



Place des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies : position du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)

Charles Marc Samama¹, Brigitte Ickx², Yves Ozier³, Annick Steib⁴, Sophie Susen⁵, Anne Godier⁶

Disponible sur internet le : 30 avril 2018

1. Université Paris Descartes, CHU Cochin, service d'anesthésie-réanimation, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
2. Hôpital Erasme, service d'anesthésie-réanimation, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles, Belgique
3. CHRU de Brest, Hôpital de la Cavale Blanche, Université de Bretagne occidentale, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest cedex, France
4. Hôpital Civil, HUS, service d'anesthésie-réanimation, 67091 Strasbourg cedex, France
5. CHRU de Lille, institut d'hématologie transfusion, 59037 Lille cedex, France
6. Fondation Adolphe de Rothschild, service d'anesthésie, 29, rue Manin, 75019 Paris, France

Correspondance :
marc.samama@aphp.fr

Mots clés

Hémorragie
Transfusion
Fibrinogène
Chirurgie
Obstétrique
Polytraumatisme

■ Résumé

La consommation des concentrés de fibrinogène augmente régulièrement depuis plusieurs années en chirurgie, traumatologie et obstétrique, mais les données récentes de la littérature sont contradictoires sur la réelle utilité et les indications de ces apports. En la structurant comme un papier d'opinion (« position paper »), le GIHP propose une revue narrative détaillée de la littérature qui tente de répondre aux questions suivantes : Quel est le rôle spécifique du fibrinogène dans l'hémostase ? Quel support rationnel à l'utilisation du fibrinogène en périopératoire ? Quel risque thrombotique ? Quelles sont les recommandations professionnelles récentes ? Après rappel des différentes recommandations internationales, des suggestions sont avancées : 1. Ne pas administrer de concentrés de fibrinogène, pour prévenir une potentielle hémorragie. 2. Ne pas utiliser les concentrés de fibrinogène seuls mais uniquement en cas d'hémorragie sévère en intégrant son utilisation dans une prise en charge hémostatique globale. 3. Mesurer en urgence la concentration plasmatique de fibrinogène au laboratoire de biologie, ou le fibrinogène fonctionnel par des méthodes viscoélastiques. 4. Ne pas administrer de concentrés de fibrinogène lorsque la concentration en fibrinogène est supérieure à 1,5 g/L (supérieure à 2 g/L pour l'obstétrique). 5. En cas d'utilisation, une dose initiale de 25-50 mg/kg est proposée.

Keywords

Haemorrhage
Transfusion
Fibrinogen
Surgery
Obstetrics
Polytrauma

Summary**Fibrinogen concentrates in bleeding patients: A position paper from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)**

The consumption of fibrinogen concentrates has been increasing steadily for several years in surgery, trauma and obstetrics. However, data from the literature are conflicting. The French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) proposes a position paper based on a narrative review of the literature and addresses the following questions: What is the exact role of fibrinogen in haemostasis? Which rational support for the use of perioperative fibrinogen? Which thrombotic risk? What are the most recent professional recommendations on the use of fibrinogen concentrates? Then, evidence-based recommendations are proposed: 1. We recommend not administering prophylactic FC to prevent haemorrhage. 2. We recommend not using FC alone. Haemostatic treatment must be comprehensive, include other haemostatic treatments and must be limited in cases of severe active haemorrhage. 3. The GIHP suggests urgent measurement of fibrinogen plasma concentration in a biology laboratory or functional fibrinogen by viscoelastic methods. The choice between the two methods must be guided by the time to receive the results from a certified organisation with, in particular, authorisation to perform delocalised biologic examinations. 4. We recommend not administering FC when the fibrinogen concentration is superior to 1.5 g/L or when there is a functional fibrinogen deficit (with the possible exception in obstetrics where the threshold could be 2.0 g/L). 5. If FC are administered, an initial dose of 25–50 mg/kg is proposed.

Introduction

La consommation des concentrés de fibrinogène augmente régulièrement depuis plusieurs années, représentant, dans certains pôles médicaux hospitaliers, le premier poste de dépenses médicamenteuses. Toutefois, de nombreuses questions restent sans réponse :

- quel est le rôle spécifique du fibrinogène dans l'hémostase ?
- dans quelles situations cliniques l'apport de concentrés de fibrinogène a-t-il fait la preuve de son efficacité pour aider à diminuer le saignement/les besoins transfusionnels ?
- existe-t-il un risque thrombotique ?
- quelles sont les actuelles recommandations professionnelles dans le domaine ?

En la structurant comme un papier d'opinion (« position paper »), six membres du GIHP proposent ici une revue narrative détaillée de la littérature sans limite de date dans la recherche Medline et quelques propositions étayées par les études disponibles. Le manuscrit a été ensuite soumis à l'ensemble des experts du GIHP pour relecture et amendements.

Quel est le rôle spécifique du fibrinogène dans l'hémostase ? Atteintes constitutionnelles. Déficits acquis et seuils

Rôle

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmaticque synthétisée par le foie qui joue un rôle essentiel dans l'hémostase. Cette molécule homodimérique de 340 kDa, constituée de six chaînes polypeptidiques (A α , B β et γ , chacune en deux exemplaires),

circule dans le plasma à une concentration physiologique de 1,5 à 3,5 g/L [1,2]. C'est le facteur de coagulation dont la concentration plasmatique est la plus élevée, mais aussi celui dont la réserve est la plus faible. Sa demi-vie est de 3 à 5 jours. Le fibrinogène est un substrat endogène de la thrombine qui le transforme en fibrine, mais aussi de la plasmine quand elle est formée en grand excès, et du facteur XIIIa. Les granules alpha des plaquettes contiennent aussi du fibrinogène.

Les chaînes de fibrinogène sont codées par trois gènes situés sur le bras long du chromosome 4, dont on pense qu'ils sont apparus par duplication. Les mécanismes qui régulent l'expression de ces gènes sont encore incomplètement caractérisés. Le fibrinogène est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (« acute phase protein » des anglo-saxons), sa concentration plasmatique augmente ainsi au cours de l'inflammation, ce qui inclut la période postopératoire, et dans certaines situations comme la grossesse. Au cours de la grossesse, la concentration augmente jusqu'à atteindre une valeur 1,5 à 2 fois plus élevée qu'en dehors [3]. Sa concentration augmente également avec l'âge. L'élévation de la concentration de fibrinogène est un facteur de risque cardiovasculaire bien établi [4]. Au cours de maladies, telle que la cirrhose, la molécule est altérée et sa fonction peut être perturbée. Les déficits en fibrinogène peuvent être constitutionnels (quantitatifs ou qualitatifs) ou acquis, ces derniers étant principalement associés aux situations d'hémorragies massives (chirurgie, obstétrique ou traumatisme sévère), et aux CIVD, en dehors de la diminution de synthèse de l'insuffisance hépatocellulaire.

