

Objectifs transfusionnels en chirurgie hémorragique

Mathieu Boutonnet, Sylvain Ausset

Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 101 avenue Henri Barbusse, 92140 Clamart

mathieuboutonnet@hotmail.com; sylvain.ausset@intradef.gouv.fr

« Aucun conflit d'intérêts »

Points essentiels

- L'hémorragie est la première cause de mort « sur table » au bloc opératoire.
- La prise en charge d'une hémorragie repose avant tout sur un geste précoce d'hémostase permettant l'arrêt du saignement.
- Au bloc opératoire on distingue d'une part les situations d'hémorragie progressive, contrôlée et d'autre part les situations d'hémorragie massive, non contrôlée dont le choc hémorragique traumatique est le prototype.
- L'hémorragie massive s'accompagne d'une coagulopathie, dont il faut tenir compte dans le traitement de l'urgence hémorragique.
- La physiopathologie de la coagulopathie associée à une hémorragie massive est débattue, mais associée à différents degrés : hypofibrinogénémie, diminution de la génération de thrombine, hyperfibrinolyse, dilution des facteurs de coagulation et coagulation intravasculaire disséminée.
- La tolérance d'une hémorragie progressive dépend de la profondeur de l'anémie induite avec un seuil d'hémoglobine de 7g/dL pour la plupart des patients. En cas de perte sanguines abondantes (>500 ml) un seuil plus haut (10g/dl) a été retenu par les

recommandations pour les patients bêta bloqués ainsi que pour les patients d'âge mur aux nombreuses comorbidités.

- La définition d'une hémorragie massive fait intervenir la notion de cinétique du saignement et le volume du saignement (3 CGR en une heure en traumatologie, 5 CGR au bloc opératoire ou une hémorragie de plus de 500mL).
- En traumatologie, il existe des arguments pour l'utilisation précoce de hauts ratios plasma:CGR et plaquettes:CGR. Ces stratégies transfusionnelles sont aujourd'hui recommandées par les sociétés savantes.
- En périopératoire, les données concernant l'utilisation de hauts ratios sont plus contradictoires.

1 Introduction

L'hémorragie est la première cause de « mort sur table » au bloc opératoire[1, 2], l'anémie et l'hypotension peropératoire sont parmi les toutes premières causes racines de la mortalité liée à l'anesthésie[2] et aujourd'hui les complications liées à un retard transfusionnel sont plus fréquentes que les complications liées à la transfusion[3]. L'acte chirurgical, un traumatisme sévère, une hémorragie digestive ou obstétricale peuvent être responsables d'un saignement qui peut varier par son importance, sa cinétique ou son débit, son caractère extériorisé ou non. Le traitement d'une hémorragie vise à arrêter le saignement par des gestes d'hémostase chirurgicale ou par artériembolisation et à éviter la survenue de complications ischémiques ou de défaillances d'organes. En cas d'hémorragie massive, s'associe une coagulopathie qui va entretenir le saignement malgré les gestes d'hémostase et être responsable avec l'acidose et l'hypothermie d'une augmentation de la mortalité des patients présentant cette triade létale[4]. Les stratégies transfusionnelles en cas de choc hémorragique ont fait l'objet de recommandations françaises récentes[5]. Cependant des données publiées depuis n'avaient pu être prises en compte par ces recommandations, mais l'ont été par les recommandations européennes plus récentes, modifiant à la marge les stratégies à adopter[6]. Par ailleurs, même en l'absence de choc hémorragique vrai, les pertes sanguines génèrent une morbi-mortalité périopératoire chez les patients, que les comorbidités cardiovasculaires (coronaropathie, incapacité à augmenter leur débit cardiaque par insuffisance cardiaque ou traitement bêtabloquant) exposent particulièrement aux conséquences de l'anémie[7]. Les objectifs transfusionnels en chirurgie hémorragique ont donc deux objectifs. D'une part ils visent à

corriger l'anémie et améliorer le transport de l'oxygène vers les cellules et d'autre part à traiter la coagulopathie associée à une hémorragie massive.

