la prise en charge	Sans délai	Variable	Variable
Etat de la volémie	Hypovolémie compensée	Hypovolémie	Hypovolémie
Température	Normothermie	Normothermie	Hypothermie
Coagulopathie	Dilution	Dilution	Complexe

L'ATC est une coagulopathie s'installant dès la survenue du traumatisme. On peut considérer que 25 % des patients traumatisés présentent une ATC dès leur admission aux urgences (Brohi et al., 2003). Elle est secondaire à la cascade cytokinique engendrée par le délabrement tissulaire. L'interaction entre les éléments de la cascade de coagulation et la façon dont une dérégulation d'un élément peut avoir des effets néfastes sur un autre fait objet de recherches approfondies (Cardenas et al., 2014).

Cette pathologie regroupe en elle différents désordres hémostatiques aboutissant à un trouble coaguloatoire majeur.

Ces désordres sont:

1. L'anticoagulation systémique;
2. L'hypofibrinogénémie et l'hyperfibrinolyse;
3. L'altération de la fonction plaquettaire;
4. L'activation endothéliale.

1. L'anticoagulation systémique

Le patient traumatisé présente, dès sa prise en charge, des troubles de la coagulation (allongement du PT – *prothrombine time* – et du aPTT – *activated partial thromboplastine time*), et ce bien avant qu'une thérapie volémique n'ait été instaurée. Ce qui implique qu'il n'y a pas de phénomène de dilution sur les facteurs de coagulation. Dans une étude réalisée sur une cohorte de patients polytraumatisés sévères, les taux de certains facteurs de coagulation ont été mesurés lors de la prise en charge des patients (Floccard et al., 2012). Il en ressort certains déficits ponctuels sans montrer de « *pan-consumption* ». Le premier concerne le Facteur V, facteur étroitement lié à la protéine C.

Il y a actuellement de plus en plus d'évidence que la protéine C et surtout sa forme activée joue un rôle prépondérant dans l'apparition de la coagulopathie liée au trauma. En effet, on mesure, chez les patients traumatisés présentant un choc hypovolémique, des taux de protéine C effondrés associés à des taux élevés de protéine C activée (APC), témoignant d'une conversion accrue.

La théorie liant la protéine C avec la coagulopathie liée au trauma peut être résumée comme suit:

- Lors d'un traumatisme lié à une hypoperfusion organique, l'endothélium lésé exprime la thrombomoduline à sa surface. La fixation de la thrombine sur la thrombomoduline inhibe l'action pro-coagulante de la thrombine. Ce complexe active la protéine C qui joue son rôle anticoagulant en inhibant les facteurs V et VIII, empêchant ainsi la phase d'amplification de la coagulation.
- Cette diminution d'activité de la thrombine inhibe également le clivage du fibrinogène en fibrine, ne permettant pas l'organisation secondaire du caillot. Le problème posé par la coagulopathie du trauma se traduit donc par un déficit de fermeté du caillot (*clot firmness*).

2. L'hypofibrinogénémie et l'hyperfibrinolyse

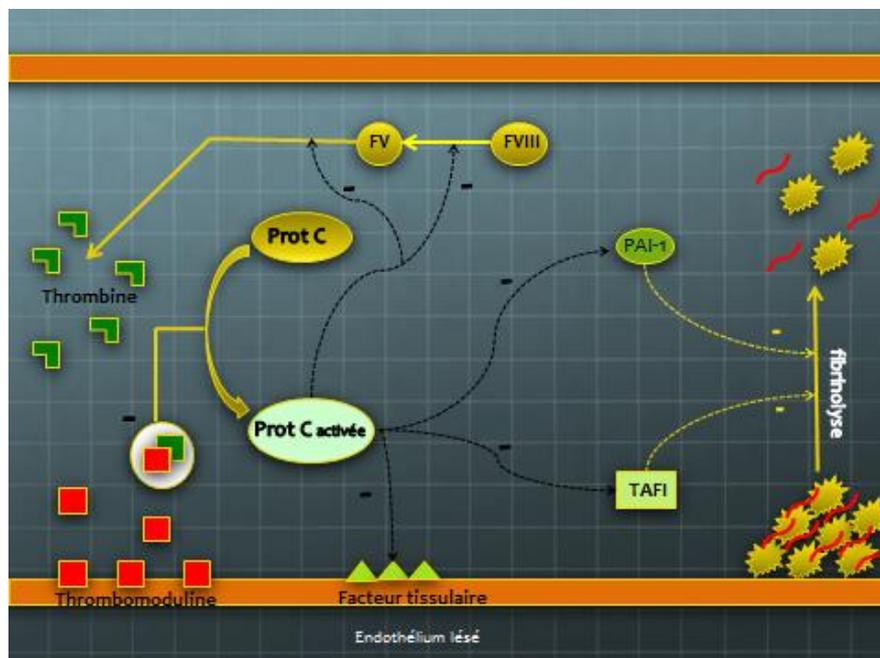
Le fibrinogène est le second facteur rapidement déficitaire dans la coagulopathie liée au trauma. Il a été clairement établi qu'un taux de fibrinogène bas est un facteur prédictif indépendant de mortalité importante dans le cadre du traumatisé grave (Rourke et al., 2012). La transformation du fibrinogène en fibrine est thrombine-dépendante. Comme expliquée plus haut, la thrombine est inhibée dans l'ATC. Ce nouvel élément contribue également au déficit de fermeté du caillot.

A côté de l'inhibition de la coagulation, l'ATC est aussi caractérisée par un état hyperfibrinolytique exposant le caillot en formation à une destruction précoce. Cet état hyperfibrinolytique a été clairement objectivé lors d'études thromboélastographiques chez le patient polytraumatisé (Tauber et al., 2011). Sans rentrer dans les détails, le mécanisme sous-jacent semble également être protéine C-dépendant (Brohi et al., 2008).

La protéine C activée joue un rôle central dans la coagulopathie induite par le trauma (voir Fig. 3): l'association d'une hypoperfusion et d'un dégât tissulaire entraîne le relargage de thrombomoduline par l'endothélium lésé, puis la protéine C est activée par le complexe formé entre la thrombine et la thrombomoduline. La protéine C activée intervient ensuite à différents niveaux de la coagulation, de la formation du clou plaquettaire à la dégradation précoce du caillot.

Figure 3. Le rôle central de la protéine C activée dans la coagulopathie induite par le trauma.

La protéine C activée inhibe les facteurs Va et VIIIa (amplificateurs de la formation de thrombine), inhibe l'expression d'un facteur tissulaire au niveau de la lésion endothéliale et accélère la fibrinolyse par inhibition de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) et TAFI (*thrombine activatable fibrinolysis inhibitor*).



FV = facteur de coagulation Va; FVIII = facteur de coagulation VIIIa

3. L'altération de la fonction plaquettaire

Le clou plaquettaire est l'élément central dans le processus hémostatique. Les études réalisées chez le polytraumatisé ont permis de démontrer qu'à l'admission, le taux de plaquettes sanguines était proche de la normale (Stansbury et al., 2013), témoignant du fait qu'une thrombopénie ne contribuait pas à l'ATC. Néanmoins, une numération plaquettaire basse à l'admission est un indice prédictif de mortalité. Ces données ont été confirmées par d'autres études (Jacoby et al., 2001; Solomon et al., 2011; Kutcher et al., 2012). Dans l'étude de Kutcher et al. (2012), la fonction plaquettaire a été évaluée en utilisant un test d'agrégométrie par impédance. Il en ressort une altération de l'agrégation plaquettaire chez près de 45 % des patients polytraumatisés. Cette hypo-agrégabilité est encore présente 120 heures post-admission. Cette dernière étude montre également que les patients traités par acide acétylsalicylique présente un profil d'agrégabilité plaquettaire encore plus altéré que les autres patients. Sans que l'on puisse expliquer pourquoi, différentes études semblent montrer que la présence d'un trauma cérébral est facteur prédictif de la présence d'un trouble fonctionnel plaquettaire dans le trauma (Jacoby et al., 2001; Kutcher et al., 2012).

4. L'activation endothéliale

L'apparition d'une ATC nécessite la présence concomitante d'un dégât tissulaire et d'une hypoperfusion tissulaire (Frith et al., 2010). Ces deux facteurs provoquent une rupture du glycocalyx. Le glycocalyx est un réseau de protéine plasmatique recouvrant la surface endothéliale. Son rôle est de protéger l'endothélium et de porter les molécules d'adhésion nécessaires à la diapédèse neutrophilique, à la coagulation et la fibrinolyse. Le syndecan-1 est une de ces glycoprotéines. En cas d'hémorragie massive, on retrouve dans le sang du patient

une quantité importante de syndecan-1 fragmenté, témoin d'une rupture du glycocalyx (Haywood-Watson et al., 2011). L'endothélium, mis à nu est alors activé par les cytokines pro-inflammatoires circulantes et contribue donc à la propagation de la réaction inflammatoire. Il a été clairement démontré que la rupture du glycocalyx était également impliqué dans les phénomènes d'hyperperméabilité endothéliale (van den Berg et al., 2003). Différentes études ont mis en évidence que l'administration de plasma frais congelé favorisait la restauration du glycocalyx (Haywood-Watson et al., 2011; Kozar et al., 2011).

5. L'attitude thérapeutique face à l'ATC

Le rôle prépondérant de la protéine C dans la coagulopathie du trauma est clairement défini. A ce jour, aucune thérapeutique spécifique pour cette protéine n'a été développée.

Néanmoins, une meilleure compréhension de la physiopathologie de la coagulopathie liée au trauma a permis d'optimiser la prise en charge du traumatisé grave (voir 2.2.4.). Cette prise en charge doit s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire (ressuscitation de contrôle lésionnel ou *damage control resuscitation*).

Messages à retenir

- L'hémorragie massive est responsable d'une mortalité importante;
- Dans le cadre des traumatismes, la triade « acidose – hypothermie – coagulopathie » représente un cercle vicieux léthal;
- En cas d'hémorragie massive traumatique, l'installation de la coagulopathie est précoce;
- Dans les hémorragies massives non traumatiques, la coagulopathie est d'installation tardive et est liée à une dilution et/ou une consommation des facteurs de coagulation;
- La protéine C joue un rôle central dans la coagulopathie traumatique aiguë et participe à un défaut de formation des caillots;
- L'hyperfibrinolyse est responsable de la destruction précoce des caillots;
- La coagulopathie est aggravée par la perfusion de liquides de remplissage ne contenant pas de facteurs de coagulation (cristalloïdes, colloïdes).

2.2.2. Comment prévenir les saignements massifs ?

1. Saignements et anémie: mécanismes compensatoires

- Seuils transfusionnels

Des recommandations pour la prise en charge des hémorragies en cas de trauma majeur ont été publiées récemment dans *Critical Care* (Spahn et al., 2013), de même que pour le traitement des saignements périopératoires sévères dans l'*European Journal of Anaesthesiology* (Kozek-Langenecker et al., 2013). De façon cohérente, les seuils transfusionnels se situaient entre 7 et 9 g Hb/dL dans les deux publications (recommandations de grade 1C: recommandations fortes, faible qualité d'évidence).

Chez le patient en chirurgie, cette recommandation repose essentiellement sur des études et méta-analyses qui ont montré qu'une telle stratégie transfusionnelle restrictive était aussi efficace et aussi sûre qu'une stratégie libérale (maintien d'une concentration en hémoglobine entre 9 et 11 g/dL) (Hébert et al., 1999; Hajjar et al., 2010; Carson et al., 2011; Carson et al., 2012).

Chez le patient traumatisé, il est fait référence à une analyse *post hoc* d'une population de traumatisés enrôlés dans l'étude TRICC (Hébert et al., 1999). Dans cette cohorte particulière incluant 203 patients, McIntyre et al. (2004) ont rapporté qu'une politique transfusionnelle restrictive (seuil d'hémoglobine pour la transfusion en-dessous de 7 g/dL) résultait en un nombre moins important de transfusions par rapport à une politique transfusionnelle libérale (seuil d'hémoglobine supérieur à 10 g/dL). Cependant, les auteurs de ces recommandations ont admis que l'étude n'avait pas suffisamment de puissance pour pouvoir répondre de façon adéquate à la question du seuil transfusionnel (Spahn et al., 2013).

Il faut souligner le fait que ces deux recommandations ont été influencées par de nombreuses études qui ont rapporté une association entre la transfusion de concentrés érythrocytaires et une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients (Murphy et al., 2007; Gerber, 2008; Marik & Corwin, 2008; Hajjar et al., 2010). Le relargage d'oxygène par les globules rouges transfusés après conservation est diminué par rapport à celui des globules rouges normaux. La conservation réduit les taux de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), entraînant un décalage vers la gauche de l'extrémité basse de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (le 2,3-DPG se lie à la désoxyhémoglobine). Cependant, cette anomalie ne semble pas cliniquement importante puisque les globules rouges transfusés régénèrent des taux normaux de 2,3-DPG dans les 6 à 24 heures après la transfusion, et que la majorité de l'oxygène délivré provient de l'extrémité supérieure de la courbe de liaison de l'oxygène qui n'est pas affectée (Vamvakas, 2010; Lelubre & Vincent, 2013). Finalement, de telles recommandations basées sur une concentration prédéfinie en hémoglobine présentent une limitation majeure puisqu'il est maintenant clairement admis que la décision de transfuser ou non un patient ne devrait pas se baser uniquement sur le seul résultat biologique (Barr & Bailie, 2011).