Après la survenue d'une lésion tissulaire, la thrombine générée forme à partir du fibrinogène des monomères de fibrine solubles. En effet, la thrombine clive les fibrinopeptides A et B du fibrinogène, exposant ainsi les sites de polymérisation permettant aux monomères de fibrine une polymérisation en protofibrilles qui s'assemblent latéralement pour former des fibres de fibrine et qui s'associent pour former le réseau du caillot. Ce réseau enferme une grande masse de globules rouges, ce qui renforce la structure du caillot, et interagit avec les plaquettes. Il contient plusieurs protéines adsorbées, dont la thrombine et des protéines du système fibrinolytique.

Les polymères de fibrine sont stabilisés par le facteur XIIIa, permettant la stabilisation du caillot et améliorant la résistance du caillot à la fibrinolyse. Le fibrinogène se lie également à la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa, ce qui permet l'agrégation plaquettaire, facilite la structuration, la résistance et la stabilisation du caillot. Ainsi, le fibrinogène est un composant essentiel de l'hémostase en agissant à la fois sur l'hémostase primaire et en tant que substrat final de la coagulation.

La formation, la structure et la stabilité du caillot sont fortement influencées par les conditions associées à la génération de fibrine : la concentration des facteurs pro- et anticoagulants, les protéines se liant au fibrinogène et à la fibrine, les ions métalliques, les cellules circulantes et les microvésicules dérivées de ces cellules.

La contribution de la concentration de thrombine à la formation du réseau de fibrine et à sa structure a été largement étudiée. Les concentrations élevées de thrombine produisent des réseaux denses de fibres de fibrine fortement ramifiées, et les caillots qui en résultent sont relativement résistants à la fibrinolyse. En revanche, de faibles concentrations de thrombine produisent des réseaux lâches de fibrine non ramifiés et ces caillots sont plus sensibles à la fibrinolyse.

Afibrinogénémie et hypofibrinogénémie constitutionnelles

Elles résultent de mutations dans un ou plusieurs des trois gènes situés sur le bras long du chromosome 4 qui codent pour les trois chaînes polypeptidiques du fibrinogène, entraînant une synthèse nettement réduite ou absente par les hépatocytes. L'afibrinogénémie est une maladie autosomique récessive très rare qui touche un sujet par million de personnes. Les principales manifestations sont des saignements spontanés, après un traumatisme mineur et des saignements excessifs après gestes invasifs, mais aussi des thromboses [5].

Les patients atteints de déficits constitutionnels quantitatifs moins graves en fibrinogène sont également exposés à un risque thrombotique artériel ou veineux. En effet, les thrombi formés chez ces patients sont fragiles, instables avec une tendance à emboliser. La substitution du déficit et les anomalies moléculaires peuvent contribuer à ce risque accru de thrombose.

Les produits permettant de substituer le fibrinogène sont le plasma frais congelé, le plasma lyophilisé, les cryoprécipités (obtenus par la décongélation à froid d'un plasma puis centrifugation et séparation du surnageant ; contiennent du facteur VIII, du facteur Willebrand et du fibrinogène) et les concentrés de fibrinogène (obtenus par fractionnement plasmatique, contiennent principalement du fibrinogène). Ces derniers représentent le meilleur choix et sont à privilégier. L'effet indésirable le plus fréquent associé à ce traitement substitutif est le risque de thrombose. Il est donc préférable d'administrer de faibles doses de fibrinogène à intervalles rapprochés. L'apport de fibrinogène est généralement efficace pour prévenir ou traiter des saignements à des doses permettant d'atteindre et de maintenir une concentration de fibrinogène plasmatique au-dessus de 0,5 à 1 g/L en cas d'afibrinogénémie. Il n'existe pas de preuve formelle pour favoriser une prise en charge « à la demande » ou « prophylactique » des saignements chez les patients afibrinogénémiques. L'administration d'acide tranexamique peut être suffisante lors d'hémorragies mineures.

Déficit acquis en fibrinogène : mécanismes et seuil hémorragique

Le déficit en fibrinogène complique les hémorragies sévères du post-partum, des traumatismes graves ou de la période périopératoire notamment au décours de la chirurgie cardiaque. Il est alors multifactoriel, par perte résultant du saignement, par dilution par les solutés de remplissage ou la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR), par consommation (coagulation intravasculaire disséminée notamment) lié à une coagulopathie proportionnelle aux lésions tissulaires bien décrites chez les traumatisés graves et par fibrinogénolyse lors d'activation majeure de la fibrinolyse, favorisée par l'acidose et l'hypothermie. Le seuil critique de fibrinogène, c'est-à-dire la concentration en fibrinogène en dessous de laquelle le déficit en fibrinogène favorise le saignement, dépend de multiples facteurs et notamment des circonstances de survenue de l'hémorragie massive. Par analogie aux déficits constitutionnels, et compte tenu du peu de données en situation d'hémorragie sévère, le seuil de 1 g/L a longtemps été retenu. Cependant, des études en nombre croissant, mais de qualité variable, ont conduit à proposer une augmentation de ce seuil critique aux alentours de 1,5 à 2,0 g/. Il faut noter que cette révision du seuil est essentiellement liée à des études observationnelles s'accordant à définir un niveau de risque pronostique. Les études apportant des preuves de l'efficacité de la correction de ce paramètre au-delà des seuils, sont beaucoup plus rares, voire négatives. Il est également important de rappeler que la fibrinolyse (bien caractérisée en traumatologie) est un phénomène temps-dépendant et évolutif avec une activation initiale suivie d'une diminution rapide.

Quel support rationnel à l'utilisation du fibrinogène en périopératoire ?

Support et hypothèses

L'utilisation de la concentration en fibrinogène comme cible thérapeutique essentielle dans le contexte de la coagulopathie acquise en chirurgie, traumatologie et obstétrique est évoquée dès la fin des années 80. Le premier élément ayant suggéré qu'un déficit acquis en fibrinogène pouvait contribuer à une défaillance hémostatique dans les hémorragies majeures est la mise en évidence de la décroissance rapide de sa concentration plasmatique en chirurgie réglée hémorragique. Dans ce cadre où sont associées perte et dilution, Hiippala et al. quantifient en 1995 la décroissance moyenne des facteurs de coagulation et des plaquettes en regard de la proportion du volume sanguin total perdu et remplacé par des solutés colloïdes et cristalloïdes, et des CGR [6]. La moyenne de décroissance des plaquettes et de facteurs de coagulation est plus lente que ne le laissait supposer un modèle mathématique d'hémodilution, exception faite de la concentration en fibrinogène dont la cinétique de décroissance est conforme aux prévisions. Le fibrinogène est le premier facteur à atteindre le seuil critique de 1 g/L. La variabilité interindividuelle de la décroissance du fibrinogène est faible, alors qu'elle est large pour les autres facteurs mesurés, et également pour les plaquettes [6]. Plusieurs études confortent cette constatation d'un déficit précoce en fibrinogène au cours d'une perte sanguine avec dilution [7,8]. Cela pourrait être expliqué par le fait qu'à l'inverse d'autres protéines de la coagulation, le fibrinogène a un volume de distribution restreint au secteur intravasculaire et s'y trouve en concentration relativement faible par rapport aux concentrations « critiques ». Ce qui est vrai de la réduction précoce de la concentration en fibrinogène en cas d'hémodilution en chirurgie programmée est a fortiori vrai lorsque la dilution intervient dans des situations où la compensation des pertes sanguines est effectuée après contraction volémique, ou lorsque existe une consommation de ce facteur. Il en est ainsi du choc hémorragique. Ainsi, la diminution de la concentration en fibrinogène sous les seuils « critiques » est fréquente au cours des traumatismes graves à leur arrivée à l'hôpital [9]. Elle est prédictive de la sévérité du choc et du devenir du patient traumatisé [10].