Dans la gestion du risque lié au saignement, deux situations distinctes sont à considérer. La première est l'hémorragie « maîtrisée » lors d'une chirurgie hémorragique, la deuxième est l'accident hémorragique entraînant des pertes sanguines massives, brutales et non contrôlées dont l'hémorragie traumatique est le prototype.

2 L'hémorragie progressive au bloc opératoire

Elle s'accompagne d'une anémie d'instauration progressive et d'une consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes qui vont s'étendre y compris dans la période postopératoire.

Les chirurgies les plus à risques sont les chirurgies hépatiques, cardiaques et orthopédiques, notamment rachidiennes ou prothétiques de hanche et de genou. D'autres facteurs comme les difficultés chirurgicales, la qualité de l'hémostase, le contexte de chirurgie de reprise ou de chirurgie en zone inflammatoire ou infectée majorent également le risque de saignement[8, 9]. Si les chirurgies de reprises chirurgicales d'arthroplastie de hanche comportent un risque hémorragique élevé, des données contradictoires existent concernant l'augmentation des besoins transfusionnels en cas de reprise chirurgicale pour infection, pour lesquelles il est difficile de conclure sur le fait qu'elles soient plus à risque hémorragique que les autres chirurgies de reprise[10, 11].

3 L'hémorragie massive

Si la coagulopathie associée à l'hémorragie dans le cadre d'une hémorragie lente s'installe de façon progressive, l'hémorragie massive s'accompagne fréquemment d'une coagulopathie présente dès l'admission à l'hôpital pour les hémorragies traumatiques. Les situations fréquemment pourvoyeuses d'hémorragie massive sont notamment la traumatologie et l'obstétrique. Le syndrome de coagulopathie induite par un traumatisme (*Trauma-induced coagulopathy* des anglosaxons) se définit par une faillite de la coagulation dans les suites d'un traumatisme. Historiquement, cette coagulopathie a été mise en évidence sur la constatation d'une augmentation de l'INR (>1,2 en l'absence d'anticoagulant) ou un allongement du temps de thrombine. Ce phénomène peut être retardé et peut également se prolonger pendant plusieurs jours. La dilution des facteurs de coagulation, l'acidose, l'hypothermie y jouent un rôle déterminant. Une apparition précoce (dans les 30 minutes suivant le traumatisme) définit

la coagulopathie traumatique aiguë (*acute traumatic coagulopathy* des anglosaxons). Cette coagulopathie est extrêmement difficile à étudier pour de multiples raisons, notamment en raison de la complexité des phénomènes en jeu, de l'instabilité des patients, du fait que les tests de laboratoire ne reflètent que des données ponctuelles concernant un phénomène particulièrement actif et instable. De plus, des prélèvements sanguins veineux ou artériels ne rendent que partiellement compte des phénomènes qui peuvent se produire au niveau de la microcirculation où le taux d'hématocrite est significativement plus bas. Enfin, les tests de laboratoire utilisés ne sont pas calibrés pour une utilisation dans un contexte de déficit complexe en facteurs de coagulation, d'hémodilution ou de perturbations homéostatiques aussi importantes que celles rencontrées dans ces situations[12]. En conséquence, des conclusions variables ont été tirées par les études qui cherchaient à élucider les mécanismes biochimiques rencontrés en cas de coagulopathie traumatique aiguë. Actuellement plusieurs théories s'affrontent, nous les décrivons ci-dessous.

3.1 Physiopathologie de la coagulopathie traumatique aiguë

La voie de la protéine C

De nombreuses études ont mis en évidence que l'hypoxie et l'ischémie tissulaire entraîneraient un déficit en protéine C et une augmentation de la protéine C activée, associées à une diminution du facteur V activé et du facteur VIII[13-15]. De ces constatations est née l'hypothèse que la protéine C activée cliverait de façon excessive le facteur V activé et le facteur VIII, diminuant ainsi la génération de thrombine. Ces études sont remises en cause par d'autres montrant qu'en dehors du fibrinogène, peu de facteurs sont diminués de façon significative dans les suites d'un traumatisme[16]. De plus des études in vitro ont montré que l'augmentation de concentration en protéine C activée nécessaire à une altération de l'hémostase est bien supérieure à celle rencontrée à la phase aiguë d'un traumatisme[17, 18].