- Remplacement de la masse globulaire et correction volumique

Au repos, la capacité de libération de l'oxygène dans les tissus est normalement quatre fois plus importante que la consommation périphérique en oxygène, ce qui indique la présence d'une réserve énorme. La correction du déficit en volume sanguin par des expanseurs volumiques de type cristalloïde permettra généralement de maintenir la stabilité hémodynamique, alors qu'on préfère transfuser des globules rouges pour améliorer et maintenir l'oxygénation tissulaire (Lundsgaard-Hansen, 1992; Stehling, 1994). D'un point de vue physiologique, l'être humain est fortement tolérant à l'anémie pourvu que le volume sanguin circulant soit maintenu. Les mécanismes impliqués dans le maintien d'une délivrance adéquate d'oxygène aux tissus comportent tant une augmentation du flux sanguin qu'un accroissement de la capacité d'extraction de l'oxygène par les tissus (Van der Linden, 2002). Des études réalisées chez des volontaires en bonne santé (Lieberman et al., 2000) et chez des patients Témoins de Jéhovah en situation critique (van Woerkens et al., 1992) ont montré que des taux d'hémoglobine aussi bas que 4 à 5 g/dL pouvaient être tolérés avant que la consommation tissulaire nécessite un apport sanguin. Cependant, ces observations ne peuvent être généralisées. D'une part, des altérations minimales au niveau de certains organes comme le cerveau peuvent survenir à des taux d'hémoglobine supérieurs à ceux-là (Weiskopf et al., 2000). D'autre part, tout autre facteur altérant l'aptitude de l'organisme à adapter son débit cardiaque et/ou ses capacités d'extraction de l'oxygène réduira la tolérance du patient à l'anémie.

Chez le patient qui saigne activement, de nombreux facteurs peuvent être impliqués dans la diminution de la tolérance à l'anémie, en particulier la difficulté qu'il éprouve à maintenir un volume sanguin circulant adéquat (voir Tableau 2).

Tableau 2. Facteurs susceptibles de réduire la tolérance des patients critiques vis-à-vis de l'anémie.

Diminution de l'adaptation du débit cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolémie • Altération de la fonction myocardique
Diminution de la capacité des tissus à extraire l'oxygène	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la distribution régionale du flux sanguin • Troubles microvasculaires • Déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxygène
Hypoxémie artérielle	<ul style="list-style-type: none"> • Altération des échanges gazeux pulmonaires
Augmentation de la consommation tissulaire en oxygène	<ul style="list-style-type: none"> • Processus hypermétabolique • Stress, douleur • Réveil après une sédation • Re-réchauffement • Physiothérapie thoracique

Voici plus de 50 ans, Richardson & Guyton (1959) ont démontré que l'hypovolémie affaiblit la capacité d'adaptation du débit cardiaque à l'anémie. La tolérance d'un patient en particulier à une « anémie normovolémique » dépendra également du niveau de besoins tissulaires en oxygène qui sera influencé chez les patients présentant une hémorragie par l'importance de la réponse inflammatoire, la sédation ou le niveau d'anesthésie, et par la température corporelle (Van der Linden, 2011).

En conséquence, si le volume intravasculaire est maintenu durant l'hémorragie et que le statut cardiovasculaire n'est pas altéré, la distribution d'oxygène aux tissus sera théoriquement adéquate tant que le taux d'hématocrite ne descend pas en-dessous de 10 %. Ceci est dû au fait qu'un débit cardiaque adéquat associé à une augmentation de l'extraction de l'oxygène peuvent compenser la diminution du contenu artériel en oxygène.

Cependant mettre la fonction cardiaque davantage à contribution pour améliorer le débit sanguin (inotropisme et fréquence augmentés) conjointement au recrutement accru de la fonction pulmonaire (amplitude et fréquence respiratoires augmentées), entraîne un accroissement de la consommation globale en oxygène. Cet accroissement provoque une élévation du point critique de décompensation, c'est-à-dire le taux sanguin d'hémoglobine en-dessous duquel la compensation cardio-vasculaire et respiratoire ne suffit plus à maintenir une consommation tissulaire normale de l'oxygène, la consommation d'oxygène devenant alors dépendante du transport en oxygène, et proportionnelle à celui-ci.

- Altérations du système de coagulation liées à l'anémie

Les effets de l'anémie sur l'hémostase demeurent mal connus et ont été peu étudiés (Bombeli & Spahn, 2004). Les globules rouges participent à la coagulation en influençant la capacité de réponse fonctionnelle des plaquettes par leur effet rhéologique sur la margination plaquettaire, et en favorisant l'activation plaquettaire via le relargage d'ADP et la génération de thrombine (Ouaknine-Orlando & Samama, 2000). Chez des donneurs de sang en bonne santé, une diminution aiguë de l'hématocrite résulte en un allongement du temps de saignement avec retour à la normale lors d'une re-transfusion (Valeri et al., 2001). Cependant, le temps de saignement ne prédit que faiblement le risque de saignement chirurgical (Lind, 1991). Dans une évaluation des propriétés viscoélastiques du sang réalisées en POCT (*point of care test*), il a été démontré qu'une réduction de l'hématocrite ne semblait pas compromettre la coagulation du sang *in vitro* (Iselin et al., 2001; Bochsén et al., 2011). L'effet réel d'une diminution de la concentration en globules rouges sur le saignement demeure inconnu.

Les méta-analyses évaluant l'efficacité d'une hémodilution normovolémique n'ont pas montré de perte augmentée de sang lors de cette procédure (Bryson et al., 1998; Segal et al., 2004). Chez le patient qui saigne, le substitut de plasma utilisé pour maintenir le volume sanguin circulant doit être pris en compte puisque les cristalloïdes et les colloïdes peuvent altérer l'hémostase (Van der Linden & Ickx, 2006). Une seule étude prospective randomisée réalisée en double aveugle a comparé l'effet des cristalloïdes isotoniques à celui des colloïdes synthétiques chez les patients traumatisés (James et al., 2011). Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter (James et al., 2011; James et al., 2012).

Globalement la concentration en hémoglobine ou le taux d'hématocrite « optimal » requis pour maintenir l'hémostase chez les patients présentant une hémorragie massive n'est pas connu et requiert d'autres investigations.

Messages à retenir

- Le seuil transfusionnel chez les patients en hémorragie demeure mal défini. Bien que des recommandations récentes préconisent le maintien d'une concentration en hémoglobine entre 7 et 9 g/dL, celles-ci ne sont pas basées sur des données de la littérature robustes, basées sur l'évidence;
- La décision de transfuser des concentrés de globules rouges chez un patient présentant une hémorragie ne devrait pas reposer uniquement sur une concentration prédéfinie en hémoglobine mais doit prendre en compte le mécanisme physiopathologique sous-jacent, la situation clinique (avec une attention toute particulière pour le degré de saignement et les comorbidités), la sécurité des composants sanguins disponibles et les contraintes logistiques institutionnelles.

2. Action préventive: la stimulation de l'érythropoïèse

L'anémie est une observation fréquente dans la population des patients chirurgicaux. Il existe actuellement un ensemble de preuves indiquant que l'anémie préopératoire est associée à un risque de transfusion érythrocytaire et à une augmentation de la morbi-mortalité périopératoire indépendante de la transfusion (Goodnough et al., 2011; Hare et al., 2013). Plus l'anémie est sévère plus l'augmentation du risque est grande. De là à conclure que les stratégies visant à traiter l'anémie préopératoire améliorent la survie, il n'y a qu'un pas.

La cause la plus fréquente d'anémie préopératoire est due à un déficit en fer. Les autres causes sont principalement celles dues à des mécanismes inflammatoires (cancer, etc.) ou celles associées aux maladies chroniques (insuffisance rénale terminale, etc.) (Goodnough et al., 2011). Il est important de différencier l'anémie ferriprive absolue de l'anémie ferriprive fonctionnelle. L'anémie ferriprive absolue se définit par un stock de fer insuffisant, donc par une ferritine basse (< 20 µg/L chez un individu sans pathologies ou < 100 µg/L chez un patient cancéreux ou présentant une inflammation ou une insuffisance rénale chronique). Une anémie ferriprive fonctionnelle sera associée à un dépôt en fer suffisant et donc une ferritine normale ou augmentée. Deux mécanismes peuvent entraîner ce type d'anémie: soit une séquestration de fer dans les macrophages non mobilisable à cause de l'inflammation soit un besoin médullaire en fer augmenté, comme c'est le cas lors d'administration exogène d'érythropoïétine. La saturation en transferrine et le taux de ferritine permettent de différencier les deux types d'anémie.

Deux catégories d'agents sont capables d'augmenter l'érythropoïèse préopératoire: l'administration d'érythropoïétine (EPO) ou l'administration de fer, la combinaison des deux exerçant un effet synergique. Les études randomisées contrôlées sont revues pour étayer leur efficacité.

L'érythropoïétine a été proposée chez des patients présentant des anémies préopératoires ou dans le cadre de transfusion autologue préopératoire pour augmenter le volume prélevé chez des patients non anémiques.

Plusieurs études randomisées (Weber et al., 2005) ou des méta-analyses (Laupacis & Fergusson, 1998; Alghamdi et al., 2006; Alsaleh et al., 2013) effectuées principalement en chirurgie cardiaque et orthopédique ont montré des résultats concordants qui indiquent une réduction significative de la proportion de patients transfusés après administration d'EPO en préopératoire. Toutefois, plusieurs disparités sont à signaler: les doses variables administrées, la durée d'administration préopératoire, l'administration en association ou non à une transfusion autologue préopératoire, le mode d'administration (sous-cutané (s.c.) ou intraveineux), l'administration simultanée de fer ou non, le type d'agent stimulant utilisé bien que la plupart des études ont été faites avec l'érythropoïétine recombinante humaine (rHu-EPO). L'effet est d'autant plus important que le traitement est commencé longtemps avant l'intervention. La dose optimale de rHu-EPO est proche de 300 à 600 U/kg s.c. par semaine sur un niveau de trois à quatre semaines, sans qu'un bénéfice d'une dose supérieure soit observé. L'adjonction de fer est indispensable, sans que l'on sache si l'efficacité est meilleure après administration orale ou intraveineuse.

Les études faites dans d'autres contextes chirurgicaux (prostatectomie, hystérectomies, chirurgie de tous types mélangés) ont généralement montré un effet d'épargne transfusionnelle. L'intérêt de l'EPO en chirurgie colorectale sur le risque transfusionnel n'a par contre pas été clairement établi (Devon & McLeod, 2009).

Le risque thromboembolique (TE) associé à l'administration préopératoire d'EPO est peu documenté. Certaines études observent une augmentation du risque TE cardiovasculaire ou veineux mais le nombre de patients analysés pour conclure est insuffisant (Weber et al., 2005; Stowell et al., 2009; Lepor et al., 2010). Une thrombophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est toutefois recommandée pour les patients recevant de l'EPO.

Contrairement à l'administration préopératoire, les études examinant l'administration d'EPO en périopératoire immédiat ou postopératoire n'ont pas permis de conclure sur l'efficacité de ce timing d'administration. Des données contradictoires ont été montrées après chirurgie colorectale (Qvist et al., 1999; Kosmadakis et al., 2003; Grobmyer et al., 2009) alors qu'une petite étude en chirurgie cardiaque a montré un avantage sur le nombre de transfusion homologues et le taux d'hémoglobine postopératoire (Weltert et al., 2010).

Le coût-bénéfice actuel de l'administration d'EPO préopératoire est mise en question et devrait être comparée à d'autres méthodes récentes sur l'épargne sanguine. La transfusion autologue programmée devrait être abandonnée vu le coût-bénéfice peu favorable, à l'exception de certaines situations cliniques bien documentées.

L'administration préopératoire de fer *per os* est efficace pour augmenter le taux d'hémoglobine chez des patients souffrant d'anémie ferriprive, pour autant qu'il n'y ait pas de signes inflammatoires ou un déficit fonctionnel en fer auquel cas le fer intraveineux est plus efficace. L'effet de l'administration préopératoire de fer intraveineux sur la transfusion a été peu étudié mais semble moins efficace que la combinaison de fer et EPO chez le patient cancéreux anémique avant une intervention digestive (Braga et al., 1995).

L'administration de fer en périopératoire ou postopératoire n'entraîne pas de modification de l'hémoglobine et des besoins transfusionnels postopératoires (Sutton et al., 2004; Weatherall & Maling, 2004; Mundy et al., 2005; Parker, 2010). Ce manque d'efficacité n'est pas surprenant sachant que l'inflammation postopératoire favorise la production de hepcidine, protéine qui interfère avec l'absorption digestive de fer et avec sa disponibilité pour l'érythropoïèse. Une étude récente, observationnelle d'un seul groupe a montré l'efficacité probable du fer intraveineux associé ou non à l'EPO en périopératoire après chirurgie orthopédique. Ils n'ont pas montré d'augmentation de la morbi-mortalité et ils ont avancé un coût-bénéfice favorable (Muñoz et al., 2012; Muñoz et al., 2014).

Des résultats bénéfiques sur la réduction de la transfusion d'une administration préopératoire de courte durée d'EPO ou d'une dose unique d'EPO associée à du fer intraveineux en préopératoire immédiat ou en peropératoire ont également été démontrés dans une revue systématique récente (Lin et al., 2013). Toutefois ces conclusions sont à pondérer du fait de la faible valeur scientifique des études.

Messages à retenir

- Il est recommandé de déterminer le taux d'hémoglobine 28 jours avant de planifier une procédure chirurgicale pour les patients éligibles à une chirurgie orthopédique programmée (grade 1A);
- La valeur cible avant l'intervention devrait être dans l'intervalle de normalité (grade 2C);
- La cause de l'anémie devrait être déterminée et tout déficit nutritionnel traité (grade 1C);
- Le fer intraveineux préopératoire induit une augmentation du taux d'Hb plus rapide que le fer *per os* chez les patients présentant une anémie ferriprive;
- Le fer intraveineux préopératoire doit être proposé en cas de maladies chroniques, mais des études complémentaires sont nécessaires;
- Les substances stimulant l'érythropoïèse peuvent être proposées si aucune malnutrition n'a été diagnostiquée ou si celle-ci a été traitée. Les patients pouvant en bénéficier le plus devraient être identifiés;
- Une thrombophylaxie thromboembolique est conseillée en cas d'administration d'érythropoïétine;
- Des études complémentaires bien menées sont nécessaires pour déterminer la place du fer intraveineux ou de l'EPO en périopératoire;
- Il est fort probable que ce type de prise en charge soit bénéfique en chirurgie cardiaque mais également pour d'autres interventions chirurgicales potentiellement hémorragiques.