Plus tard, la mise en évidence, dans plusieurs études, d'une association forte entre la concentration en fibrinogène initiale et la survenue d'une hémorragie sévère va conforter l'hypothèse d'un rôle majeur de la baisse de la concentration en fibrinogène dans les défaillances hémostatiques acquises en chirurgie. La concentration en fibrinogène est proposée comme un facteur indépendant du risque hémorragique en obstétrique [7-9] et en chirurgie cardiaque [11]. Dans l'étude princeps effectuée en France chez des patientes souffrant d'hémorragie du post-partum, les évaluations initiales de l'hémostase d'un groupe évoluant vers une hémorragie définie comme sévère sont

comparées à celles d'un groupe au saignement résolutif [12]. La concentration en fibrinogène est l'élément mesuré de la coagulation le plus fortement associé statistiquement à l'évolution de l'hémorragie. La valeur prédictive positive en faveur d'une hémorragie sévère d'une concentration en fibrinogène inférieure à 2 g/L est de 100 %, et la valeur prédictive négative d'une concentration en fibrinogène supérieure à 4 g/L est de 79 % [12].

Toutefois, dans cette étude très fréquemment citée, les volumes estimés des pertes sanguines ne sont pas rapportés, pas plus que les volumes de solutés d'expansion volumique administrés. Par ailleurs, sur un total de 50 femmes qui développent une hémorragie sévère, seules 16 d'entre elles (32 %) sont transfusées, ce qui relativise la sévérité de l'hémorragie d'une part et l'intérêt du « marqueur » fibrinogène d'autre part. Enfin, le prélèvement pour mesure de la concentration en fibrinogène était réalisé dans les deux groupes après le début de l'hémorragie, questionnant ainsi partiellement l'utilisation des valeurs mesurées pour la prédiction de l'hémorragie.

La valeur prédictive d'une baisse de la concentration en fibrinogène dans les HPP a néanmoins été retrouvée dans des études ultérieures [8,11,13]. Dans un environnement différent, une étude observationnelle prospective menée chez des patients de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) constate que la concentration en fibrinogène préopératoire est un facteur de risque de saignement périopératoire et de transfusion [11]. Dans ce travail, c'est le seul facteur de risque indépendant, et les auteurs en font un biomarqueur de saignement [11]. Ces travaux renforcent la présomption que la concentration en fibrinogène est un facteur critique des capacités hémostatiques.

Enfin, l'hypothèse qu'un apport de concentré de fibrinogène peut corriger une coagulopathie de dilution est appuyée par de nombreuses études in vitro et des expérimentations animales. Les études in vitro ont habituellement le schéma suivant : prélèvement de sang total de volontaires sains, dilution croissante par diverses solutions (sérum salé isotonique, colloïdes artificiels de type gélatine ou hydroxyéthylamidons – HEA) pour produire une coagulopathie objectivée par des tests, puis ajout de fibrinogène. À chaque étape, une évaluation de la coagulation est effectuée par test viscoélastique (le plus souvent par thromboélastométrie rotative – ROTEM®). Un examen du caillot en microscopie électronique ou d'autres analyses biologiques sont parfois effectués. La dilution des échantillons de sang total induit constamment des anomalies plus ou moins marquées des paramètres thromboélastométriques : le délai de formation du caillot est allongé et, surtout, sa « fermeté » comme mesurée par le ROTEM® est altérée [13-15]. L'adjonction de fibrinogène permet de corriger les anomalies si elles sont induites par la dilution à l'aide de cristalloïdes [13,14]. En cas d'anomalies induites par les colloïdes artificiels seuls, les résultats sont plus discordants [14] mais suggèrent que l'efficacité des concentrés

de fibrinogène est alors incomplète [15,16]. Une étude thromboélastométrique d'échantillons de sang prélevés chez des patients au cours d'une chirurgie hémorragique après compensation de pertes sanguines (environ 30 % de la volémie) par une solution d'HEA conclut que les anomalies de la coagulation induites par ce colloïde consistent essentiellement en un déficit acquis en fibrinogène [17]. Plus proche ici des conditions cliniques, cette étude suggère que l'adjonction ex vivo de fibrinogène corrige complètement les anomalies thromboélastométriques. Une expérience animale compare, après tirage au sort, l'administration de concentrés de fibrinogène à celle d'un placebo dans un modèle porcin de coagulopathie de dilution (substitution d'environ 65 % du volume sanguin circulant) suivie d'une hémorragie incontrôlée par lésion hépatique calibrée [18]. La dilution par un colloïde artificiel (ici de type gélatine) induit une coagulopathie mesurée par des tests de laboratoire conventionnels et thromboélastométriques, à des valeurs de concentration plasmatiques en fibrinogène voisines de 1 g/L. Contrairement au placebo, l'apport de fortes doses de fibrinogène (250 mg/kg, soit 5 à 10 fois les doses recommandées chez l'homme) permet de corriger les paramètres ROTEM[®] témoignant d'une amélioration de la « fermeté » du caillot. En revanche, la prolongation du temps de formation du caillot n'est pas corrigée. L'examen du caillot en microscopie électronique confirme la raréfaction et l'amincissement des mailles du réseau de fibrine induites par la dilution et la correction de ces anomalies avec densification du réseau par l'apport de fibrinogène. Les pertes sanguines induites par la lésion hépatique calibrée sont significativement moins abondantes dans le groupe ayant reçu des concentrés de fibrinogène. Cette dernière étude s'éloigne des conditions cliniques par la quantité importante de fibrinogène apportée, mais il est à noter que la concentration en fibrinogène moyenne observée une heure après traitement est de 2,4 g/L. Au total, ces études suggèrent qu'un apport de fibrinogène pourrait corriger, au moins partiellement, la coagulopathie induite par les solutions d'expansion volémique utilisées dans la réanimation des hémorragies sévères. Un argument supplémentaire en faveur de la prescription des concentrés de fibrinogène est lié à la quantité de fibrinogène qu'ils contiennent. En effet, l'apport de fibrinogène par la transfusion de plasma frais congelé (PFC) soulève le problème de la capacité limitée de ce produit sanguin labile à augmenter la concentration plasmatique en fibrinogène [19] lorsque les concentrations pré-PFC sont inférieures à 1-1,5 g/L et celui du délai de délivrance imposé par la décongélation. Les concentrés de fibrinogène permettent, avec un faible volume de liquide, l'apport d'une quantité standardisée de fibrinogène. Présentés sous forme de poudre (lyophilisat), ils sont rapidement disponibles, reconstitués et administrés pour corriger sans retard un déficit (tableau I). On notera toutefois qu'un aménagement récent des textes réglementaires permet à présent en France de conserver et distribuer du PFC décongelés depuis au

maximum 24 heures. La mise à disposition à plus large échelle du plasma lyophilisé devrait également changer un peu la donne [20].