L'hypofibrinogénémie

Une déplétion en fibrinogène peut être impliquée dans la survenue d'une coagulopathie traumatique aiguë. De nombreux polytraumatisés présentent initialement un taux de fibrinogène abaissé, et la mortalité est corrélée à cette baisse. Le fibrinogène est le substrat terminal de la cascade de coagulation et son taux doit être maintenu à un niveau minimal pour que cette cascade enzymatique se solde par un effet coagulant. Cette déplétion en fibrinogène est constatée alors même que la synthèse de fibrinogène est maintenue, témoignant de la consommation de fibrinogène par la coagulation ou par excès de fibrinolyse. De plus la

réanimation par remplissage vasculaire contribue à l'hypofibrinogénémie et à la dilution de l'ensemble des facteurs de la coagulation.

Les tests de génération de thrombine, fluorogéniques ou chromatographiques représentent une avancée mais examinent plus le potentiel d'un individu à générer de la thrombine plutôt que le taux réel d'enzymes actives réellement dans la formation du caillot[12]. Leur utilisation en clinique n'est pas encore précisée.

L'excès de fibrinolyse

La fibrinolyse qui aboutit à la dégradation des complexes de fibrine est notamment le résultat de l'action protéolytique de la plasmine qui est une protéase. La transformation du plasminogène en plasmine est activée par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) libéré par l'endothélium vasculaire lésé ou en contexte de choc dans le but d'améliorer la perfusion locale. Ce phénomène peut induire une fibrinolyse accrue diminuant la fermeté du caillot. L'inhibiteur du t-PA (PAI-1) qui est un antifibrinolytique (par inhibition de l'activation du plasminogène en plasmine) est lié par la protéine C activée. Certains ont émis l'hypothèse que l'excès de protéine C activée pouvait aboutir à une moindre inhibition de la fibrinolyse. Cette hypothèse n'a cependant pu être confirmée puisque l'excès de protéine C plasmatique in vitro n'aboutit pas à une augmentation de la fibrinolyse.

L'arrêt de la fibrinolyse

Au contraire, sous l'action de l'activation plaquettaire, certains patients présentent un arrêt de la fibrinolyse, responsable de thromboses microvasculaires, d'ischémie d'aval entraînant un syndrome de défaillance multiviscérale. Cet arrêt de la fibrinolyse serait responsable d'une surmortalité des patients en état de choc hémorragique traumatique[19].

Coagulation intravasculaire disséminée

Devant l'état d'hypercoagulabilité initiale parfois rencontré en association avec une augmentation de la dégradation de la fibrine, certains auteurs considèrent que la coagulopathie traumatique aiguë n'est qu'un exemple de coagulation intravasculaire disséminée associée à une fibrinolyse accrue[20, 21]. Cependant, sur le plan mécanistique nous manquons de données pour comprendre pourquoi une augmentation de la génération de thrombine existe dans un contexte de coagulopathie avec allongement des temps de coagulation et comment coexistent des états d'hypo ou d'hyperfibrinolyse.

Défaillance hématologique hypoxique aiguë

A l'opposé d'une approche de la coagulopathie par les réactions enzymatiques de l'hémostase et leur altération dans un contexte de choc et de diminution des facteurs de la coagulation, nous avons de plus en plus d'arguments pour considérer que le sang et l'endothélium sont

étroitement liés et se comportent comme un organe à part entière, notamment en ce qui concerne leur sensibilité à l'ischémie[22]. L'endothélium microcirculatoire représente une surface de 4000 à 7000 m² et peut être considéré avec le sang qu'il entoure comme le système organique intégré le plus vaste de l'organisme. Les atteintes endothéliales sont corrélées à l'importance de l'hypoperfusion et pourraient jouer un rôle clef dans l'initiation de la coagulopathie traumatique aiguë.