3. Les nouveaux anticoagulants?

Les larges études randomisées contrôlées qui ont comparé les nouveaux anticoagulants oraux directs (NACO) avec la warfarine illustrent toutes leur non-infériorité par rapport au traitement conventionnel (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Ces nouvelles molécules comprennent des anti-Xa directs, le rivaroxaban et l'apixaban, et un anti-IIa direct, le dabigatran etexilate. Les nouveaux anticoagulants semblent constituer un choix raisonnable chez les patients atteints de maladie rénale chronique légère ou modérée et souffrant de fibrillation auriculaire. Un suivi étroit de la fonction rénale est souhaitable car tous les anticoagulants sont en partie éliminés par voie rénale. L'absence de données concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants chez les patients ayant une maladie rénale chronique avancée (clearance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ni chez les patients dialysés ou proches de la dialyse, fait qu'aucun nouvel anticoagulant n'est approuvé dans ce contexte.

Chez le patient adulte, une autorisation de mise sur le marché a été délivrée par l'Agence européenne des médicaments pour le rivaroxaban, l'apixaban, et le dabigatran etexilate pour les indications suivantes: la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) après chirurgie du genou ou de la hanche, la prévention des thromboses cérébrales et systémiques dans le cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. Le rivaroxaban a également obtenu une autorisation pour le traitement et la prévention secondaire de la TVP et l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de thrombose après un syndrome coronarien aigu. Les recommandations actuelles privilégient les NACO face aux antagonistes de la vitamine K dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (recommandations de l'ESC — Camm et al., 2012) et dans un futur proche, de plus en plus de patients seront traités par des NACO (p.ex. les patients dialysés — Chan et al., 2015).

Dans ces larges études randomisées et contrôlées, le risque d'hémorragie intracérébrale est moindre avec les trois NACO et celui de saignement quel que soit le site est diminué avec l'apixaban et le dabigatran comparé à la warfarine. Par contre, le risque d'hémorragie digestive est augmenté quel que soit le NACO. La comparaison entre elles du risque hémorragique associé à ces nouvelles molécules est difficile du fait d'objectifs différents et de biais inévitables (Harenberg et al., 2012). Il reste encore à évaluer leur efficacité et le risque de complications hémorragiques dans la vraie vie. Ces données seront probablement disponibles par des registres dont on aura bientôt les conclusions.

Il est vraisemblable que des stratégies de prévention puissent diminuer le risque de saignement associé aux NACO: amélioration de la prescription, amélioration de l'observance des patients, identification des facteurs de risque de saignement, amélioration de la balance bénéfico-risque par une approche individuelle, gestion périopératoire de ces molécules.

Ces différents aspects sont abordés:

- Amélioration de la qualité de prescription

Il est essentiel de se conformer strictement aux indications validées et d'évaluer le risque de saignement individuel de chaque patient. Les erreurs de dose et d'observance peuvent être expliquées en partie par les modalités d'administration différentes selon les indications et le contexte. Les cas reportés d'hémorragies fatales étaient ceux où le dabigatran avait été prescrit en dehors des indications approuvées sans tenir compte du degré d'insuffisance rénale, potentiellement variable dans le temps (Southworth et al., 2013). La formule de Cockcroft-Gault est utilisée pour adapter la dose et s'assurer de la conformité de l'administration d'un NACO. D'autres estimations de la filtration glomérulaire rénale (p.ex. MDRD, *modification of diet in renal disease*) ont montré une surestimation de la fonction rénale avec un risque de surdosage du dabigatran.

- Amélioration de la compliance des patients

Le respect des consignes est un problème important et la non observance est estimée être de 50 % (Ten Cate, 2012). Le suivi de la prescription peut être amélioré par des campagnes audiovisuelles, une clinique d'anticoagulation et une éducation des patients par les pharmaciens.

- Identification des facteurs modifiables de risque de saignement

Des scores de risque de saignement peuvent aider à identifier les patients à risque de saignement. Un HAS-BLED score ≥ 3 doit faire rechercher des facteurs majorant le risque de saignement. Les associations de médicaments doivent être discutées (AINS, agents antiplaquettaires, diurétiques, etc.). Des contextes cliniques (néoplasie digestive, etc.) doivent être recherchés avant l'introduction d'un traitement anticoagulant. Un suivi étroit de la fonction rénale est souhaitable car tous les nouveaux anticoagulants sont en partie éliminés par voie rénale. Ceci vaut particulièrement pour le dabigatran, dont le pourcentage d'élimination par voie rénale est de 80 %. Une maladie intercurrente, comme une infection ou un épisode de

décompensation cardiaque aiguë, est susceptible de provoquer une altération transitoire de la fonction rénale et doit dès lors conduire à une réévaluation (Pfeilschifter et al., 2013). De nouvelles contre-indications à l'administration de NACO ont été publiées par l'Agence européenne des médicaments en septembre 2013. Celles-ci concernent les situations à risque de saignement majeur: ulcération digestive, lésion spinale ou cérébrale récente, chirurgie spinale ou cérébrale ou ophtalmique récente, néoplasie à risque de saignement, malformation artérioveineuse, anévrisme vasculaire, varices œsophagiennes.

- Analyse du bénéfice-risque avec individualisation de la thérapeutique

La variabilité pharmacocinétique interindividuelle des NACO est importante par le taux et la vitesse d'adsorption digestive et par les mécanismes et vitesses d'élimination, à prédominance rénale ou hépatobiliaire suivant les cas. Il existe une corrélation entre la concentration plasmatique du dabigatran et les complications hémorragiques (Reilly et al., 2013). Mais les C_{max} et C_{min} de dabigatran à la dose de deux fois 150 mg par jour présentent des coefficients de variation de l'ordre de 70 – 80 % à l'état d'équilibre (Liesenfeld et al., 2011), ordre de grandeur que l'on retrouve aussi pour le rivaroxaban. Aucune donnée n'est disponible pour l'apixaban. A cela s'ajoute l'absence de contrôle biologique disponible pour les NACO, ce qui représente un écueil si l'on considère que sans surveillance structurée, le respect des consignes en général ne dépasse pas 50 %.

Les effets des NACO ne peuvent pas être évalués par un test biologique simple, standardisé et accessible à tous les laboratoires non spécialisés. Tous les NACO perturbent les tests de coagulation en routine avec un effet maximal lors du pic plasmatique, c.-à-d. 2 à 4 h post prise selon la molécule. Il est indispensable pour interpréter ces tests de connaître le type de NACO qui a été administré, l'heure de la dernière prise et la sensibilité des réactifs utilisés pour le test. Un temps de thrombine dilué (*hemoclot thrombin inhibitor*) peut être proposé pour déterminer la concentration plasmatique de dabigatran (Doux fils et al., 2012; Doux fils et al., 2013a). Le temps de prothrombine (PT) n'est pas assez sensible pour estimer les concentrations plasmatiques de apixaban selon les réactifs. Les tests chromogéniques anti-Xa utilisant une calibration homologue sont recommandés pour estimer la concentration plasmatique du rivaroxaban et apixaban (Doux fils et al., 2013b; Doux fils et al., 2013c). Il est donc nécessaire de s'orienter vers des tests très spécifiques, réalisés dans des laboratoires spécialisés et dont les résultats ne peuvent souvent pas être obtenus dans des délais utiles. Un suivi biologique serait pourtant salutaire dans de multiples situations tel que avant une chirurgie urgente, pour éviter un risque d'accumulation dans le cas d'insuffisance rénale ou d'autres causes de risque de surdosage, lors d'un relais préopératoire, ou dans le cas d'interactions médicamenteuses potentielles.

- Interruption du traitement

Le moment auquel un nouvel anticoagulant doit être arrêté avant une intervention chirurgicale élective dépend du type de chirurgie (acte invasif à bas ou haut risque de saignement) ainsi que des caractéristiques du patient (risque thromboembolique en cas d'arrêt et en particulier, de sa fonction rénale). Chez les patients dont la fonction rénale est normale et l'acte représente un faible risque hémorragique, le traitement est généralement arrêté 24 h avant la procédure. Pour le dabigatran il est conseillé d'arrêter en fonction de la filtration glomérulaire (calculée selon la formule de Cockcroft-Gault) de 1 à 3 jours avant l'intervention si le risque hémorragique est acceptable et de 2 à 6 jours si le risque est élevé. En postopératoire, une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire est recommandée systématiquement pendant la durée d'arrêt des NACO. Ceux-ci ne seront réintroduits aux mêmes doses que lorsque le risque de saignement est faible soit au 2^{ème} à 3^{ème} jour postopératoire voire plus en cas de chirurgie majeure (Spyropoulos et al., 2012; Weitz et al., 2012). La prise de dabigatran contre-indique la mise en place d'une anesthésie péridurale ou rachidienne. La plus grande prudence est de mise avec le rivaroxaban et l'apixaban en cas de réalisation d'un bloc neuroaxial. Pour des chirurgies ou actes invasifs non programmés, l'heure de la dernière prise doit être recherchée. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum (1 à 2 demi-vie d'élimination du

médicament, ou davantage), pour autant que le délai d'intervention ne représente pas une augmentation de la morbidité pour le patient. Aucune autre recommandation globale ne peut être formulée. Il n'existe pas d'antidote aux NACO à l'inverse de la disponibilité de concentrés de complexes prothrombiniques (PCC) pour les anticoagulants de type antagonistes de la vitamine K. Le bénéfice-risque des antagonistes non spécifiques doit être envisagé en fonction de la situation individuelle.

Les concentrés du complexe prothrombinique et le facteur VIIa humain recombinant (non en première intention) ont été proposés comme antagonistes non spécifiques sur la base d'une extrapolation de données expérimentales et cliniques, mais seulement quelques données anecdotiques sont disponibles chez le patient qui saigne (Dager et al., 2013; Schulman et al., 2014). Pour le dabigatran, lorsque la dose vient d'être ingérée, l'administration de charbon oral permet de diminuer son absorption et chez les patients hémodynamiquement stables une dialyse peut être proposée.

Messages à retenir

- Les nouveaux anticoagulants oraux représentent une avancée certaine dans le domaine de l'anticoagulation;
- Une prescription en dehors des indications autorisées peut potentiellement entraîner des complications hémorragiques;
- Des interactions médicamenteuses sont possibles et il est impératif de tenir compte de la fonction rénale ou de la vulnérabilité du sujet traité. Cela souligne la nécessité d'une formation tant du monde médical et des patients relative au dosage, à la posologie, à la modalité d'administration et au choix du nouvel anticoagulant;
- Les facteurs de risque de saignement doivent être systématiquement recherchés avant l'initiation d'un traitement avec les nouveaux anticoagulants. La balance bénéfice-risque individuelle doit être évaluée en vue d'un ajustement des doses et l'efficacité et la sécurité des traitements entrepris doivent être suivis;
- Les tests de coagulation de routine sont perturbés par les nouveaux anticoagulants sans donner une appréciation correcte sur leur effet réel;
- Les tests spécifiques réalisés dans des laboratoires spécialisés rendent l'évaluation biologique de ces nouvelles molécules complexe;
- La prise en charge lors d'un acte invasif planifié est documentée, mais non encore validée;
- En cas de saignement aigu ou de chirurgie urgente, aucun antagoniste spécifique de l'anticoagulation n'est disponible sur le marché. On ne bénéficie actuellement d'aucune étude clinique sur les alternatives proposées.

2.2.3. Le monitoring biologique des syndromes hémorragiques

L'hémorragie reste une cause majeure de décès potentiellement évitable. Il est bien démontré que le trauma et les transfusions massives sont associés à une coagulopathie spécifique secondaire à la lésion tissulaire, l'hypoperfusion, l'acidose, la consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation (Noel et al., 2013).

Cette coagulopathie aiguë est déjà présente chez les patients traumatisés à l'admission et est associée à une augmentation de risque de mortalité d'un facteur 4 à 5 (Johansson et al., 2010). La prise en charge immédiate, durant les premières minutes, des hémorragies massives que ce soit en situation traumatique ou chirurgicale, est donc cruciale pour prévenir le décès des patients.

Les laboratoires de biologie clinique peuvent jouer un rôle dans l'évaluation de la sévérité de l'hémorragie et la détection rapide d'une coagulopathie. Ils permettent en outre de guider le clinicien dans le choix de la stratégie transfusionnelle et de suivre l'évolution du patient.

1. Les tests de coagulation conventionnels

La coagulopathie se définit par l'apparition de signes hémorragiques liée à des troubles de l'hémostase. Ceux-ci sont classiquement mis en évidence par un allongement du temps de prothrombine (PT ou test de Quick) et du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT ou temps de céphaline activée, TCA), et une diminution du taux de fibrinogène (CAP, 1994). Il est important de souligner que les résultats de ces tests ne sont pas influencés par une anémie significative (Siegel et al., 1998).

Néanmoins, des désordres modérés de ces tests conventionnels peuvent être observés en cas de transfusion massive et ne permettent pas de prédire un risque éventuel de saignement dans la microcirculation (McVay & Toy, 1991). Par contre, plusieurs études ont montré que lorsque les anomalies sont plus importantes — ratio du temps de PT et de l'aPTT de 1,5 (Murray et al., 1988) voire 1,8 (Ciavarella et al., 1987) — les taux des facteurs de coagulation s'effondrent et le risque hémorragique devient très important. Un taux de fibrinogène inférieur à 1 – 1,5 g/L est associé à un risque majoré de saignements diffus (Levy & Goodnough, 2015). Dans les hémorragies de la délivrance, le risque est accru dès que le taux de fibrinogène descend sous la valeur de 2 g/L (Charbit et al., 2007).