Mesure de la concentration de fibrinogène

La mesure de la concentration du fibrinogène se fait la plupart du temps au laboratoire par la méthode de Clauss qui mesure le fibrinogène fonctionnel. La concentration chez les sujets sains est de 1,5 à 3,5 g/L. Elle varie en fonction de l'âge [21,22], et de certaines conditions. Des différences existent entre les laboratoires selon la méthode de détection [22,23]. La réanimation avec des colloïdes et particulièrement avec des HEA peut donner des concentrations de fibrinogène faussement élevées selon la méthode de mesure [23]. La fonctionnalité du fibrinogène peut être aussi mesurée par des tests viscoélastiques (TEG[®]-ROTEM[®]). Celle-ci est rapide et des résultats fiables peuvent être obtenus à partir des cinq premières minutes après le lancement du test. Certains tests utilisant des réactifs spécifiques (FIBTEM, FTEG) permettent une estimation proche de la concentration en fibrinogène obtenue par la méthode de Clauss, la corrélation entre ces tests étant bonne quelle que soit la situation clinique [3,24-26]. Cependant, le remplissage avec des colloïdes conduit cette fois à une estimation plus basse de la concentration en fibrinogène qu'avec d'autres méthodes, dont la mesure immunologique [27].

Utilisation clinique

Chirurgie cardiaque et vasculaire majeure

Deux études réalisées en chirurgie cardiaque montrent qu'une concentration plasmatique de fibrinogène diminuée est associée à une augmentation du saignement. Walden et al. montrent avec 1954 patients inclus que la concentration en fibrinogène préopératoire est inversement proportionnelle à la probabilité de survenue d'une hémorragie, mais aucune corrélation n'est trouvée avec la transfusion de produits sanguins [28]. De la même manière, Yang et al. analysent rétrospectivement une base de données incluant 430 patients et montrent qu'une concentration plasmatique réduite de fibrinogène postopératoire est associée à la survenue d'un épisode hémorragique avec un *odds ratio* à 3,06 pour chaque gramme de fibrinogène en moins [29]. Cependant l'administration de fibrinogène n'est pas associée à une réduction du saignement. Plusieurs essais monocentriques ont tout d'abord suggéré que les concentrés de fibrinogène pourraient être utiles aux patients bénéficiant d'une intervention de chirurgie cardiaque ou de chirurgie de l'arche aortique. Karlsson et al. randomisent 20 patients devant bénéficier d'un pontage coronaire et ayant une concentration en fibrinogène préopératoire inférieure à 3,8 g/L [30]. Dix patients reçoivent une perfusion préopératoire de 2 g de fibrinogène, les dix autres patients ne reçoivent rien. Malgré le très faible effectif, le critère de jugement principal est centré sur la sécurité et aucun événement clinique détectable n'est rapporté, même si le scanner coronaire montre

TABLEAU I
Caractéristiques du plasma, des cryoprécipités, et des concentrés de fibrinogène

	Plasma frais congelé	Cryoprécipités	Concentrés de fibrinogène (exemple : Clottafact® – LFB)
Contenu en fibrinogène par flacon ou unité	0,4 g	0,3 g	1,5 g
Volume par flacon ou unité	200 mL par flacon	20 mL par unité	50 mL par flacon
Concentration	Fibrinogène 2 g/L Présence de tous les autres facteurs (0,5 – 1,5 UI/mL)	Fibrinogène 15 g/L Factor XIII 2,8 UI/mL Factor VIII 6,3 UI/mL vWF 8,0 UI/mL	Fibrinogène 30 g/L
Procédure avant la transfusion	Décongélation Compatibilité de groupe	Décongélation Compatibilité de groupe	Mélange avec 50 mL de solvant (eau) Compatibilité ABO non nécessaire
Conservation	Congélation	Congélation	Température ambiante
Durée de conservation	12 mois	12 mois	36 mois
Réduction des pathogènes infectieux	Tests chez le donneur	Tests chez le donneur	Inactivation virale Précipitation/ adsorption, chauffage
Autres considérations	Immunoglobulines, cytokines	Immunoglobulines, cytokines, débris cellulaires	Quantité minimale d'immunoglobulines

UI : unités internationales (d'après Tanaka KA, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. Br J Anaesth 2013;111(Suppl. 1):i35-49).

une thrombose infra-clinique de pontage veineux dans le groupe traité. Le saignement postopératoire est réduit de 32 %. Le même groupe de recherche publie ensuite un essai prospectif randomisé en double aveugle avec exactement la même méthodologie, mais incluant un nombre plus important de patients et les résultats observés lors de la première étude ne sont pas confirmés [31]. L'apport de fibrinogène ne réduit ni le saignement postopératoire, ni la proportion de patients transfusés (33 % versus 29 %). Les transfusions périopératoires et les concentrations d'hémoglobine à 24 heures après la chirurgie ne sont pas différentes entre les deux groupes. Un autre groupe rapporte des résultats contradictoires en chirurgie de l'arche aortique. Rahe-Meyer et al. réalisent d'abord un essai monocentrique en double aveugle incluant 61 patients bénéficiant d'un remplacement de l'aorte thoracique ou thoracoabdominale avec CEC et randomisés pour recevoir du fibrinogène (dose médiane de 8 g) ou un placebo administrés dans les 10 minutes qui suivent l'injection de protamine chez des patients qui n'avaient pas une cause chirurgicale de saignement, mais dont le saignement était considéré comme « micro vasculaire » [32]. Les conclusions sont positives puisque les patients du groupe fibrinogène reçoivent moins de produits sanguins que les patients du groupe placebo durant les premières 24 heures après l'administration du fibrinogène (en médiane, 2 unités versus 13). De plus, 45 % des patients du groupe fibrinogène