La dysfonction plaquettaire

Les plaquettes jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité vasculaire. Les plaquettes activées s'accumulent au site de la lésion créant un clou plaquettaire, initient la génération de thrombine, rétractent le caillot participant ainsi à l'hémostase et la réparation tissulaire. La dysfonction plaquettaire participe donc à la faillite de l'hémostase locale et systémique. Les tests biologiques usuels sont peu performants pour explorer et dépister une dysfonction plaquettaire. En particulier, la numération plaquettaire ne permet pas de discriminer les patients qui tireront un bénéfice à une transfusion plaquettaire [23]. Les tests de viscoélasticité seraient plus sensibles à cet effet [24]. Malgré tout, les phénomènes liés au choc, à l'hypoxie, à l'ischémie reperfusion qui entraînent une dysfonction plaquettaire sont encore mal connus.

4 Les questions pour le clinicien

Les questions qui vont présider aux choix des thérapeutiques transfusionnelles sont les critères devant faire transfuser des CGR et donc la question du seuil d'hémoglobine applicable en ces circonstances, mais aussi des plaquettes et du plasma. Et enfin, si l'on admet que la thérapeutique transfusionnelle des hémorragies massives est particulière, la question de savoir comment se définit une hémorragie massive.

4.1 Qu'est-ce qu'une hémorragie massive ? Qu'est-ce qu'une chirurgie hémorragique ?

La notion d'hémorragie massive a longtemps été définie arbitrairement comme la transfusion d'une masse sanguine en moins de 24 heures. Pour analyser les bases de données transfusionnelles, cette valeur était souvent assimilée à la transfusion de 10 CGR en 24 heures et la transfusion massive ainsi définie était effectivement associée à une nette surmortalité[25]. Cette définition est critiquable à bien des égards. Elle exclu de l'analyse les patients décédés avant d'avoir pu recevoir 10 CGR, elle ne tient pas compte de la corpulence

des patients et surtout, si elle suppose une modification de stratégie thérapeutique, elle est peu utile au clinicien qui ne peut se contenter d'attendre le 10^{ème} CGR pour agir. Ceci est particulièrement vrai en traumatologie où le délai médian de survenue du décès par hémorragie après l'admission est de l'ordre de deux heures [26]. Des définitions plus pragmatiques sont donc maintenant proposées. En traumatologie un débit de trois CGR en une heure paraît être un critère pertinent pour identifier les situations à risque [27]. Les études PROMMTT et PROPPR utilisaient une définition pragmatique permettant d'enclencher sans délai un protocole de transfusion massive qui était la nécessité d'administrer un CGR dès l'admission d'un traumatisé [28, 29]. La difficulté de mettre en œuvre de tels protocoles a même fait proposer des scores destinés à aider à les démarrer au plus tôt [30, 31]. En chirurgie non traumatologique, la limite de 5 CGR est fréquemment utilisée comme seuil associé à une très nette surmortalité [25]. La simple notion de chirurgie hémorragique, décrite dans la plupart des études comme la nécessité d'une réintervention du fait d'une hémorragie ou la nécessité de transfuser au moins deux CGR, est associée à un surcroît de complications majeures notamment cardiaques [32-34].