Cependant, les tests de coagulation conventionnels, n'ont qu'un intérêt limité dans les hémorragies aiguës (CSH, 2007). En effet, ceux-ci nécessitent l'utilisation de plasma pauvre en plaquettes (PT, aPTT, fibrinogène) ce qui requiert des manipulations *in vitro* telles qu'une centrifugation des échantillons de telle manière que les résultats ne sont disponibles qu'après un certain délai (de l'ordre de 45 minutes) (Toulon et al., 2009), obligeant ainsi les cliniciens à adopter une attitude thérapeutique empirique face à une hémorragie aiguë. Divers appareils ont été développés pour réaliser des tests de PT et aPTT sur sang total en biologie délocalisée (Godier & Samama, 2008). Les résultats, obtenus beaucoup plus rapidement, semblent bien corrélés avec ceux obtenus au laboratoire. Ces automates pourraient permettre de suivre l'effet de dilution et/ou de consommation des facteurs de coagulation lors d'une hémorragie ou d'une thérapeutique transfusionnelle (Despotis et al., 1994). Cependant, ils demandent une qualification pour leur utilisation et consomment le temps de personnes déjà fort occupées par l'état du patient dont elles ont la charge.

En outre, tant le PT que l'aPTT ne fournissent que des informations partielles sur l'initiation du caillot et ne permettent pas de quantifier l'activité relative des activateurs et des inhibiteurs de la cascade de la coagulation (Tripodi et al., 2009). De plus, tous ces tests sont basés sur la transformation du fibrinogène soluble en caillot de fibrine et il est maintenant clairement démontré que le fibrinogène est justement le premier facteur de coagulation à présenter un déficit en cas d'hémorragie (Martini & Holcomb, 2007; Sawamura et al., 2009).

La numération plaquettaire est un paramètre très reproductible et dont le résultat peut être obtenu rapidement. Elle est un reflet de la consommation en plaquettes et / ou de la dilution, et on retient généralement la valeur de 50.000/ μ L comme limite en-dessous de laquelle le risque hémorragique est lié à la diminution du taux de thrombocytes et le seuil pour décider de transfuser des concentrés plaquettaires en situation traumatique ou chirurgicale (Rebulla et al., 2001; BCSH, 2003; CSH, 2005). Cependant, il s'agit d'une mesure exclusivement quantitative qui n'apporte aucune information sur la qualité des plaquettes. Or le plus souvent les cliniciens sont persuadés que toutes les plaquettes comptées sont fonctionnelles. Cependant, il est fréquent que les patients en situation d'hémorragie soient sous traitement antiagrégant ou présentent une thrombopathie; dans ce cas, il est nécessaire de réaliser une évaluation de la fonction plaquettaire.

Enfin, il est bien démontré que les tests conventionnels de la coagulation sont de mauvais outils prédictifs du besoin de recourir à des transfusions massives et de mauvais guides dans la thérapie transfusionnelle elle-même (Holcomb et al., 2012; Brazzel, 2013).

Toutes ces limites ont stimulé le développement de nouveaux tests pour évaluer la fonction plaquettaire comme l'agrégométrie par impédance sur sang total, mais également la résurgence et l'amélioration de tests anciens, tels que le test d'hémostase par viscoélastométrie et le test de génération de thrombine (TGT).

2. Y a-t-il une place pour de nouveaux tests de laboratoire ?

L'évaluation de la viscoélastométrie a été développée il y a près de 50 ans et connaît une nouvelle vie actuellement suite à la mise à disposition d'équipements plus simples et dont les résultats sont plus reproductibles. Elle peut être réalisée par thromboélastographie ou thromboélastométrie (Lang et al., 2005; da Luz et al., 2013; Whiting & Dinardo, 2014). Ces deux tests sont réalisés sur sang total, après activation par divers inducteurs. Ils permettent une évaluation globale de la coagulation, de la formation initiale du caillot jusqu'à sa dissolution, mais aussi une analyse en continu de la fermeté du caillot pendant sa formation et sa lyse (Godier & Samama, 2008). Les résultats sont disponibles rapidement et en temps réel pour les cliniciens, ce qui représente un avantage très important (Feltracco et al., 2012), et se présentent sous forme de graphiques sur lesquels il est possible de mesurer différents paramètres qui sont corrélés au déficit de l'un ou l'autre composant de la coagulation, et en particulier le fibrinogène (Innerhofer et al., 2004; Ogawa et al., 2012; Rourke et al., 2012) ou à une hyperfibrinolyse.

L'utilisation d'un test d'évaluation de la viscoélastométrie en traumatologie (Rugeri et al., 2007) et dans diverses situations chirurgicales a montré son utilité et fait maintenant partie de divers schémas de recommandations (Kozek-Langenecker et al., 2013). Ce test permettrait en outre de mieux contrôler l'hémostase peropératoire et de diminuer le nombre de composants sanguins transfusés chez les polytraumatisés (Johansson et al., 2008; Brohi, 2009; Johansson, 2009; Johansson & Stensballe, 2009; Davenport & Khan., 2011; Kashuk et al., 2012), en transplantation hépatique (Kang et al., 1985; Cerutti et al., 2004) et en chirurgie cardiaque (Shore-Lesserson et al., 1999; Royston & von Kier, 2001; Avidan et al., 2004; Anderson et al., 2006; Weber et al., 2013), en particulier dans les interventions complexes (MacIvor et al., 2013). Sa performance pour suivre l'efficacité d'un traitement substitutif par du cryoprécipité² ou des concentrés de fibrinogène en cas d'hémorragie massive a été largement étudiée (Lee et al., 2010; Schöchl et al., 2010; Solomon et al., 2011a) et fait encore l'objet de discussions (Lang et al., 2004; Ranucci et al., 2012). Il serait également un outil utile dans les situations d'hypo- ou hypercoagulabilité ou d'hyperfibrinolyse (Pivalizza et al., 1998; Levrat et al., 2008; da Luz et al., 2013) et permettrait de détecter l'effet anticoagulant de l'acidose, de l'hypothermie et de l'hyperthermie puisqu'il peut être réalisé à des températures entre 22 °C et 42 °C (Liumbruno et al., 2012).

Si l'étude de la viscoélastométrie est un outil diagnostique puissant, elle présente un désavantage qu'on ne peut négliger: lorsqu'elle est utilisée dans les conditions « standard » (activation par le kaolin), elle est insensible à la fonction plaquettaire; or on sait que de plus en plus de patients sont traités par des agents antiagrégants plaquettaires: la viscoélastométrie n'est pas capable de détecter ces effets thérapeutiques. Il en va de même pour détecter les éventuelles thrombopathies induites par la circulation extracorporelle par exemple. Il est donc intéressant de coupler ce test avec un autre qui permet d'évaluer la fonctionnalité des plaquettes (Ranucci et al., 2012).

² En Belgique cette option n'est plus autorisée parce que le plasma doit absolument être viro-inactivé.

Selon NICE (2014) et Hunt et al. (2015) il n'y pas, à l'heure actuelle, de preuves suffisantes pour recommander l'adoption en routine des tests d'évaluation de la viscoélastométrie en traumatologie.

Il existe différents tests pour l'exploration des fonctions plaquettaires. Parmi ceux-ci on peut citer la mesure du temps de saignement qui explore l'ensemble de l'hémostase primaire (Harker & Slichter, 1972) et le PFA-100[®], mais ces deux tests n'ont pas leur place en situation d'urgence et d'hémorragie massive. L'agrégométrie par transmission lumineuse (*Light Transmission Aggregometry*, LTA) a été considérée comme la norme de référence pour les investigations des fonctions plaquettaires (Cattaneo et al., 2009) et elle est largement utilisée en cas de suspicion de thrombopathie congénitale ou acquise (souvent médicamenteuse); malheureusement, elle est réalisée sur une suspension de plasma riche en plaquettes préparé artificiellement, ce qui ne reflète pas les conditions *in vivo*. En outre, elle nécessite du temps et ne trouve donc pas son application dans les situations d'urgence. C'est la raison pour laquelle on privilégie actuellement les tests d'agrégométrie sur sang total.

Ces nouveaux tests permettent de détecter les troubles d'agrégabilité liés à des thrombopathies médicamenteuses (Jámbor et al., 2009; Sibbing et al., 2010) et d'identifier les patients pouvant bénéficier de transfusions de plaquettes (Ranucci et al., 2011). Dans une étude réalisée chez des polytraumatisés, Solomon et al. (2011b) ont montré qu'en utilisant l'ADP ou le TRAP (*thrombin receptor-activating peptide*) comme agents inducteurs du test, on trouvait significativement plus de résultats anormaux chez les patients décédés par rapport aux patients survivants. De plus, des diminutions même modérées de la fonction plaquettaire à l'admission en salle d'urgence signaient une coagulopathie qui s'accompagnait d'une augmentation de la mortalité chez les patients traumatisés. Ceci doit être confirmé dans des études ultérieures.

Le test de génération de thrombine (TGT) est théoriquement le test de laboratoire idéal pour évaluer la capacité d'un patient à générer de la thrombine et par voie de conséquence la concentration en facteurs de coagulation nécessaires pour assurer une hémostase correcte (Ranucci et al., 2012). Le TGT fournit diverses informations en cas de saignement en présence d'un déficit congénital ou acquis en facteur de la coagulation. Il peut être utilisé pour suivre l'efficacité d'un traitement substitutif dans les déficits congénitaux en facteur de coagulation, pour évaluer la réversibilité des anomalies liées à un surdosage en antagonistes de la vitamine K par du PCC, du plasma frais congelé ou du cryoprécipité, et éventuellement pour mesurer l'efficacité d'un traitement par héparine et la prise en charge du surdosage (al Dieri et al., 2004; van Veen et al., 2008). Malheureusement, il ne s'agit pas d'un test de routine, il n'est pas disponible dans tous les laboratoires cliniques, il requiert du temps et du personnel qualifié. Son utilisation est ainsi limitée à certaines situations (polytraumatismes, interventions chirurgicales majeures).

Messages à retenir

- A l'heure actuelle, il n'existe pas de test idéal pour suivre l'hémostase d'un patient. Deux options sont disponibles, les tests standard ou conventionnels, ou des tests plus sophistiqués;
- Les tests standard ou conventionnels ont fait la preuve de leur robustesse mais présentent également des limites en termes d'efficacité, liées principalement au délai incompressible nécessaire avant d'obtenir un résultat et au fait qu'ils ne permettent d'évaluer qu'une partie du processus de coagulation et donc de ne guider que grossièrement la stratégie transfusionnelle;

- Les nouveaux tests, plus sophistiqués, sont des outils puissants pour investiguer la coagulation chez les patients en situation d'hémorragie aiguë. Ils sont dynamiques, utilisables le plus souvent sur sang total et même s'ils sont moins reproductibles que les tests conventionnels, ils donnent un indice de l'état du patient beaucoup plus rapidement et par voie de conséquence permettraient une prise en charge transfusionnelle mieux adaptée;
- Les tests sophistiqués sont cependant coûteux³, ne sont pas encore disponibles partout et demandent une certaine expertise pour l'interprétation des résultats. Leur champ d'application, et en particulier concernant le monitoring de l'efficacité des traitements transfusionnels, doit encore être investigué et certainement développé dans le contexte traumatique.

2.2.4. Les stratégies pour traiter les hémorragies massives

L'attitude thérapeutique et en particulier transfusionnelle face aux situations d'hémorragies massives a beaucoup évolué sur les dernières décennies et évolue encore actuellement. La coagulopathie évoquée plus haut (voir 2.2.1.) est certainement un des phénomènes centraux impliqués dans la sévérité de l'hémorragie et sa compréhension est nécessaire pour conduire un traitement adapté.

Du fait, en partie, de cette constante évolution, la stratégie thérapeutique en matière d'hémorragie grave fait l'objet de nombreux débats, passionnés, dont il est difficile de dégager un consensus mais dont il est possible de mettre en avant et de présenter certains éléments fondamentaux permettant d'avoir une attitude pratique rationnelle et la plus efficace possible pour les patients.

1. La reconnaissance précoce de l'hémorragie grave

Un élément central dans la prise en charge est la précocité avec laquelle l'hémostase doit être obtenue et la coagulopathie évaluée puis corrigée.

On sait depuis 2003 que la coagulopathie du patient traumatisé est inhérente et survient dans les suites immédiates du traumatisme (Brohi et al., 2003).

On sait que l'hémorragie active crée l'hypovolémie, l'hypoperfusion tissulaire et l'hypoxie tissulaire. Ceci conduit à une aggravation secondaire de la coagulopathie et est le déterminant principal de la mortalité d'une part et de la survenue de défaillances organiques d'autre part.

Les premiers éléments de l'étude multicentrique européenne « *Activation of Coagulation and Inflammation in Trauma* » (ACIT) (Khan et al., 2014) tendent à montrer que les efforts thérapeutiques instaurés dans la pratique actuelle sont encore insuffisants pour empêcher le développement d'une coagulopathie dont la maîtrise est encore trop tardive. Ceci suggérant sans doute l'importance d'agir plus précocement encore.

Un élément important sera donc l'identification des patients souffrant d'hémorragie massive et nécessitant une attitude thérapeutique spécifique. L'application des concepts de prise en charge de l'hémorragie grave n'a pas de sens et comporte des dangers si elle est appliquée dans des situations d'hémorragies modérées ou légères (Inaba et al., 2010).

³ Cet élément doit être mis en balance avec le gain éventuel lié à la diminution du nombre de composants sanguins à transfuser.

Messages à retenir

- Un élément central dans la prise en charge est la précocité avec laquelle l'hémostase doit être obtenue et la coagulopathie évaluée puis corrigée;
- L'application de protocoles de prise en charge de l'hémorragie grave n'a pas de sens et comporte des dangers si elle est appliquée dans des situations d'hémorragies modérées ou légères.