ne sont pas transfusés alors que tous les patients du groupe placebo le sont, et il n'est pas observé de complications avec l'apport de fibrinogène. Cependant, l'essai multicentrique construit avec le même schéma pour confirmer ces résultats enthousiasmants échoue : l'étude REPLACE réalisée dans 10 pays et incluant 152 patients ne montre cette fois aucune différence de saignement ou de transfusion entre les deux groupes [33]. Il existe même une tendance en défaveur du fibrinogène. Une étude randomisée en double aveugle chez des patients de chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique (chirurgie combinée de pontage coronaire et de réparation valvulaire, remplacement de valve multiple, reconstruction de l'arche aortique, etc.) compare l'administration systématique d'une dose unique de fibrinogène ou d'un placebo [34]. L'objectif de Bilecen et al. est d'atteindre une concentration de fibrinogène post-infusion de 2,5 g/L. Aucune différence n'est observée dans le saignement postopératoire. Il existe un nombre un peu plus important, bien que non significatif, de complications thrombotiques dans le groupe fibrinogène. Seul l'essai randomisé en double aveugle contre placebo de Ranucci et al. peut laisser une place au doute sur l'efficacité du fibrinogène en chirurgie cardiaque avec CEC [35]. La dose de fibrinogène est calculée pour un objectif de FIBTEM à 22 mm (ROTEM®) et est administrée, comme le placebo, après la protamine. La dose médiane de fibrinogène du groupe traité est de 4 g. Les patients du groupe

traité ne reçoivent ni plasma ni concentré plaquettaire contrairement à ceux du groupe placebo et ils reçoivent également moins de CGR. Toutefois cette réduction très importante de la transfusion dans le groupe traité est à mettre en perspective avec une différence minimale de saignement postopératoire qui passe de 350 mL à 300 mL et qu'une si faible différence puisse impliquer une telle réduction de la transfusion, doit interroger. Enfin, des questions supplémentaires peuvent être posées quant à la chronologie de l'apport de fibrinogène et à sa dose (fixe ou titrée sur les paramètres des tests viscoélastiques ou sur l'interprétation des seuils critiques d'hypofibrinogénémie en fonction de la numération des plaquettes) [36].

Les études actuellement publiées en chirurgie cardiaque et en chirurgie vasculaire majeure concernant l'administration prophylactique de concentrés de fibrinogène visant à atteindre une cible définie ne permettent donc pas de conclure à une réduction de la demande transfusionnelle.

Chirurgie urologique

Seuls deux essais randomisés sont disponibles en chirurgie urologique. Fenger-Erikssen et al. étudient l'effet hémostatique de concentrés de fibrinogène chez des patients opérés d'une cystectomie radicale et ayant développé une coagulopathie induite essentiellement par le remplissage par un hydroxyéthylamidon [37]. L'amplitude maximale du caillot (MCF) du ROTEM[®] est significativement diminuée de 30 % par les amidons. Alors que cet effet de dilution se majore dans le groupe placebo, l'administration de fibrinogène corrige l'amplitude. Il faut savoir, que l'augmentation d'amplitude du thromboélastomètre (ROTEM[®])/thromboélastogramme (TEG[®]) après apport de fibrinogène, a été démontrée dès le début des années 60, cette donnée n'est pas nouvelle. Il n'existe dans cette étude aucune différence quant à la transfusion totale (per- et postopératoire), même si la demande postopératoire immédiate est réduite.

Dans le second essai, randomisé et en double aveugle, Soleimani et al. étudient le bénéfice de l'apport préopératoire systématique de 2 g de fibrinogène en comparaison du placebo chez 60 patients bénéficiant d'une résection trans-urétrale de prostate quel que soit le taux de fibrinogène [38]. Aucune différence n'est observée, aussi bien en ce qui concerne le saignement per- ou postopératoire que la transfusion.

On peut suggérer dès lors que l'administration prophylactique de concentrés de fibrinogène en urologie ne paraît pas utile.

Transplantation hépatique

Une étude randomisée en double aveugle en transplantation hépatique compare un apport prophylactique de fibrinogène avec un placebo. L'objectif était d'atteindre une concentration en fibrinogène de 2,9 g/L dans le groupe traité. Aucune différence sur la transfusion n'est mise en évidence [26]. Là aussi, l'apport prophylactique est remis en question.

Obstétrique

Quelle que soit la voie d'accouchement, l'hémorragie du post-partum (HPP) est définie par le CNGOF comme une perte sanguine ≥ 500 mL après l'accouchement et l'HPP sévère comme une perte sanguine ≥ 1000 mL » [39]. Il n'existe pas de consensus international sur la définition de l'hémorragie sévère : la nécessité d'administrer de la sulprostone, la chute de l'hémoglobine, ou une perte de sang de plus de 1500 mL ont été proposées dans différents articles. La définition est également associée à la recommandation que des pertes de sang entre 500 et 999 mL doivent entraîner des interventions et « une attention croissante ». Les HPP sévères représentent la première cause de mortalité maternelle dans le monde et concernent 1 à 2 % des accouchements dans les pays développés [40]. Leur incidence a tendance à augmenter [41-43], alors que la majorité d'entre elles pourrait être prévenue par une prise en charge adaptée et sans délai [44]. On estime que 70 à 90 % des décès maternels sont évitables [45].

La parturiente présente en fin de grossesse des modifications originales de l'hémostase [3,46]. Les taux de facteurs procoagulants, notamment le FVIII et le facteur de Willebrand, augmentent au cours de la grossesse conjointement à une réduction des facteurs anticoagulants comme la protéine S. En particulier, le fibrinogène atteint des concentrations de 3,5 à 6,5 g/L comparées aux 1,5 à 3,5 g/L chez la jeune femme non enceinte [47]. Le type de coagulopathie observée au cours de l'HPP varie sensiblement selon la cause du saignement [48], les pathologies obstétricales (antécédents de cicatrice sur le myomètre, placenta anormalement inséré, mort fœtale in utero, décollement prématuré du placenta normalement inséré [DPPNI] ...) induisant brusquement des désordres importants de l'hémostase.

Une concentration plasmatique en fibrinogène inférieure à 2 g/L, mesurée au début du saignement et non avant le travail [49], est un facteur prédictif de progression vers une hémorragie sévère [12,13,50,51]. Cela met l'accent sur l'importance de mesurer la concentration plasmatique en fibrinogène au début d'un saignement mais également au cours du saignement de manière répétées, que ce soit par méthode de Clauss ou par méthode viscoélastique délocalisée [40] afin de prévoir l'évolution et d'anticiper la réanimation à mener. En effet, dans un modèle mathématique intéressant, Collins et al. montrent que pour augmenter la concentration du fibrinogène, des volumes importants de PFC et de cryoprécipités sont nécessaires, contrairement aux concentrés de fibrinogène [13]. L'administration en grande quantité de PFC risque de diminuer l'hématocrite. En cas de déficit congénital en fibrinogène des doses de 30 à 70 mg/kg sont recommandées [41,53]. Dans le cas d'une hémorragie active, la dose moyenne pour augmenter de 1 g la concentration est de 60 mg/kg de fibrinogène (concentré). Cependant, le rendement varie selon les causes du saignement [48] et l'intensité de la baisse de la concentration en fibrinogène.