4.2 Le seuil de la transfusion de CGR est-il modifié ?

Le volume de l'hémorragie pourrait jouer un rôle déterminant sur la capacité à tolérer l'anémie. C'est ce que suggère l'analyse d'une cohorte rétrospective de 240 000 patients de chirurgie non cardiaque dans laquelle la mortalité était plus élevée d'un tiers chez les patients transfusés tandis que chez les patients présentant une hémoglobinémie (Hb) inférieure à 8 g/dL elle était diminuée de 40% en cas de transfusion. En revanche, pour les patients ayant présenté un saignement péri-opératoire supérieur à 500 ml, le seuil transfusionnel associé à une diminution de la mortalité était de 10 g/dL [35]. Les mêmes auteurs ont par la suite comparé établissement par établissement les mortalités des 46 608 patients ayant présenté un tel saignement après avoir été opérés entre 1997 et 2004 dans un des 122 hôpitaux des vétérans nord-américains [36]. Le but était d'analyser les variations de mortalité en fonction des pratiques transfusionnelles. La base de donnée de l'administration des vétérans permet une telle analyse en indexant de manière très fiable la mortalité sur les caractéristiques des patients ainsi que de la chirurgie dont ils ont bénéficiés [37-39]. Sans surprise, une importante variabilité dans les pratiques transfusionnelles était observée. Mais l'information principale était que la mortalité était inversement corrélée avec la probabilité d'être transfusé pour une hémorragie périopératoire de plus de 500 ml. La mortalité à 30 jours de l'ensemble de la cohorte était de 9,17% et baissait de 0,7% pour chaque 10% d'augmentation du taux de

transfusion. Il est important de rappeler que ces données ont été obtenues dans les hôpitaux pour vétérans nord américains, c'est à dire une population de patients âgés et de sexe masculin pour une écrasante majorité. Ces données sont cohérentes avec la méta-analyse de Hovaguimian [40] qui, analysant les devenir des patients transfusés selon différents seuils en fonction du contexte chirurgical, retrouve une moindre mortalité pour un seuil à 10 g/dL d'Hb en analysant les résultats de 9 études réalisées chez des patients d'âge mur bénéficiant de chirurgie orthopédique. Il s'agissait d'arthroplasties prothétiques invariablement associées à d'importantes pertes sanguines [41-43].

La transfusion érythrocytaire en traumatologie rentre par certains aspects dans le cadre de la gestion des hémorragies supérieure à 500 ml, mais s'intègre pour les transfusions massives dans un contexte de « damage control resuscitation » [44, 45] faisant appel à de nombreuses autres variables physiologiques que l'Hb dans ses indications [46, 47]. Il est donc difficile de préconiser un seuil transfusionnel dans les urgences hémorragiques qui demeurent la première cause de mortalité au bloc opératoire [1].

Une situation s'individualise cependant au sein des urgences hémorragiques. Il s'agit des hémorragies digestives hautes pour lesquelles une étude randomisée récente met en évidence qu'un seuil de transfusion à 9 g/dL augmente la morbi-mortalité par rapport à un seuil à 7 g/dL. Il faut cependant noter que les patients nécessitant une transfusion massive avaient été exclus de ce travail, même si il était centré sur les hémorragies digestives à haut potentiel de récurrence [48].

4.3 Le plasma et les plaquettes sont-ils indiqués ?

Cette question revient à se demander si les thérapeutiques transfusionnelles « hémostatiques » décrites et validées en traumatologie sont applicables à tous les contextes. Deux approches sont décrites pour corriger les troubles de l'hémostase induits par une hémorragie massive : une thérapeutique guidée par l'utilisation de ratios fixes de produits sanguins et une thérapeutique guidée par la mesure biologique de l'activité de coagulation.

4.3.1 Les thérapeutiques guidées par les ratios

Depuis le milieu des années 2000 et les données américaines rétrospectives issues de la guerre en Irak a émergé pour les hémorragies massives d'origine traumatique un concept d'administration de plasma thérapeutique dans une quantité équivalente à celle des concentrés de globules rouges [49]. Cette question des ratio PFC : CGR élevés a par la suite fait l'objet