2. La transfusion

- Les concentrés érythrocytaires (CE)

Ceux-ci constituent, à ce jour, l'unique source de transporteurs d'oxygène. Il n'existe pas de seuil d'hémoglobine en matière d'hémorragie grave. La valeur d'hémoglobine ne doit pas, isolément, être considérée comme facteur décisionnel pour l'initiation d'une stratégie hémostatique, au risque de retarder celle-ci. Il est davantage recommandé de se baser sur l'identification des signes d'hypoperfusion tissulaire en suivant l'hémodynamique du patient d'une part et l'évolution de l'excès de base et de la lactatémie d'autre part.

- Le Plasma Frais Congelé (PFC)

Le PFC joue un rôle traditionnel dans la prise en charge des hémorragies graves. Il constitue un expanseur volémique, il a des propriétés protectrices pour la perméabilité endothéliale (Pati et al., 2010) et aide à corriger la coagulopathie en apportant des facteurs de coagulation.

Dans une étude observationnelle rétrospective, pourtant sans groupe de contrôle, Gonzalez et al. (2007) mettent en évidence la persistance d'une coagulopathie importante à l'admission aux soins intensifs chez leurs patients initialement admis et traités pour un choc hémorragique, nécessitant une chirurgie d'hémostase et une transfusion massive. Leur protocole transfusionnel prévoyant l'administration du premier PFC après six CE, leur hypothèse est que l'administration du PFC devrait être plus précoce.

La même hypothèse est avancée par l'étude PROMMTT (del Junco et al., 2013), étude prospective observationnelle, multicentrique menée au sein de centres de traumatologie américains, démontrant des meilleurs taux de survie pour les patients ayant précocement bénéficié de l'administration de PFC. L'étude en cours « *PreHospital Air Medical Plasma (PAMPer) Trial* » (PAMPer, 2013) veut aller plus loin en analysant l'impact de l'administration de PFC en pré-hospitalier, avant l'admission du patient à l'hôpital.

Selon Kozek-Langenecker (2014), le PFC n'est recommandé qu'au niveau de preuve 2C pour les saignements périopératoires. En outre, il manque des preuves de haute qualité permettant d'affirmer que le PFC réduit la mortalité lors de saignements massifs en cas de traumatisme (Murad et al., 2010; Kozek-Langenecker et al., 2011). Nonobstant, les résultats disponibles à l'heure actuelle indiquent un impact positif dans environ la moitié des études, certes non randomisées, chez les patients polytraumatisés (Kozek-Langenecker et al., 2011).

L'utilisation de plasma lyophilisé (*freeze-dried plasma*), largement utilisé durant la seconde guerre mondiale, utilisé de nos jours par les troupes armées françaises, sera peut-être bientôt une option supplémentaire en Belgique.

- Les concentrés plaquettaires (CP)

Les CP font également partie intégrante du traitement bien que les données en leur matière soient encore très limitées. L'implication des plaquettes dans le développement de la coagulopathie est encore méconnue. Il semble que la numération plaquettaire en elle-même soit un faible indicateur de la nécessité de transfusion plaquettaire (Brown et al., 2011). La recherche d'une dysfonction plaquettaire serait probablement plus prédictive et fait l'objet d'études actuelles. Sur base d'études rétrospectives observationnelles monocentriques (Horsey et al. 1997; Cinat et al., 1999), les directives de prise en charge des polytraumatisés de la *Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma* européenne (Spahn et al., 2013) recommandent la transfusion de plaquettes pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ (grade 1C) et supérieur à $100 \times 10^9/L$ en cas de traumatisme crânien (grade 2C).

- Le ratio CE/PFC/CP

Ce sont les études issues de la pratique militaire qui ont les premières démontré une augmentation de la survie chez les patients sévèrement traumatisés transfusés avec un rapport 1:1 PFC/CE (Brogman et al., 2007; Prat et al., 2013). De nombreuses études du milieu civil ont suivi et ont démontré la même tendance (Holcomb et al., 2008; Duchesne et al., 2010).

L'ensemble de ces études s'intéressent aux traumatisés qui ne sont qu'une partie des patients souffrant d'hémorragies graves. L'hémorragie post traumatique implique une coagulopathie précoce liée aux lésions tissulaires et à l'activation précoce de la coagulation, nécessitant ainsi une correction d'autant plus précoce de cette coagulopathie.

D'autre part, aucune de ces études ne fait preuve d'une évidence suffisante pour être applicable sans un minimum de réserve. Elles comportent un certain nombre de biais pour certaines d'entre elles, il s'agit d'études rétrospectives pour la plupart. Le niveau d'évidence est donc à ce jour encore insuffisant pour recommander un ratio précis, universellement applicable mais sur base des données actuelles, un rapport proche de 1:1:1 est certainement bénéfique, particulièrement en cas d'hémorragie liée à un traumatisme (Holcomb et al., 2015).

La question du ratio doit se poser dans le temps et non uniquement de manière métrique. Premièrement parce que l'efficacité de l'ensemble du traitement dépend en grande partie de la précocité de sa mise en œuvre. Deuxièmement parce qu'il est essentiel, particulièrement en cas de traumatisme, de corriger précocement la coagulopathie. Pour un même nombre d'unités transfusées au final, transfuser 10 unités de CE suivies de 10 unités de PFC n'est donc pas équivalent à une transfusion des deux dérivés en alternance. Le ratio transfusionnel doit tendre vers 1:1 dès le début et tout au long de la prise en charge aigue. L'administration de concentrés plaquettaire doit être rapidement envisagée (1 concentré plaquettaire pour 6 à 8 concentrés globulaires).

La possibilité de transfusion de sang frais complet (*fresh whole blood*) est à nouveau étudiée comme une option pour permettre une transfusion rapide et à haut ratio en plasma et plaquettes (Spinella, 2008; Murdock et al., 2014). Cependant, en Belgique cette option n'est plus autorisée parce que le plasma doit absolument être viro-inactivé.

Il est important d'ajouter que la réanimation initiale ne doit pas repousser une intervention chirurgicale si nécessaire afin de contrôler le saignement (cf. *infra*, chirurgie de contrôle lésionnel).

Messages à retenir

- Le plasma frais congelé (PFC) est un traitement de choix des hémorragies graves parce qu'il constitue un expanseur volémique, a des propriétés protectrices pour la perméabilité endothéliale et aide à corriger la coagulopathie en apportant des facteurs de coagulation (grade 2C);
- Des études sont en cours analysant l'impact de l'administration de PFC en pré-hospitalier, avant l'admission du patient à l'hôpital;
- Les recommandations de la *Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma* européenne pour la prise en charge des hémorragies en cas de trauma majeur préconisent la transfusion de plaquettes pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ (grade 1C) et supérieur à $100 \times 10^9/L$ en cas de traumatisme crânien (grade 2C);
- En ce qui concerne le ratio CE/PFC/CP, le niveau de preuve est à ce jour encore insuffisant pour recommander un ratio précis, universellement applicable mais sur base des données actuelles, un rapport proche de 1:1:1 est certainement bénéfique, particulièrement en cas d'hémorragie liée à un traumatisme;
- La question du ratio doit se poser dans le temps et non uniquement de manière métrique parce qu'il est essentiel, particulièrement en cas de traumatisme, de corriger précocement la coagulopathie. Le ratio transfusionnel doit tendre vers 1:1 dès le début et tout au long de la prise en charge aigue;
- La réanimation initiale ne doit pas repousser une intervention chirurgicale si nécessaire afin de contrôler le saignement;

3. La prévention et le traitement de la coagulopathie

- La limitation du remplissage volémique par liquides clairs

Le remplissage volémique classiquement recommandé en cas d'hypotension artérielle chez un patient suspect de saignement fait l'objet de critiques légitimes depuis plusieurs années. Au début des années 1990, plusieurs études animales (Bickell et al., 1991) puis cliniques (Bickell et al., 1994) ont mis en avant un meilleur taux de survie dans les chocs hémorragiques traités avec une restriction des fluides administrés avant obtention d'une hémostase chirurgicale définitive.

Concernant d'abord les traumatismes pénétrants thoraco-abdominaux (de Guzman et al., 1999), l'hypothèse s'est ensuite étendue aux traumatismes non pénétrants et aux chocs hémorragiques en général, indépendamment du mécanisme déclencheur (Vretzakis et al., 2010). D'autres études se sont intéressées à l'effet *in vitro* des colloïdes sur l'hémostase, montrant une influence négative de ceux-ci (Hartog et al., 2011). En cas de choc hémorragique, dans l'attente de l'obtention d'une hémostase définitive, une restriction de l'administration des cristalloïdes et colloïdes, au profit notamment des produits dérivés sanguins, doit donc être appliquée.

- L'acide tranexamique

L'acide tranexamique est un analogue de la lysine, inhibiteur compétitif du plasminogène. L'étude CRASH-2 (2010) a démontré que son utilisation précoce chez les patients sévèrement traumatisés diminuait de manière significative le risque de mortalité par hémorragie sans augmentation du risque de complications, notamment thromboemboliques (grade 1A) (Shakur et al., 2010). L'utilisation de l'acide tranexamique est donc recommandée dans ce cadre quand il est délivré dans les 3 heures après le traumatisme. Son intérêt dans les hémorragies de post-partum est actuellement à l'étude. Son utilisation est également recommandée dans la chirurgie cardiaque (Diprose et al., 2005).

L'existence, chez les patients traumatisés, d'une hyperfibrinolyse occulte précoce et le rôle de celle-ci dans le développement de la coagulopathie induite par le traumatisme sont de plus en plus étudiées (Schöchl et al., 2012) et certaines données futures expliqueront peut-être les résultats cliniques obtenus par l'étude CRASH-2. L'étude australienne PATCH, actuellement en cours, tentera également de préciser et d'expliquer le rôle d'un traitement anti-fibrinolytique chez les traumatisés graves (Gruen et al., 2013).

- Le concentré de fibrinogène⁴

Le rôle joué par le fibrinogène dans l'hémostase apparaît de plus en plus central, en particulier en cas de certains traumatismes et d'hémorragie du post-partum. C'est pourquoi le traitement substitutif de la consommation de fibrinogène par l'administration de concentré de fibrinogène connaît un succès grandissant.

L'apport de fibrinogène peut aussi être accompli en administrant du plasma frais congelé; cependant, la quantité de fibrinogène est beaucoup moins importante par poche de plasma (de l'ordre de 0,4 à 0,5 g).

La valeur du seuil de substitution du fibrinogène chez un patient qui saigne est encore controversée et en réalité variable ainsi que basée sur l'opinion des experts. Dans certaines conditions, les valeurs de déclenchement pourraient être plus élevées que les valeurs moyennes de référence. Les données disponibles ne permettent pas encore de trancher; néanmoins, un seuil de 2 g/L tend à émerger de façon pragmatique.

L'administration de concentré de fibrinogène est proposée en cas d'hémorragie active s'accompagnant d'un déficit quantitatif (dosage par méthode de Clauss inférieur à 1,5 – 2 g/L) ou fonctionnel (défaut de fibrinoformation identifié par thromboélastographie) (grade 1C) (Kozek-Langenecker et al., 2013; Spahn et al., 2013).

Par contre, l'administration précoce et systématique de concentré de fibrinogène n'est pas pour autant, à ce jour du moins, formellement recommandée (Aubron et al., 2013; Harr et al., 2013; Wikkelsø et al., 2013). A la suite d'une vérification systématique de toutes les données, Lunde et al. (2014) concluent toujours que le bénéfice du concentré de fibrinogène dans ce contexte n'est étayé que par des études non randomisées avec de sérieux défauts méthodologiques. Le premier essai randomisé contrôlé a été conduit par Wikkelsø et al. (2015) dans les hémorragies de la délivrance où l'administration préventive d'une dose modérée de concentré de fibrinogène n'a pas montré de bénéfice.

- Les concentrés de complexes prothrombiniques (PCC)

L'utilisation de PCC est documentée en cas d'hémorragie chez un patient sous traitement anticoagulant par antagoniste de la vitamine K (Sarode et al., 2013; Khorsand et al., 2015) et doit être préférée à l'administration de PFC dans cette situation particulière. Une correction plus rapide de la coagulation est en effet observée qu'avec l'utilisation de plasma.

En l'absence d'autre alternative valable, ces concentrés peuvent être utilisés chez les patients sous anticoagulant oral de nouvelle génération (voir 2.2.2, 3.). La dialyse est une possibilité, d'application complexe, en cas d'hémorragie chez un patient sous dabigatran. L'avenir verra peut-être apparaître des possibilités thérapeutiques plus spécifiques concernant cette situation nouvelle particulière.

Le recours aux PCC en cas d'hémorragie chez un patient non anticoagulé n'est pas recommandée en routine (Matsushima et al., 2015) mais pourrait s'envisager en cas de

⁴ Le concentré de fibrinogène n'est actuellement pas remboursé dans les déficits acquis de l'hémostase. Ceci fait l'objet de discussions en cours.

démonstration d'un retard d'initiation de la coagulation à la thromboélastographie (grade 2C) (Schöchler et al., 2011). Il convient de rappeler le fait que le fibrinogène n'est pas le seul facteur de coagulation à tomber à des niveaux bas lors d'une hémorragie; la prothrombine, le facteur FV et le facteur FVII sont tous significativement réduits après la perte de sang et le remplissage volémique ultérieur.

- Le facteur VII recombinant activé

Le facteur VII recombinant activé n'est pas un traitement hémostatique de première ligne et son utilisation ne peut s'envisager qu'en cas d'échec de toutes les thérapeutiques préalables, correctement conduites (Boffard et al., 2005). Les données prônant son utilisation et celles concernant la dose à administrer sont faibles et présentent un faible niveau d'évidence. Son utilisation comporte, en outre, un important risque de complication thromboembolique (O'Connell et al., 2006).

- Le facteur XIII

Aucune donnée n'en justifie l'utilisation dans le traitement de l'hémorragie grave.