En 2010, l'équipe de Cardiff en Angleterre décrit sept cas d'hémorragie sévère pour lesquels des concentrés de fibrinogène ont été administrés [52,53]. Une dose médiane de 4 g était utilisée avec une augmentation de la concentration en fibrinogène en moyenne de 0,36 g/L par g de fibrinogène administré. L'administration de concentrés survenait après la transfusion de PFC et de plaquettes et des pertes de sang allant de 2000 mL à 4500 mL au total. Les auteurs concluent à l'efficacité des concentrés pour augmenter la concentration en fibrinogène. Guasch et al. publient une série de 124 cas ayant reçu en moyenne 4 g de concentrés de fibrinogène de façon empirique sans résultats de la mesure de la concentration en fibrinogène au moment du saignement et déclarent que le seul facteur prédictif du saignement est la concentration en fibrinogène en pré-partum [54]. Les concentrations en fibrinogène avant traitement étaient de 3,27 g/L (extrêmes 1,27-7,56). Aucun événement thromboembolique n'est rapporté. Dans une étude de cohorte historique, Mallaiah et al. comparent deux prises en charge : l'une après l'instauration d'un « pack de choc » (42 patientes, 4 concentrés de globules rouges, 4 plasmas, un concentré plaquettaire et deux cryoprécipités si le fibrinogène est inférieur à 2 g/L), et l'autre après administration de concentrés de fibrinogène guidée par les résultats du ROTEM® à 5 min (51 patientes, beaucoup moins de plasmas) [55]. Ils montrent que la quantité administrée de fibrinogène est moindre avec un nombre total de produits sanguins réduit dans le groupe ROTEM®. Quatre des 42 patientes ont souffert de surcharge volumique associée à la transfusion (*transfusion associated cardiac overload* – TACO) dans le groupe « pack de choc » alors qu'aucune ne présente cette complication dans le groupe concentrés de fibrinogène dont l'administration est guidée par le ROTEM®. Cette étude suggère que le monitoring permettrait de réduire l'administration de concentrés de fibrinogène et de produits sanguins labiles.

Toutefois, des biais peuvent être présents au regard de la méthodologie. Makino et al., dans une étude rétrospective, montrent que le rendement des concentrés de fibrinogène peut varier en fonction de la pathologie causale de l'hémorragie sévère [56]. Ainsi ils montrent que par gramme de concentré de fibrinogène administré la concentration plasmatique de fibrinogène augmente de 0,33 g/L, mais que cette augmentation est moindre en cas d'embolie amniotique ou d'atonie utérine.

En 2015, une étude académique, FIB-PPH, multicentrique, randomisée, prospective, en double aveugle compare l'administration empirique de 2 g de concentrés de fibrinogène à un placebo après des pertes de sang estimées à 1500 mL [57]. Aucune différence en termes de transfusion, morbidité ou mortalité n'est trouvée chez les 249 femmes étudiées. Toutefois, l'analyse rétrospective des concentrations en fibrinogène au moment de l'administration du traitement testé montre que seules 2,2 % des patientes présentaient une concentration inférieure à 2 g/L.

Aucune patiente n'a reçu de PFC et peu de patientes présentant une hémorragie très sévère ont été incluses. Ceci permet de conclure que l'administration de concentrés de fibrinogène ne modifie pas le devenir des patientes si la concentration en fibrinogène est normale ou proche de la normale. Cette première étude prospective permet également de conclure qu'il ne faut probablement pas cibler une concentration élevée de fibrinogène de fin de grossesse lors du traitement des HPP [58]. D'où l'importance d'obtenir une mesure de la concentration en fibrinogène pour justifier son administration. C'est ce qu'investiguent Collins et al. dans OBS2PPH, en administrant les concentrés de fibrinogène en rapport avec les résultats du ROTEM® [59]. La randomisation avec apport de fibrinogène ou placebo démarre si le FIBTEM A5 est inférieur à 15 mm (équivalent à 3 g/L mesurés par la méthode de Clauss). Les résultats sont là aussi négatifs, les auteurs concluant qu'un FIBTEM > 12 mm (ou un Fibrinogène Clauss > 2 g/L) est probablement une cible suffisante.

D'autres études sont en cours afin d'évaluer le bénéfice de l'administration de concentrés de fibrinogène. FIDEL, un essai randomisé contre placebo français mené par Ducloy-Bouthors et al. cherche à établir si l'administration précoce de fibrinogène au cours de l'hémorragie améliore le pronostic et l'évolution maternelle, le besoin en interventions hémostatiques (embolisation, hystérectomie), ainsi que la tolérance des concentrés de fibrinogène, vis-à-vis du risque thrombotique. Les patientes sont incluses dès qu'on décide d'administrer des prostaglandines face à un saignement persistant.

En conclusion, le peu d'études prospectives ne nous permet pas de conclure actuellement à l'efficacité éventuelle des concentrés de fibrinogène pour la réduction des pertes sanguines et des besoins transfusionnels. Aucun essai randomisé de qualité n'a montré l'efficacité des concentrés de fibrinogène à réduire les pertes sanguines ou des besoins transfusionnels dans les HPP. L'apport systématique, même pour des hémorragies majeures ne semble pas efficace, mais peu d'hémorragies très graves ont été incluses. En ce qui concerne la sécurité d'utilisation, il ne semble pas y avoir de signal en faveur d'un risque thromboembolique accru, mais le nombre de patientes évaluées n'est pas suffisant pour exclure ce risque. Généralement, les auteurs associent l'administration de concentrés de fibrinogène à la transfusion de produits sanguins labiles, notamment de PFC et de plaquettes, dans les études rétrospectives. Les doses utilisées sont de 2 à 4 g avec une augmentation attendue de la concentration plasmatique moindre que dans les cas d'hypofibrinogénémie congénitale. L'étiologie de l'hémorragie du post-partum a un impact sur le rendement de cette augmentation, une coagulopathie de consommation observée plus fréquemment après une embolie amniotique expliquant probablement un rendement moindre.

Il est donc proposé de ne pas administrer des concentrés de fibrinogène en prophylaxie et suggéré de corriger, en cas

d'hémorragie, une concentration plasmatique en fibrinogène basse ($< 2 \text{ g/L}$?) même si ce seuil reste encore à valider. Le FIBTEM qui permet une évaluation rapide de la concentration plasmatique du fibrinogène et un algorithme de prise en charge de l'HPP peut apporter une aide précieuse. Une première dose de 3 g de concentrés de fibrinogène peut être proposée, à renouveler selon la clinique et les résultats de concentration de fibrinogène ou du ROTEM®.

Traumatismes graves

La coagulopathie induite du traumatisé entraîne par plusieurs mécanismes une baisse de la concentration plasmatique en fibrinogène. Cette baisse est d'autant plus marquée que le traumatisme est sévère. Ainsi, la concentration plasmatique en fibrinogène est un marqueur indépendant de la gravité du traumatisme [10]. C'est aussi un facteur prédictif indépendant de mortalité [10,60]. La question est de nouveau de déterminer si l'apport de fibrinogène permet de modifier le pronostic. Plusieurs études observationnelles et trois essais randomisés ont évalué l'intérêt de l'apport de fibrinogène chez le patient traumatisé.