d'un débat sur l'existence d'un éventuel biais de survie dans les études rétrospectives[50]. Cette question a été réglée d'une part par la réalisation d'études conçues pour analyser la mortalité en fonction de la variation de ces ratios au fil du temps [51], d'autre part par une vaste étude de cohorte prospective, l'étude PROMMT [28], et enfin par une étude randomisée contrôlée, l'étude PROPPR[29]. L'étude PROMMT retrouvait en 2013 chez 1238 traumatisés dans 10 trauma centers américains une diminution de la mortalité à 6 heures proportionnelle au ratio PFC : CGR [52]. En 2015, l'étude PROPPR a randomisé 680 traumatisés graves à recevoir un ratio paritaire de produits sanguins soit plasma : plaquettes : CGR (1 : 1 : 1) à un ratio hémiparitaire (1 : 1 : 2). Le groupe (1 : 1 : 1) recevait les plaquettes en premier puis 6 plasmas et 6 CGR en alternance. Alors que le groupe (1 : 1 : 2) ne recevait pas de plaquettes lors de la première transfusion mais 3 plasmas et 6 CGR, puis lors de la deuxième transfusion les plaquettes, 3 plasmas, et 6 CGR. Si les mortalités à 24h et 30 jours de ces traumatisés ne différaient pas, les patients du groupe recevant un ratio paritaire présentaient moins de décès par hémorragie dans les 24 heures (9,2 % vs. 14,6 %, p= 0,03) et parvenaient à bénéficier plus fréquemment d'une hémostase précoce (86 % vs. 78 %, p= 0,006) [29]. Ces résultats vont donc dans le sens d'un bénéfice à une administration précoce et à ratio élevé de plasma thérapeutique associé à l'administration de plaquettes.

Ces différentes données renforcent les recommandations récentes d'utiliser pour les traumatisés hémorragiques une thérapeutique transfusionnelle utilisant précocement de hauts ratios plasma :CGR et plaquettes :CGR [5, 6, 53]. Elles recommandent d'administrer le plasma en association avec les concentrés de globules rouges selon un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 et administrer une unité de plaquettes (mélange de concentrés plaquettaires ou concentré plaquettaire d'aphérèse) tous les 4 à 6 CGR [5, 6, 53].

La question de savoir si une telle stratégie transfusionnelle est extrapolable en dehors de la traumatologie n'est pas tranchée. Pour les hémorragies obstétricales, une étude de cohorte retrospective retrouve un recours moins fréquent aux manœuvres d'hémostase (hystérectomies, embolisation) lorsque qu'un haut ratio plasma : CGR était utilisé[54]. En ce qui concerne les chirurgies en dehors d'un contexte traumatique, si deux études de cohorte retrouvent un impact positif des hauts ratios sur le devenir des patients opérés d'un anévrisme rompu de l'aorte abdominale [55, 56], les données de deux vastes études de cohorte rétrospectives sur des types de chirurgies variés rapportent des résultats contradictoires[57, 58].

4.3.2 Les thérapeutiques guidées par les examens d'hémostase

Les tests biologiques standard d'hémostase globale ne sont pas faits pour diagnostiquer ou détecter une coagulopathie. En conséquence ils ne peuvent pas être analysés isolément et les recommandations de l'ANSM de 2012 évoquent, pour les hémorragies d'intensité modérée ou contrôlée, une valeur de temps de Quick (TQ) de 1,5 - 1,8 fois la valeur témoin (soit un TP < 40 %) comme étant potentiellement associée à un saignement anormal [53]. En cas de choc hémorragique [5] ou de transfusion massive [53], les recommandations n'évoquent pas les tests biologiques classiques pour guider la transfusion.

L'usage des tests thromboélastographiques pourrait être plus performant que celui des tests usuels [24]. Cependant, une récente revue Cochrane concluait que si les tests thromboélastographiques pourraient réduire la consommation de produits sanguins, la littérature était principalement fondée sur des études de chirurgie cardiaque d'un faible niveau méthodologique [59].