- La desmopressine (DDAVP)

Il n'existe aucune donnée permettant de recommander l'utilisation en routine de la desmopressine dans la prise en charge des hémorragies graves. Si son utilisation est, de longue date, recommandée chez les patients souffrant de certaines pathologies primaires de l'hémostase (Ruggeri et al., 1982), elle ne constitue pas un traitement de première ligne dans les hémorragies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence une réduction du saignement et du recours à la transfusion, sans modification de la mortalité, lors de son utilisation chez les patients sous thérapie antiagrégante ou en chirurgie cardiaque (Laupacis et al., 1997).

Messages à retenir

- L'enseignement le plus important apporté par la notion de cercle vicieux léthal de la triade « acidose – hypothermie – coagulopathie » est la limitation de la ressuscitation volémique. L'administration massive de cristaalloïdes ajoute une coagulopathie de dilution à celle déjà préexistante et liée au traumatisme;
- L'acide tranexamique est proposé afin de limiter l'hyperfibrinolyse liée au trauma. Cette attitude thérapeutique constitue une recommandation de grade 1A. Le traitement de l'hyperfibrinolyse doit être administré dès le début de la prise en charge;
- Pour renforcer la fermeté du caillot chez les patients ayant un déficit de fibrinogène et dépendant du contexte volémique, l'administration de concentré de fibrinogène est recommandée (grade 2C);
- La prévention/le traitement de l'hypothermie et l'acidose restent des principes de bases dans la prise en charge du traumatisé.

4. La chirurgie de contrôle lésionnel (damage control surgery)

Le polytraumatisme reste la cause de décès la plus fréquente chez le patient jeune dans le monde moderne. Le décès est principalement dû aux conséquences hémorragiques du traumatisme. Dès lors, le contrôle des événements hémorragiques liés au trauma est capitale.

Le contrôle de la « triade létale » (hypothermie, acidose, coagulopathie) est une pierre angulaire de la prise en charge de l'hémorragie massive liée au trauma. Il est universellement reconnu que

le non contrôle de ces trois paramètres débouche sur un tableau de défaillance métabolique, avec comme conséquence ultime le décès du patient. Afin d'optimiser le maintien de la condition homéostatique favorable au patient, le concept de « *damage control surgery* » (DCS) est apparu.

Cette discipline chirurgicale est essentiellement axée sur le maintien de conditions physiologiques propices à une stabilisation métabolique du patient, la correction de l'anatomie n'est qu'un objectif secondaire et peut être réalisé à distance. A titre exemplatif, dans certains cas extrêmes de trauma hépatique, on doit recourir à une hépatectomie élargie d'hémostase. Après stabilisation globale, le patient subit ensuite une transplantation hépatique secondaire pour insuffisance hépatique (Honoré et al., 2011). Associées aux stratégies transfusionnelles et à l'hypotension permissive, ces deux entités (maintien de l'homéostasie et DCS) sont regroupées sous le nom de « *damage control resuscitation* » (Ball, 2014).

Le concept de DCS est apparu, il y a une vingtaine d'années. La première publication la décrivant paraîtra en 1983 (Stone et al., 1983). Il faudra attendre dix ans pour voir publier le premier article relatant un effet bénéfique de la DCS (Rotondo et al., 1993).

Les buts poursuivis par la DCS sont résumés comme suit:

- contrôle des sites hémorragiques;
- contrôle des sources de contaminations;
- prévention des lésions secondaires;
- fermeture temporaire et réintervention à distance.

Avant de recourir à une DCS, il est important de réaliser quelques étapes préliminaires qui sont:

- stabilisation préalable du patient: réaliser tout geste rapide visant à permettre le maintien d'une stabilité ventilatoire et circulatoire minimale (drainage pneumo/hémothorax, contention plaies superficielles, ventilation, volémisation, *pelvic ring contention*, etc.);
- bilan lésionnel rapide: évaluation clinique rapide, échographie dirigée (FAST) afin d'orienter le geste chirurgical à poser. CT scan si nécessaire et réalisable en fonction de l'état du patient;
- traitement angiographique: la possibilité de recourir à ces techniques moins invasives doit être évaluée. Ces techniques peuvent être complémentaires à une DCS.

Attardons-nous sur quelques interventions particulières:

- La fracture du bassin (*pelvic ring disruption*): Les fractures du bassin sont à haut potentiel hémorragique surtout celles dites en livre ouvert. Elle nécessite une réduction urgente. Si la réduction est insuffisante à contenir l'hémorragie, une sanction angiographique est à évaluer.
- La thoracotomie en urgence (*damage control thoracotomy*): Comme énoncé précédemment, tout hémopneumothorax doit être drainé rapidement. En cas d'hémothorax, si le débit reste supérieur à 200 cc/h pendant 3 à 4 heures ou si l'évacuation atteint un total de 1.500 cc, une thoracotomie doit être proposée pour hémostase.
- La laparotomie en urgence (*damage control laparotomy*): La présence de liquide intra-abdominal ou une lésion hémorragique d'un organe intra-abdominal associé à une instabilité hémodynamique doit susciter la réalisation d'une laparotomie exploratrice. L'incision doit être suffisamment large et peut déborder sur une thoracotomie si nécessaire.

Le déroulement de l'opération peut être résumé comme suit:

- bourrage de compresses (packing) des quatre quadrants;
- clampage aortique temporaire si nécessaire;
- inspection quadrant par quadrant et localisation du(des) saignement(s);
- hémostase chirurgicale, mécanique (compression) ou pharmacologique (agents hémostatiques topiques);
- prévention infections secondaires (pas de résection d'organes creux, raphies simples);

- fermeture de l'abdomen si possible (risque de syndrome du compartiment abdominal). Si impossible, mise en place d'un "Bogota bag" ou d'une technique de *packing* sous vide.

Ces interventions doivent permettre au recouvrement plus aisé d'une homéostasie satisfaisante. Le patient est alors transféré dans une unité de soins intensifs pour optimisation globale. Une fois stabilisé au niveau métabolique, une ré-intervention doit être planifiée 24 à 48 h pour contrôle de l'hémostase locale et retrait du matériel compressif intra-abdominal. Le second temps opératoire doit également être dédié à la reconstruction anatomique des lésions mises en évidence initialement.

Bien que semblant logiquement faire partie intégrante d'une ressuscitation hémorragique, nous ne disposons actuellement pas d'étude randomisée démontrant le bienfondé d'une DCS. Néanmoins, différentes études rétrospectives rapportent un bénéfice significatif en terme réduction de morbi-mortalité en ce qui concerne l'hémorragie massive (Stone et al., 1983; Rotondo et al., 1993; Rotondo & Zonies, 1997; Carillo et al., 1998). Il faut néanmoins souligner que l'approche du patient polytraumatisé a fortement changé au cours de ces dernières décennies suite à l'apparition de protocoles transfusionnels plus stricts (ratio PFC/CE) et de stratégies de prévention de la coagulopathie. Il est néanmoins clairement établi qu'un protocole de « *damage control resuscitation* », dont la DCS fait partie, permet de diminuer la mortalité liée au trauma sévère (Frischknecht et al., 2011; Ball, 2014).

Il est à noter qu'actuellement, il est difficile de définir quel patient bénéficiera d'une approche chirurgicale. A ce jour la décision de procéder à une DCS ne repose que sur une concertation multidisciplinaire entre les différents intervenants au chevet du patient.

L'expérience a également permis de définir les complications post-DCS (Frischknecht et al., 2011). On retient les événements septiques (abdominaux ou pulmonaires, infections de plaies) et l'ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Les causes de décès après 72 h font essentiellement suite aux traumas crâniens et aux défaillances organiques multiples.

L'urgence d'un geste chirurgical a suscité la question de l'endroit le plus approprié pour réaliser la DCS. Une étude prospective a étudié cela en comparant le devenir des patients subissant une DCS aux urgences comparé au bloc opératoire (Frischknecht et al., 2011). Il en ressort que le délai d'intervention plus long, imputable au transfert au bloc opératoire, ne modifiait pas la mortalité.

L'expérience positive avec la DCS chez l'adulte traumatisé a suscité un engouement certain dans d'autres branches chirurgicales. Ainsi, les principes de la DCS ont été repris dans certaines urgences abdominales tels que hémorragies, péritonites, ischémies mésentériques, pancréatites nécrosantes, etc. (Godat et al., 2013; Weber et al., 2014). On peut également trouver certains *case reports* de DCS en pédiatrie ainsi qu'en chirurgie néonatale (Villalona et al., 2013).

Messages à retenir

- La chirurgie de contrôle lésionnel (DCS) fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge des hémorragies massives. Elle précède la chirurgie réparatrice. Elle est un des maillons de la chaîne de la ressuscitation en urgence (*damage control resuscitation*) et ne peut être pratiquée isolément;
- La DCS a pour but de contrôler le saignement afin de faciliter le maintien d'une homéostasie propice au contrôle hémorragique (contrôle de la triade létale);
- La DCS permet d'éviter la survenue de complications (infection, persistance d'état de choc prolongé, etc.);

- Actuellement, il n'y a pas de données *evidence-based* en ce qui concerne le recours à cette technique. Néanmoins, de plus en plus d'arguments et l'expérience clinique attestent de la pertinence de la DCS;
- Il n'existe aucun critère clinique permettant de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette approche. Cette décision repose sur une concertation multidisciplinaire.

5. Les protocoles et le traitement personnalisé

Au cours de ces dernières années, de nombreux hôpitaux ont élaboré des "protocoles de transfusion massive" (*massive transfusion protocol, MTP*) pour la prise en charge d'hémorragies massives. Comme le terme l'indique, il s'agit généralement d'accords en matière de transfusion. Dans quelques cas seulement, des éléments pertinents ne se rapportant pas directement à la transfusion y sont également repris, comme par exemple le recours aux techniques de contrôle hémorragique.

Le contenu d'un tel protocole n'est donc pas défini. En l'absence de littérature univoque sur la base de laquelle des directives *evidence based medicine* pourraient être élaborées, la plupart des hôpitaux ont mis au point un protocole reposant sur les accords existants, les facteurs géographiques (p. ex. distance par rapport à la banque de sang), les moyens disponibles (p. ex. décongélateurs de plasma) et l'expertise et les connaissances propres à chaque institution.

- L'utilisation d'un protocole de transfusion massive

Aux Etats-Unis, un protocole de transfusion massive est disponible dans la plupart des grands centres de traumatologie. Son contenu varie toutefois très fortement ainsi que la composition des packs transfusionnels fournis par la banque de sang (Schuster et al., 2010). Le démarrage d'un MTP est, lui aussi, très variable. Dans 81 % des centres, le démarrage est contrôlée par un comité. Aucune donnée n'est disponible quant à la situation en Belgique.

Un protocole peut représenter une nette plus-value grâce à une disponibilité plus rapide et plus constante des produits sanguins et à une perte de temps moindre en terme de communication à un moment où d'autres actions s'avèrent plus importantes. Le but final est bien évidemment de diminuer la morbidité et la mortalité.

La littérature concernant les MTPs et leur effet est relativement récente et donc limitée. La plupart des analyses sont en outre réalisées auprès de patients traumatisés aux Etats-Unis (présentant un contexte traumatique différent). L'extrapolation à notre pays n'est donc pas évidente.

Une mise en garde importante doit également être apportée: le résultat de la mise en œuvre d'un protocole dépend fortement de la qualité des soins (ou de leur lacune) avant l'implémentation du protocole.

- Etudes disponibles concernant le protocole de transfusion massive

Un aperçu de la littérature existante et des principales constatations est repris ci-dessous. Une étude rétrospective réalisée par Sinha et al. (2013) n'a pas permis de mettre en évidence d'effet sur la mortalité après implémentation d'un MTP. Un ratio PFC/CE a cependant été obtenu et la transfusion de PFC et de CP a été accrue.

Nascimento et al. (2013) ont décrit l'effet d'un MTP à ratio fixe et l'ont comparé à celui d'une stratégie où la transfusion est réalisée sur la base de résultats conventionnels en matière de coagulation. L'utilisation d'un MTP y atteint plus souvent un rapport de 1:1:1 (57 % versus 6 %) mais s'accompagne d'une administration plus importante de PFC et de thrombocytes ainsi que

d'une perte plus élevée de PFC (environ 2 unités par patient). On y note également une mortalité plus élevée dans le groupe 1:1:1.

Kahn et al. (2013) ont examiné l'implémentation d'un *major haemorrhage protocol*, qui va encore plus loin que le MTP existant dans l'institution. La différence par rapport à un MTP réside dans les critères d'activation stricts et le fait qu'il puisse être activé avant l'hospitalisation, par le service des urgences ou l'équipe du quartier opératoire (le MTP ne peut être activé que par un médecin senior), dans la pluridisciplinarité de son élaboration et une meilleure interaction avec la banque de sang. Chez les patients traumatisés, le *major haemorrhage protocol* était associé à un meilleur rapport PFC/CE, de 1:3 à 1:2, avec une perte moindre en thrombocytes. La durée du séjour hospitalier était plus courte: 26 *versus* 54 jours.

L'introduction d'un *trauma exsanguination protocol* (TEP) a été étudiée par Cotton et al. (2008). Les patients ont reçu plus de composants sanguins (CE, PFC et CP) en peropératoire et ont présenté une mortalité moins élevée (51 *versus* 66 %). Après correction des facteurs confondants, le risque de mortalité était 74 % plus bas dans le groupe TEP.

Dans une deuxième étude, les mêmes auteurs ont rapporté également un nombre moindre d'infections, moins de défaillance organique et de syndromes du compartiment abdominal dans le groupe TEP (Cotton et al., 2009). Il ressort également de cette étude que les besoins transfusionnels durant les premières 24 heures sont plus faibles dans le groupe TEP malgré une transfusion initialement plus importante.