H Schöchl et al. rapportent rétrospectivement leur expérience monocentrique de l'administration de concentrés de fibrinogène guidée par les tests thromboélastographiques [61] : parmi 134 traumatisés sévères ayant eu un test thromboélastographique à l'arrivée, 128 ont reçu des concentrés de fibrinogène ; 98 des concentrés de complexe prothrombinique ; seuls 12 patients ont été transfusés avec du plasma et 29 avec des concentrés plaquettaires. Le taux de mortalité de cette cohorte, (24 %), est plus bas que celui calculé par des scores prédictifs. Cependant, cette étude étant observationnelle, rétrospective, et non comparative, elle ne permet pas de conclure sur l'intérêt ou non des concentrés de fibrinogène.

H Schöchl et al. comparent ensuite rétrospectivement 80 patients traumatisés, traités exclusivement par concentrés de facteurs, sans transfusion de plasma, à 601 patients issus d'un registre multicentrique allemand, transfusés en plasma, mais n'ayant reçu aucun concentré de facteurs [62]. Le critère d'inclusion des traumatisés était un score *injury severity score* (ISS) ≥ 16 et un déficit de base de 2 mmol/L ou plus. Le recours à la transfusion en CGR et en plaquettes était moins fréquent chez les patients du centre de l'auteur (en Autriche) que chez les traumatisés issus du registre allemand, tandis que les taux de mortalité étaient comparables. Cette étude montre une différence de pratiques entre les deux centres, mais ne permet pas de conclure à l'intérêt ou non des concentrés de fibrinogène.

H Schöchl participe la même année à une autre publication rétrospective, de méthodologie très proche, comparant de nouveau des patients traumatisés issus d'un registre autrichien, traités exclusivement par concentrés de facteurs ($n = 18$), à des traumatisés appariés issus du registre multicentrique allemand, transfusés en plasma, mais n'ayant reçu aucun

concentré ($n = 18$) [63]. Le critère d'inclusion des traumatisés est un score ISS ≥ 16 et un déficit de base de 2 mmol/L ou plus. Les patients du registre autrichien reçoivent moins de CGR pendant les 6 premières heures, ils développent moins de défaillance multiviscérale, cependant la mortalité des deux groupes est comparable. Cette étude montre que les prises en charge des traumatisés diffèrent selon les centres, mais ne permet pas de conclure à l'intérêt ou non des concentrés de fibrinogène. Surtout, l'effectif très petit des deux groupes de cette étude rétrospective sur registre limite l'interprétation des résultats.

À la suite de ces études de cas contrôles, l'intérêt des concentrés de fibrinogène va être évalué au sein du registre multicentrique allemand de traumatologie [64]. Parmi les traumatisés ayant un score ISS ≥ 16 , ceux ayant reçu initialement des concentrés de fibrinogène sont appariés avec ceux n'en ayant pas reçu. La comparaison des 2 groupes de 294 traumatisés chacun ne montre pas de différence pour la quantité de CGR transfusés. Des événements thromboemboliques surviennent chez 6,8 % des patients ayant reçu du fibrinogène, contre 3,4 % dans l'autre groupe ($p = 0,06$). L'administration de fibrinogène s'associe à un taux de mortalité à 6 h plus bas (10,5 % vs 16,7 %, $p = 0,03$). Cependant, les défaillances multiviscérales sont plus fréquentes (61,2 % vs 49,0 %, $p = 0,003$) et la mortalité hospitalière est finalement comparable (28,6 % vs 25,5 %, $p = 0,40$).

Une étude rétrospective américaine évalue l'association statistique entre l'apport de fibrinogène sous forme de cryoprécipités et le pronostic de 252 blessés de guerre massivement transfusés [65]. Elle montre que le ratio fibrinogène/CGR est un facteur de risque indépendant de mortalité, et que les ratios bas s'associaient à un quasi doublement des décès par hémorragie.

Rourke et al. évaluent l'intérêt de l'apport de fibrinogène dans une série prospective anglaise observationnelle de 517 traumatisés, ayant reçu des quantités variables de fibrinogène par le biais de cryoprécipités et de transfusion de plasma et de plaquettes [10]. Il montre que l'administration de fibrinogène, quelle qu'en soit la forme, tend à réduire la mortalité, puisque, chez les patients ayant survécu au moins 12 h, chaque gramme de fibrinogène tend à diminuer la mortalité à 28 jours de 9 %. Cependant, le résultat n'atteint pas la significativité, et l'étude n'est pas randomisée.

Trois essais cliniques randomisés ont évalué à ce jour l'apport de fibrinogène chez le traumatisé.

Dans l'essai CRYOSTAT, 43 patients traumatisés sévères sont randomisés pour recevoir, ou non, une administration systématique précoce de fibrinogène sous forme de cryoprécipités en association à une prise en charge classique [66]. Cet essai montre que, certes, les concentrations plasmatiques de fibrinogène sont plus élevées dans le bras traité, sans réduction pour autant des besoins transfusionnels ou de la mortalité. Il s'agit cependant d'une étude préliminaire et les effectifs ne sont pas suffisants pour montrer, ou non, une différence de pronostic.

L'essai FiIRST est une étude de faisabilité monocentrique randomisée en double aveugle. Cinquante patients traumatisés présentant une hypotension artérielle ont reçu 6 g de fibrinogène ou un placebo. Le critère principal de faisabilité est la proportion de patients recevant le produit étudié ou le placebo dans l'heure suivant l'arrivée à l'hôpital [67]. Si 95 % des patients traités par fibrinogène atteignent cet objectif, avec une concentration en fibrinogène augmentant de 1,91 g/L à 2,71 g/L une heure après l'administration, il n'y a toutefois pas de réduction des besoins transfusionnels ni de la mortalité comparativement au placebo.

L'essai randomisé ouvert monocentrique RETIC, compare 50 mg/kg de concentrés de fibrinogène à 15 mL/kg de PFC sur la survenue de défaillance multiviscérale chez des patients traumatisés présentant une coagulopathie sur les tests thromboélastométriques [68]. L'essai est négatif, puisque les concentrés de fibrinogène (principalement) ne diminuent pas l'incidence de cette défaillance. Cependant, l'essai a été interrompu prématurément pour futilité car les patients traités par PFC recevaient plus de CGR, de concentrés plaquettaires et de transfusion massive que les patients traités par concentrés de fibrinogène. On peut regretter cette interruption qui ne permet pas d'avoir une puissance suffisante pour conclure sur la mortalité alors même que la mortalité hospitalière est deux fois plus élevée dans le groupe des concentrés de facteurs.

L'essai randomisé danois PRooF-iTH (NCT02344069) qui évalue l'intérêt de l'administration hospitalière de concentrés de fibrinogène à la dose de 60-70 mg/kg contre placebo chez le traumatisé sévère permettra peut-être de trancher. Il est encore en cours.

En synthèse, la concentration en fibrinogène du traumatisé à l'arrivée est prédictive de la sévérité du traumatisme et du pronostic, incluant la mortalité. Aucun essai randomisé n'a démontré formellement à ce jour que l'administration de concentrés de fibrinogène améliore, ou non, le pronostic des patients traumatisés. Les études observationnelles publiées sont de niveau d'évidence faible et présentent des conclusions discordantes sur l'impact de l'apport de fibrinogène sur la mortalité. Une étude suggère même une augmentation des défaillances multiviscérales.