5 Conclusion

La gestion des pertes sanguines est cruciale dans le devenir postopératoire des patients opérés. Dans le cadre des hémorragies aiguës d'origine traumatique des recommandations précises sur la nature et la proportion des produits sanguins labiles décrivent la thérapeutique transfusionnelle [5]. Il s'agit d'une transfusion de CGR guidée sur la correction des signes de choc, accompagnée d'une transfusion dans les délais les plus brefs d'un nombre équivalent d'unité de plasma et d'une unité plaquettaire tous les 4 à 6 CGR. La faisabilité d'une telle thérapeutique repose sur son anticipation et la mise à disposition rapide de packs de transfusion massive[60]. Des données existent pour recommander une semblable stratégie transfusionnelle dans les urgences hémorragiques obstétricales [54]. L'extension des indications de cette stratégie transfusionnelle aux hémorragies opératoires mettant immédiatement en jeu le pronostic vital n'est pas totalement validée [57, 58]. Elle l'est encore moins pour les pertes sanguines ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital pour lesquelles le débat tourne essentiellement autour du seuil d'hémoglobine et de la prévention du retard transfusionnel.

Références

1. Goswami S, Brady JE, Jordan DA, et al. (2012) Intraoperative cardiac arrests in adults undergoing noncardiac surgery: incidence, risk factors, and survival outcome. *Anesthesiology* 117: 1018-1026.
2. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, et al. (2006) Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 105: 1087-1097.
3. Auroy Y, Lienhart A, Pequignot F, et al. (2007) Complications related to blood transfusion in surgical patients: data from the French national survey on anesthesia-related deaths. *Transfusion* 47: 184S-189S; discussion 201S.
4. Moore EE (1996) Thomas G. Orr Memorial Lecture. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 172: 405-410.
5. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, et al. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesthésie-Réanimation* 4725: 1-101.
6. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. (2016) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 20: 100.
7. HAS (2014) Recommandations de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. *Anesthésie, Réanimation, Chirurgie, Urgence*. Saint-Denis
8. Mahadevan D, Challand C, Keenan J (2010) Revision total hip replacement: predictors of blood loss, transfusion requirements, and length of hospitalisation. *J Orthop Traumatol* 11: 159-165.
9. Theusinger OM, Kind SL, Seifert B, et al. (2014) Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus* 12: 195-203.
10. George J, Sikora M, Masch J, et al. (2017) Infection Is Not a Risk Factor for Perioperative and Postoperative Blood Loss and Transfusion in Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 32: 214-219 e211.
11. Romano CL, Romano D, Logoluso N, et al. (2010) Septic versus aseptic hip revision: how different? *J Orthop Traumatol* 11: 167-174.
12. Meledeo MA, Herzig MC, Bynum JA, et al. (2017) Acute traumatic coagulopathy: The elephant in a room of blind scientists. *J Trauma Acute Care Surg*

13. Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, et al. (2007) Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J Trauma* 63: 1254-1261; discussion 1261-1252.
14. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. (2012) Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 255: 379-385.
15. Kaiser B, Jeske W, Hoppensteadt DH, et al. (1997) In vitro studies on the effect of activated protein C on platelet activation and thrombin generation. *Thromb Res* 87: 197-204.
16. Burggraf M, Payas A, Kauther MD, et al. (2015) Evaluation of clotting factor activities early after severe multiple trauma and their correlation with coagulation tests and clinical data. *World J Emerg Surg* 10: 43.
17. Campbell JE, Meledeo MA, Cap AP (2014) Comparative response of platelet fV and plasma fV to activated protein C and relevance to a model of acute traumatic coagulopathy. *PLoS One* 9: e99181.
18. Howard BM, Kornblith LZ, Cheung CK, et al. (2016) Inducing Acute Traumatic Coagulopathy In Vitro: The Effects of Activated Protein C on Healthy Human Whole Blood. *PLoS One* 11: e0150930.
19. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. (2016) Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg* 222: 347-355.
20. Gando S, Wada H, Thachil J, et al. (2013) Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost* 11: 826-835.
21. Johansson PI, Sorensen AM, Perner A, et al. (2011) Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care* 15: R272.
22. Bjerkvig CK, Strandenes G, Eliassen HS, et al. (2016) "Blood failure" time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion* 56 Suppl 2: S182-189.
23. Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, et al. (2011) Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J Trauma* 71: S318-328.

24. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. (2016) Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 263: 1051-1059.
25. Turan A, Yang D, Bonilla A, et al. (2013) Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth* 60: 761-770.
26. Fox EE, Holcomb JB, Wade CE, et al. (2017) Earlier Endpoints are Required for Hemorrhagic Shock Trials Among Severely Injured Patients. *Shock* 47: 567-573.
27. Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL, et al. (2015) The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. *J Trauma Acute Care Surg* 78: 224-229; discussion 229-230.
28. Holcomb JB, Fox EE, Wade CE, et al. (2013) The PRospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study. *J Trauma Acute Care Surg* 75: S1-2.
29. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. (2015) 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* 313: 471-482.
30. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al. (2009) Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma* 66: 346-352.
31. Yucel N, Lefering R, Maegele M, et al. (2006) Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 60: 1228-1236; discussion 1236-1227.
32. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, et al. (2014) Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 370: 1494-1503.
33. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. (2011) Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 154: 523-528.
34. Writing Committee for the VSI, Devereaux PJ, Biccard BM, et al. (2017) Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 317: 1642-1651.

35. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. (2007) Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 297: 2481-2488.
36. Wu WC, Trivedi A, Friedmann PD, et al. (2012) Association between hospital intraoperative blood transfusion practices for surgical blood loss and hospital surgical mortality rates. *Ann Surg* 255: 708-714.
37. Arozullah AM, Henderson WG, Khuri SF, et al. (2003) Postoperative mortality and pulmonary complication rankings: how well do they correlate at the hospital level? *Med Care* 41: 979-991.
38. Davenport DL, Henderson WG, Mosca CL, et al. (2007) Risk-adjusted morbidity in teaching hospitals correlates with reported levels of communication and collaboration on surgical teams but not with scale measures of teamwork climate, safety climate, or working conditions. *J Am Coll Surg* 205: 778-784.
39. Khuri SF, Daley J, Henderson WG (1999) The measurement of quality in surgery. *Adv Surg* 33: 113-140.
40. Hovaguimian F, Myles PS (2016) Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 125: 46-61.
41. Foss NB, Kehlet H (2006) Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 88: 1053-1059.
42. Irisson E, Kerbaul F, Parratte S, et al. (2013) [Perioperative management based on kinetics of bleeding during total primary arthroplasty]. *Ann Fr Anesth Reanim* 32: 170-174.
43. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. (2003) Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 43: 459-469.
44. Ausset S, Meaudre E, Kaiser E, et al. (2009) [Acute traumatic haemorrhagic shock and transfusion: the French army policy]. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 707-709.
45. Le Noel A, Merat S, Ausset S, et al. (2011) [The damage control resuscitation concept]. *Ann Fr Anesth Reanim* 30: 665-678.
46. Dutton RP, Carson JL (2006) Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 60: S35-40.

47. Morel N, Morel O, Chimot L, et al. (2009) [Acute traumatic haemorrhagic shock and transfusion: what's new in 2009?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 222-230.
48. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. (2013) Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368: 11-21.
49. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. (2007) Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 62: 307-310.
50. Ho AM, Dion PW, Yeung JH, et al. (2012) Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma:erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion. *Anesthesiology* 116: 716-728.
51. de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, et al. (2011) Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* 51: 1925-1932.
52. Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, et al. (2013) Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 75: S31-39.
53. ANSM (2012) Transfusion de plasma thérapeutique: produits, indications
54. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, et al. (2013) An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg* 116: 155-161.
55. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. (2007) Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 47: 593-598.
56. Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, et al. (2010) Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 148: 955-962.
57. Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, et al. (2017) Association Between Ratio of Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cells During Massive Transfusion and Survival Among Patients Without Traumatic Injury. *JAMA Surg*
58. Teixeira PG, Inaba K, Karamanos E, et al. (2016) The survival impact of plasma to red blood cell ratio in massively transfused non-trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*
59. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. (2017) Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in

bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 72: 519-531.

60. HAS (2015) Recommandations de bonnes pratiques. Transfusion de plaquettes: produits, indications