Dente et al. (2009) ont mis en évidence une diminution conjointe de la mortalité (34 *versus* 55 % à 30 jours) et de la coagulopathie précoce après introduction d'un MTP visant notamment un ratio PFC/CE plus élevé. Cet objectif a également été atteint et le nombre de PFC et de thrombocytes administrés était significativement plus élevé. Aucun effet n'a été constaté sur l'utilisation des CE dans les 24 premières heures mais le nombre de CE à transfuser passé ce délai était significativement plus faible dans le groupe MTP. Moins de PFC et de CP ont également été administrés tardivement. Parallèlement, une réduction de l'utilisation de cristalloïdes a aussi été constatée.

Johansson & Stensballe (2009) ont introduit le concept de *hemostatic control resuscitation* chez les patients traumatisés, une combinaison d'un MTP et de la thromboélastographie (à la banque de sang). Cette étude avant/après a montré une transfusion plus importante de CE mais aucune différence en ce qui concerne la transfusion de PFC et de CP. La survie était significativement meilleure.

Une étude de Baumann Kreuziger et al. (2014) n'a montré aucun effet d'un MTP sur la consommation générale de composants sanguins.

Au sein d'une population non traumatique (médecine interne générale et de chirurgie élective) McDaniel et al. (2013) relèvent une proportion élevée de démarrages d'un MTP non suivis de transfusion massive (*overactivation*), à raison de 54 % des démarrages contre seulement 19 % dans une population traumatique. Les composants sanguins étaient, il est vrai, plus rapidement disponibles. Cependant, cette étude a également rapporté comme inconvénient une perte plus importante de plaquettes, qui a également été constatée chez les patients traumatisés (accompagnée chez ceux-ci d'une perte plus importante de PFC). Aucune différence n'a été mise en évidence dans le fait d'atteindre les ratios PFC/CE prévus dans le protocole.

- Effet d'un protocole de transfusion massive

L'effet d'un MTP est difficile à évaluer dans les différentes études. La mise en place allait souvent de pair avec d'autres éléments, par exemple une approche plus agressive du contrôle de

l'hémorragie, l'utilisation d'une *damage control surgery*, un rééquilibrage hydrique plus restrictif, etc.

Outre le contenu du MTP, son activation adéquate constitue également un élément important dont l'effet est difficile à évaluer mais qui peut avoir un effet certain sur des éléments tels que la perte en composants sanguins.

La période de délais entre la commande et l'administration des composants sanguins semble plus courte. Bien que n'ayant pas été mesuré dans la littérature disponible, le temps perdu en communication avec la banque de sang semble moins important.

Certaines études rapportent que le ratio PFC/CE est plus élevé après l'implémentation d'un MTP mais cette observation n'est pas constante. L'effet sur la mortalité est rapporté dans certaines études mais ne semble pas être consistant. Certaines études, au contraire, font mention d'un gaspillage accru en composants sanguins non transfusés après l'introduction d'un MTP.

Malgré l'absence d'effet consistant sur des résultats significatifs comme la mortalité et le risque de gaspillage accru en composants sanguins, l'utilisation d'un MTP semble représenter une étape logique si l'on veut atteindre des ratios CE/PFC/CP plus élevés, diminuer les délais avant transfusion, ne pas perdre un temps précieux en communication avec la banque de sang. L'utilisation de composants sanguins ne semble pas être augmentée.

La majorité des études ont été réalisées chez des patients traumatisés. On ne sait actuellement pas si les effets du MTP sont extrapolables à d'autres catégories de patients mais le peu de littérature suggère qu'il est logique d'appliquer ce type de protocole également aux hémorragies sévères non traumatiques.

Un « traitement personnalisé » dans le cadre d'une transfusion massive repose souvent sur l'association d'un MTP et de tests de coagulation fonctionnels tels que la thromboélastographie ou ROTEM[®] mais cette approche n'a été étudiée que de manière limitée. Bien que semblant relativement logique, la valeur ajoutée de cette approche par rapport à un MTP seul n'est pas démontrée.

Il semble logique d'étendre les MTP qui ne se concentrent que sur le contenu des sets envoyés par la banque de sang:

- aux accords concernant l'activation (qui et sur quelle base);
- aux techniques de chirurgie de contrôle lésionnel (p. ex. ceinture pelvienne, tourniquet);
- à l'utilisation d'acide tranexamique, au contrôle thermique, à l'administration de cristalloïdes, etc.

Messages à retenir

- Un nombre croissant d'hôpitaux a recours à un « protocole de transfusion massive » (MTP). Le contenu de ces protocoles varie en fonction de contraintes (logistiques et techniques) propres à chaque institution;
- Les protocoles de transfusion massive permettent de rationaliser les moyens mis en œuvre pour traiter une hémorragie massive de manière optimale. Cet effet positif n'a pas encore été démontré de manière *evidence-based*;
- Le peu de littérature suggère que l'application d'un MTP est également extrapolable aux hémorragies sévères non traumatiques;
- Le protocole de transfusion massive a pour but de standardiser les procédures internes afin de limiter les effets délétères liés au manque ou aux difficultés de communication et aux multiples intervenants;

- Un « traitement personnalisé » dans le cadre d'une transfusion massive repose souvent sur l'association d'un MTP et de tests de coagulation fonctionnels mais il n'apparaît pas clairement si cette approche apporte une valeur ajoutée par rapport à un MTP.

3. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La prise en charge de l'hémorragie massive a fortement évolué au cours de ces dix dernières années. Une meilleure connaissance des aspects physiopathologiques a permis de rationaliser le traitement de ce syndrome. Les concepts plus anciens sont néanmoins restés d'actualité et ont été modulés suite aux avancées récentes.

Ainsi, la triade létale (acidose – hypothermie – coagulopathie) reste un des piliers du traitement de l'hémorragie massive. Il est actuellement clairement défini que la coagulopathie est l'acteur majeur dans l'hémorragie. L'acidose et l'hypothermie jouent un rôle moindre mais leur présence potentialise les effets néfastes de la coagulopathie.

Dans le cadre d'une hémorragie traumatique, l'association d'un dégât tissulaire à un état d'hypoperfusion est le déclencheur d'une coagulopathie précoce (post-traumatique immédiate). Cette coagulopathie est aggravée par toute manœuvre dilutive ultérieure. La restriction d'administration de liquide clair ainsi que le recours rapide aux facteurs de coagulation est impératif.

Dans l'hémorragie non traumatique, la coagulopathie survient plus tard. Elle est alors causée par la dilution et une consommation des facteurs de coagulation plus tardive. A côté des facteurs de coagulation classique, le fibrinogène a pris une importance considérable. Cette molécule, assimilée au « ciment » du thrombus, est précocement affectée par l'hémorragie massive. Non seulement, les taux circulants de fibrinogène s'abaissent rapidement mais sa dégradation au sein du caillot (fibrinolyse) est accentuée. C'est pourquoi, l'administration précoce d'acide tranexamique (inhibiteur de la fibrinolyse) s'est hissée parmi les recommandations internationales avec le plus haut degré d'évidence, en cas d'hémorragie massive.

Les recommandations transfusionnelles ont fort évolué également. Actuellement, il est clairement établi que l'administration de concentrés érythrocytaires en cas d'hémorragie doit être régie par l'adéquation du transport de l'oxygène et du besoin tissulaire. Afin d'optimiser l'administration de concentrés érythrocytaires, il est important d'évaluer cette adéquation et les moyens de compensation de l'anémie engagé pour y parvenir. Ainsi, la tolérance à l'anémie d'un patient donné est à corrélérer à la situation clinique et à ses antécédents, et doit être modulée en fonction de l'évolution de la situation hémorragique.

Il est important de garder à l'esprit qu'un concentré érythrocytaire ne contient pas de facteurs de coagulation efficaces. Ainsi la transfusion d'une poche de concentré érythrocytaire bien qu'améliorant le transport de l'oxygène participe à la coagulopathie par dilution. C'est pour cela qu'a été introduit le concept de ratio transfusionnel, visant à optimiser la transfusion massive en préservant et le transport d'oxygène et le pouvoir coagulant du sang. Bien que les méta-analyses publiées à ce sujet ne permettent pas de définir une attitude consensuelle puisqu'elles sont basées uniquement sur des études rétrospectives, une étude clinique randomisée récente consolide l'hypothèse qu'un rapport transfusionnel érythrocytes/plasma/plaquettes tendant vers le 1:1:1 permet une optimisation de la prise en charge de l'hémorragie massive et une diminution de la mortalité.

Le plasma contient la grande majorité des acteurs de la coagulation. Néanmoins, l'efficacité de l'administration de plasma est à nuancer par deux aspects non négligeables. Le premier est qu'il doit être administré en grande quantité pour permettre une restauration optimale des facteurs de coagulation. Le second est qu'il doit d'abord être décongelé pour être administré, différant son utilisation. Pour contourner ces difficultés, certaines études ont avancé une utilisation précoce de produits concentrés (fibrinogène, concentrés de complexes prothrombiniques). Bien que semblant prometteuses, ces données demandent à être confirmées chez le patient polytraumatisé. Il est à noter qu'actuellement, le remboursement du fibrinogène dans l'hémorragie massive n'est pas pris en charge en Belgique.

L'hémorragie massive est un phénomène évolutif. Le maintien d'une attitude thérapeutique adaptée à cet aspect dynamique impose un monitoring régulier. Les tests de coagulation classiques apportent une vue globale de la cascade de coagulation. Néanmoins, ces tests à base de plasma centrifugé ne tiennent pas compte des autres éléments qui interviennent dans la coagulation (plaquettes, érythrocytes, endothélium, etc.). De plus, les résultats de ces tests nécessitent plusieurs dizaines de minutes, les rendant quasi obsolètes au moment de leur mise à disposition. Un regain d'intérêt est réapparu pour d'autres tests (viscoélastométrie) permettant l'étude de sang total, réalisable au chevet du patient et en un temps plus court que les tests classiques. Il existe aussi d'autres tests très efficaces mais nécessitant des manipulations importantes ainsi qu'une expertise concernant leur réalisation et interprétation. Ces derniers ne sont donc pas faits en routine ou en urgence.

A côté du maintien de l'homéostasie hémostatique la prise en charge anatomique des éventuels foyers hémorragiques joue un rôle essentiel. Deux approches sont possibles: les techniques artériographiques et chirurgicales. L'artériographie peut être réalisée sous couvert d'une stabilité hémodynamique du patient, en cas de lésion artérielle active. Cet examen permet de tarir un flux hémorragique. Il ne permet en aucun cas la réparation d'un organe lésé. L'approche chirurgicale appelée « damage control surgery » permet soit de contrôler le saignement s'il est ponctuel, soit de limiter les pertes sanguines afin de faciliter la stabilisation homéostatique du patient (contrôle de la triade létale) et de limiter les complications secondaires (infectieuses, toxiques). Dans ce cas de figure, une seconde intervention, à distance et dans de meilleures conditions coagulatoires, sera réalisée afin de procéder à la réparation complète des structures lésées et au retrait des moyens de contention hémorragique utilisés lors de la première intervention.

Afin de standardiser la prise en charge du patient hémorragique, les institutions hospitalières ont de plus en plus souvent recours à un protocole de transfusion massive. Ces protocoles visent à faciliter et rationaliser les procédures transfusionnelles afin d'en augmenter l'efficacité. Bien que non démontré de manière *evidence-based*, l'utilité de ces protocoles est reconnue par des centres hospitaliers experts dans la prise en charge du polytraumatisé.

Recommandations

Les recommandations ont été regroupées selon la thématique dans les « Messages à retenir »:

2.2.1. La physiopathologie de l'hémorragie massive	12
2.2.2. Comment prévenir les saignements massifs?	15, 17, 20
2.2.3. Le monitoring biologique des syndromes hémorragiques.....	23
2.2.4. Les stratégies pour traiter les hémorragiques massives.....	24, 26, 29, 31, 34

Le CSS entend réexaminer que ses recommandations pour la prévention et la prise en charge des hémorragies massives doivent être réexaminées quand de nouvelles données pertinentes seront disponibles.

4. REFERENCES

- al Dieri R, Alban S, Béguin S, et al. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2004;2:1395-1401.
- Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006;21:320-6.
- Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, et al. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty* 2013;28:1463-72.
- Anderson L, Quasim I, Soutar R, et al. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16:31-9.
- Aubron C, Reade MC, Fraser JF, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients-a systematic review. *J Crit Care* 2014;29:471.e11-7.
- Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgment in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:178-86.
- Ball CG. Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Can J Surg* 2014;57:55-60.
- Barr PJ, Bailie KE. Transfusion thresholds in FOCUS. *NEJM* 2011;365:2532-3.
- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Subramanian AT, et al. Not only in trauma patients: hospital-wide implementation of a massive transfusion protocol. *Transfus Med* 2014;24: 24:162-8.
- BCSH. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
- Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, et al. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991;110:529-36.
- Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *NEJM* 1994;331:1105-9.
- Bochsén L, Johansson PI, Kristensen AT, et al. The influence of platelets, plasma and red blood cells on functional haemostatic assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:167-75.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. 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.
- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004;93:275-87.
- 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;63:805-13.
- Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anaemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1995;82:1637-40.
- Brazzel C. Thromboelastography-guided transfusion therapy in the trauma patient. *AANA J* 2013;81:127-32.
- Brohi K. Diagnosis and management of coagulopathy after major trauma. *Br J Surg* 2009;96:963-64.
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute trauma coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
- Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011;71:S337-42.
- Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion ? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998;86:9-15.

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
- CAP. College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets administration practice guidelines development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994;271:777-81.
- Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Hematol* 2014;21:404-9.
- Carillo EH, Spain DA, Wilson MA, et al. Alternatives in the management of penetrating injuries to the iliac vessels. *J Trauma* 1998;44:1024-9.
- Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *NEJM* 2011;365:2453-62.
- Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029.
- Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl* 2004;10:289-94.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation* 2015;131:*in press*.
- Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LE. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *Am J Clin Pathol* 2011;136:364-70.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
- Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987;67:365-8.
- Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999;134:964-8.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009;361:1139-51.
- 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;64:1177-82.
- 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;66:41-8.
- CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. 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.
- CSH. Conseil Supérieur d'Hygiène. Guide d'indications transfusionnelles pour les plaquettes. Avis n° 8068. Bruxelles: CSH; 2005.
- CSH. Conseil Supérieur d'Hygiène. Guide d'indications transfusionnelles pour le plasma frais congelé. Avis n° 8157. Bruxelles: CSH; 2007.
- Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing Dabigatran in Life-Threatening Bleeding Occurring During Cardiac Ablation With Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity. *Crit Care Med* 2013;41:e42-6.
- da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thromboelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;16:21-29.
- Davenport R, Khan S. Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies. *Br J Haematol* 2011;155:537-48.
- de Guzman E, Shankar MN, Mattox KL. Limited volume resuscitation in penetrating thoracoabdominal trauma. *AACN Clin Issues* 1999;10:61-8.

- del Junco DJ, Holcomb JB, Fox EE, et al. Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S24-30.
- Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66:1616-24.
- Despotis GJ, Santori SA, Spitznagel E, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:271-9.
- Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007148.
- Diprose P, Hebertson MJ, O'Shaughnessy D, et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 2005;94:271-8.
- Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
- Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013a;110:283-94.
- Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013b;110:543-9.
- Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013c;110:723-31.
- Duchesne J, Kimonis K, Marr AB, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010;69:46-52.
- Feltracco P, Serra E, Ori C. Intra-operative transfusion management: the usefulness of point-of-care coagulation monitoring. *Blood Transfus* 2012;10:398-9.
- Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patient: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26-33.
- Frischknecht A, Lustenberger T, Bukur M, et al. Damage control in severely injured trauma patients – A ten-year experience. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4:450-4.
- Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8:1919-25.
- Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2008;36:1068-74.
- Godat L, Kobayashi L, Costantini T, et al. Abdominal damage control surgery and reconstruction: world society of emergency surgery position paper. *World J Emerg Surg* 2013;8:53.
- Godier A, Samama CM. Monitorage de l'hémostase. In: *Urgences vitales. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008*:651-63. [accessed 2014 April 23]. Available from: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu08/html/mu08_06/ca08_43.htm
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112-9.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion Medicine – Blood transfusion. *NEJM* 1999;340:438-47.
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106:13-22.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:981-92.
- Grobmyer SR, Hemming AW, Harris N, et al. A pilot prospective randomized trial of postoperative epoetin alfa in patients undergoing major operation for upper gastrointestinal malignancy. *Am J Clin Oncol* 2009;32:570-3.

- Gruen RL, Jacobs IG, Reade MC, et al. Trauma and tranexamic acid. *Med J Aust* 2013;199:310-1.
- Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67.
- Hare GM, Freedman J, David MC. Risks of anemia and related management strategies: can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth* 2013;60:168-75.
- Harenberg J, Marx S, Dahl OE, et al. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2012;108:903-12.
- Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *NEJM* 1972;287:155-9.
- Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock* 2013;39:45-9.
- Hartog CS, Reuter D, Loesche W, et al. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011;37:1725-37.
- Haywood-Watson R, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS ONE* 2011;6: e23530.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *NEJM* 1999;340:409-17.
- 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;248:447-58.
- Holcomb J, Minei K, Scerbo M, 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.
- Holcomb J, Iley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-82.
- Honoré C, Deroover A, Gilson N, et al. Liver transplantation for hepatic trauma: Discussion about a case and its management. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4:137-9.
- Horsey PJ. Multiple trauma and massive transfusion. *Anaesthesia* 1997;52:1027-9.
- Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD010438.
- 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;210:957-65.
- Innerhofer P, Streif W, Kuhbacher G, et al. Monitoring of perioperative dilutional coagulopathy using the ROTEM analyzer: basic principles and clinical examples. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:739-44.
- Iselin BM, Willmann PF, Seifert B, et al. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *Br J Anaesth* 2001;87:246-9.
- Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, et al. Platelet activation and function after trauma. *J Trauma* 2001;51:639-47.
- Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg* 2009;109:25-31.
- James MFM, Michell WL, Joubert IA, et al. Hydroxyethyl starch in patients with trauma — Reply from the authors. *Br J Anaesth* 2012;108:322-4.
- James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011;107:693-702.
- Johansson PI. Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss. *Curr Opin Hematol* 2009;16:509-14.

- Johansson PI, Stensballe J. Effect of hemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96:111-8.
- Johansson PI, Bochsén L, Stensballe J, et al. Transfusion packages for massively bleeding patients: the effect on clot formation and stability as evaluated by thromboelastograph (TEG). *Transfus Apher Sci* 2008;39:3-8.
- Johansson PI, Stensballe J, Vindeløv N, et al. Hypocoagulopathy, as evaluated by thromboelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:168-74.
- Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
- Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thromboelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion* 2012;52:23-33.
- Khan S, Brohi K, Chana M, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:561-7.
- Khorsand N, Kooistra HAM, van Hest RM, et al. A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. *Thrombosis Research* 2015;135:9-19.
- Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003;237:417-21.
- Kozar A, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011; 112:1289-95.
- Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 2011;15:R239.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:460-6.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:13-9.
- Lang T, Toller W, Gütl M, et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2004;2:147-53.
- Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301-10.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The international study for perioperative transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
- Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998;8:309-317.
- Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:687-91.
- Lelubre C, Vincent JL. Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care* 2013;17:R66.
- Lepor H, Lipkin M, Slova D. The preoperative use of erythropoietin stimulating proteins prior to radical prostatectomy is not associated with increased cardiovascular or thromboembolic morbidity or mortality. *Urology* 2010;75:1424-8.
- Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thromboelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-97.
- Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015;125:1387-93.

- Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000;92:407-13.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2168-75.
- Lin D, Lin E, Tran M. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2013;27:221-34.
- Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-52.
- Liunbruno GM, for the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunhaematology (SIMTI) Working Party. Thromboelastography and thromboelastometry and the management of intraoperative transfusion therapy in massively bleeding patients. *Blood Transfus* 2012;10:400-1.
- Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, et al. Fibrinogen concentrate for bleeding - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1061-74.
- Lundsgaard-Hansen P. Treatment of acute blood loss. *Vox Sang* 1992; 63:241-6.
- MacIvor D, Rebel A, Hassan ZU. How do we integrate thromboelastography with perioperative transfusion management. *Transfusion* 2013;53:1386-92.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74.
- Martini W, Holcomb J. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007;246:831-5.
- Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg* 2015;209: 413-7.
- McDaniel LM, Neal MD, Sperry JL, et al. Use of a massive transfusion protocol in nontrauma patients: activate away. *J Am Coll Surg* 2013;216:1103-9.
- McIntyre L, Hébert PC, Wells G, et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004;57:563-7; discussion 8.
- McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164-71.
- Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:213-17.
- Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, et al. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012;10:8-22.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014;54:289-99.
- Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50:1370-83.
- Murdock AD, Berséus O, Hervig T, et al. Whole blood: the future of traumatic hemorrhagic shock resuscitation. *Shock* 2014;41(Suppl 1):62-9.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544-52.
- Murray DJ, Olson J, Strauss R, et al. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;69:839-45.
- Nascimento B, Callum J, Tien H, et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ* 2013;185:583-9.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). NICE: London; 2014. [accessed 2014 November 28]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/DG13>
- Noel P, Cashen S, Patel B. Trauma-induced coagulopathy: from biology to therapy. *Semin Hematol* 2013;50:259-69.

- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-8.
- Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 2012;52:14-22.
- Ouaknine-Orlando B, Samama CM. Hématocrite et hémostase. In: Samama CM et al. (eds.) *Hémorragies et thromboses périopératoires: Approche pratique*. Paris: Masson; 2000. p. 113-9.
- PAMPer. PreHospital Air Medical Plasma (PAMPer) Trial. Phase III Multicenter, Prospective, Randomized, Open-label, Interventional Trial. [accessed 2014 April 23]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01818427>
- Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:265-9.
- Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:883-91.
- Pati S, Matijevic N, Doursout MF, et al. Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependent and diminish between days 0 and 5 after thaw. *J Trauma* 2010;69(Suppl 1):S55-63.
- Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:115-9.
- Pivalizza EG, Abramson DC, King FS Jr. Thromboelastography with heparinase in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;1305-8.
- Prat N, Pidcoke HF, Saillol A, et al. Evolution of US military transfusion support for resuscitation of trauma and hemorrhagic shock. *Transf Clin Biol* 2013;20:225-30.
- Qvist N, Boesby S, Wolff B, et al. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative period: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery--prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg* 1999;23:30-5.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thor Surg* 2011;91:123-29.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Colella D. Monitoring prohemostatic treatment in bleeding patients. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:282-91.
- Rebullia P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:249-54.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of Dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- Richardson TQ, Guyton AC. Effects of polycythemia and anemia on cardiac output and other circulatory factors. *Am J Physiol* 1959;197:1167-70.
- Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35:375-82.
- Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997;77:761-77.
- Rourke C, Curry N, Kahn S, et al. Fibrinogen levels during trauma and hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcome. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51.
- Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;86:575-8.
- Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
- Rugeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, et al. Multicentric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;59:1272-8.
- Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.

- Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* 2009;124:608-13.
- Schöch H, Posch A, Hanke A, et al. High-dose fibrinogen concentrate for haemostic therapy of a major trauma patient with recent clopidogrel and aspirin intake. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:453-7.
- Schöch H, Nienaber 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.
- Schöch H, Voelckel W, Maegele M, et al. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hämostaseologie* 2012;32:22-7.
- Schulman S, Ritchie B, Goy JK, et al. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol* 2014;164:308-10.
- Schuster KM, Davis KA, Lui FY, et al. The status of massive transfusion protocols in United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion* 2010;50:1545-51.
- Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004;44:632-44.
- Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010;11:40.
- Shore-Lesserson I, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-19.
- Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8:250-56.
- Siegel JE, Swami VK, Glenn P, et al. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and aPTT results. *Am J Clin Pathol* 1998;110:106-10.
- Sinha R, Roxby D, Bersten A. Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage. *Transfus Med* 2013;23:108-13.
- Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion* 2011a;51:1695-1706.
- Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost* 2011b;106:322-30.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *NEJM* 2013;368:1272-4.
- Spahn D, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76.
- Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med* 2008;36:S340-5.
- Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, et al. Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2012;10:692-4.
- Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion* 2013; 53:783-9.
- Stehling L. Fluid replacement in massive transfusion. In: Jeffres LC & Brecher ME (eds) *Massive Transfusion*. Bethesda, MD: AABB; 1994. p.1.
- Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surgery* 1983;179:532-5.
- Stowell CP, Jones SC, Enny C, et al. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. *Spine* 2009;34:2479-85.
- Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, et al. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:31-3.

- Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: result of the "Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy study". *Br J Anaesth* 2011;107:378-87.
- Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost* 2012;107:803-5.
- Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol* 2009;147:77-82.
- Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-83.
- Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010;50:600-10.
- van den Berg BM, Vink H, Spaan JAE. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003;92:592-4.
- Van der Linden P. The physiology of acute isovolaemic anaemia. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002;53:97-103.
- Van der Linden P. Hemodilution. In: Hahn RG (ed.) *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. New York: Cambridge University Press, 2011:112-9.
- Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* 2006;53:S30-9.
- van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol* 2008;142:889-903.
- van Woerkens ECSM, Trouwborst A, van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992;75:818-21.
- Villalona GA, Mckee MA, Diefenbach KA. Damage control surgery in a <1 kg neonate: a brief report. *Yale J Biol Med* 2013;86:385-7.
- Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, et al. Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2010;24:5-7.
- Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004;74:1049-51.
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2013;117:531-47.
- Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. *Br J Surg* 2014;101:e109-18.
- Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:249-57.
- Weiskopf RB, Kramer JH, Viele MK, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92:1646-52.
- Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012;126:2428-32.
- Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:621-6.
- Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol* 2014;89:228-32.
- Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD008864.
- Wikkelsø A, Edwards HM, Afshari A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015;114:623-33.

- Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. *Transfus Med Rev* 2011;25:293-30.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et des déclarations générales d'intérêts de ces derniers sont disponibles sur notre site web www.hgr-css.be (page : composition et fonctionnement – page : conflits d'intérêts).

BENOIT Yves BRUSSELMANS Koen	hématologie oncologie pédiatrique sang et dérivés sanguins; biologie moléculaire et cellulaire	UGent ISP
DENEYS Véronique DE PAEP Rudi DE WAELE Jan GERARD Christiane	immuno-hématologie; transfusion soins intensifs soins intensifs; réanimation immuno-hématologie; transfusion	UCL Mont-Godinne UZA UGent CHU Sart-Tilman; ULg ULB Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; ULB UCL Hôpital Jolimont La Louvrière UA; UZA; AFMPS KUL
ICKX Brigitte LAMBERMONT Micheline	anesthésiologie transfusion	AZBrugge AZ Delta Roeselare Clinique Reine Astrid Malmédy CHR Citadelle, Liège CHU Brugmann ZNA
LATINNE Dominique LOIX Sébastien	biologie hématologique anesthésiologie; soins intensifs	
MUYLLE Ludo PEERLINCK Kathelijne	sang, tissus et cellules maladies de la coagulation et des vaisseaux sanguins	
SELLESLAG Dominik STOCKMAN Willem SZABO Bertrand	médecine interne; hématologie soins intensifs transfusion	
TONGLET Martin	soins intensifs; médecine d'urgence	
VAN DER LINDEN Philippe ZACHEE Pierre	anesthésiologie hématologie	

Les experts suivants ont réalisé un examen par les pairs de la proposition de l'avis mais pas participé à l'approbation de l'avis.

GOBLET Michel MULLIER François	biologie clinique biologie clinique; pharmacologie de l'hémostase	CHA, Libramont UCL Mont-Godinne- Dinant, UNamur Imeldaziekenhuis, Bonheiden
STEINKAMM Carsten	médecine d'urgence	

Le groupe de travail a été présidé par Mme Véronique DENEYS et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.