En attendant, aucun argument ne soutient l'administration systématique de concentrés de fibrinogène. Il est proposé de mesurer la concentration plasmatique de fibrinogène en urgence. Cette mesure peut être réalisée par les méthodes classiques au laboratoire de biologie ou par des méthodes thromboélastographiques. Les appareils de biologie délocalisée permettant la mesure du fibrinogène plasmatique en 1 minute ne sont disponibles qu'au Japon et ne sont pas distribués en Europe [69]. Il est proposé d'administrer des concentrés de fibrinogène en fonction de cette mesure afin de maintenir la concentration de fibrinogène au-dessus d'un seuil prédéfini. La valeur de celui-ci est mal établie et pourrait être de 1,5 à 2 g/L. Au total, s'il apparaît avec ces données que la concentration en fibrinogène est indéniablement un marqueur pronostique

(gravité de l'hémorragie, pronostic, décès), pour autant le fibrinogène n'en est pas un élément mécanistique démontré (aucune étude ne montre qu'en administrer à un patient hémorragique modifie son pronostic). Le terme « démontré » est important puisqu'il y a un rationnel, des données précliniques (le porc, par exemple), mais pas d'essai positif chez l'homme.

Quel risque thrombotique ?

Comme pour tous les hémostatiques, le risque thrombotique doit être évoqué. Il est établi que ce risque augmente en fonction de l'âge et du taux de fibrinogène. Une revue de la littérature cardiologique incluant 154 211 patients dans un total de 31 études prospectives montre que le taux de fibrinogène est positivement corrélé au risque coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine vasculaire, ce risque étant tout particulièrement marqué chez les sujets plus âgés [4].

En pratique, aucune étude clinique citée plus haut n'a la puissance pour écarter ce risque, mais les accidents thrombotiques semblent très rares [70], contrairement aux études utilisant le facteur VII activé et l'augmentation intra- et postopératoire immédiate du taux plasmatique de fibrinogène chez les patients traités n'est plus significative au troisième jour postopératoire [71]. Les patients ont alors un taux comparable dans les deux groupes et par conséquent probablement un risque similaire, en tout cas en ce qui concerne ce facteur de risque. Néanmoins, la prudence reste de mise.

Quelles sont les recommandations professionnelles récentes ? (encadré)

Practice guidelines for perioperative blood management : an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management [72]

Mesurer le fibrinogène plasmatique si possible avant d'administrer des cryoprécipités.

Cryoprécipité indiqué si :

- un test biologique met en évidence une fibrinolyse ;
- concentration fibrinogène < 0,8-1 g/L et présence d'un saignement excessif ;
- en complément d'une transfusion massive si les concentrations ne peuvent être mesurées ;
- en cas de déficit congénital en fibrinogène.

Rarement nécessaire si concentration > 1,5 g/L en dehors du contexte obstétrical.

Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016 [73]

Recommandations générales :

- une concentration de fibrinogène < 1,5-2 g/L est considéré comme une fibrinogénémie basse en présence d'une

coagulopathie acquise et elle est associée à une augmentation du risque hémorragique. C ;

- il est recommandé de traiter la diminution de la concentration en fibrinogène chez le patient qui saigne. 1C ;
- dose initiale de 25–50 mg/kg 2C ;
- concentration < 1,5–2 g/L ou signes de déficit fonctionnel (ROTEM-TEG) doivent déclencher un traitement substitutif 1C ;
- emploi de cryoprécipités à la dose initiale de 4 à 6 mL/kg si pas d'accès aux concentrés de fibrinogène 2C.

Selon les spécialités chirurgicales :

- chirurgie cardiaque ;
 - en chirurgie cardiaque complexe, les concentrés de fibrinogène sont recommandés, les apports étant monitorés par des méthodes viscoélastiques. 1B,
- obstétrique ;
 - mesure de la concentration de fibrinogène chez la parturiente qui saigne. Une concentration < 2 g/L peut représenter un facteur prédictif de risque d'hémorragie du post-partum (HPP). 2B,
 - recommandation contre l'apport préemptif de fibrinogène, sauf si HPP en cours et chute de la concentration en fibrinogène. 1C,
- orthopédie-neurochirurgie ;
 - une thrombopénie, une concentration en fibrinogène basse et un déficit en facteur XIII sont prédictifs de la survenue de complications hémorragiques lors d'un saignement intracrânien, d'une chirurgie intracrânienne ou d'une chirurgie majeure du rachis, notamment quand ils surviennent en même temps. C.

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : fourth edition [74]

Recommandation 12 : monitoring rapide du fibrinogène 1A.
Recommandation 24 : traitement initial si hémorragie massive attendue recommande soit PFC (ratio PFC/CG 1/2) 1B ou concentré fibrinogène et CGR selon taux Hb 1C.

Recommandation 28 :

- recommandation de traitement avec concentré ou cryoprécipité si saignement significatif et tests viscoélastiques objectivant déficit fonctionnel ou tests classiques objectivant concentration < 1,5–2 g/L 1C ;
- suggestion d'administration initiale de 3–4 g et répétition des tests viscoélastiques ou du dosage du fibrinogène 2C.

Guidelines for the management of a pregnant trauma patient [75]

Inclure le dosage du fibrinogène en plus des tests de routine. IIIC.

Admission pour 24 h en observation si fibrinogène < 2 g/L si trauma chez femme enceinte de plus de 23 semaines. IIIB.

Post-partum haemorrhage : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) [39]

En cas d'hémorragie active il est souhaitable de maintenir la concentration de fibrinogène au-dessus de 2 g/L (consensus professionnel).

Les CGR, PFC et fibrinogène devraient être administrés sans attendre les résultats du laboratoire (consensus professionnel).

Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding : guidance from the SSC of the ISTH [76]

Nous suggérons de ne pas administrer les concentrés de fibrinogène en prévention d'une hémorragie.

Nous suggérons de n'utiliser les concentrés de fibrinogène que dans le cadre d'une stratégie multimodale de prise en charge d'une hémorragie sévère.

Nous suggérons de mesurer la concentration plasmatique du fibrinogène par un test au laboratoire (méthode de Clauss) ou par les méthodes viscoélastiques (thromboélastométrie/graphie) avant d'administrer des concentrés de fibrinogène.

Nous recommandons de ne pas utiliser les concentrés de fibrinogène lorsque la concentration plasmatique se situe au-dessus de 1,5 g/L, ou lorsqu'il n'existe pas de déficit fonctionnel évident en fibrinogène sur le test viscoélastique.

Si une administration de concentrés de fibrinogène est prescrite, une dose initiale de 25 à 50 mg/kg est suggérée.

Propositions GIHP d'utilisation des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies dans un contexte de coagulopathie acquise

Il est proposé de ne pas administrer de concentrés de fibrinogène, pour prévenir une potentielle hémorragie.

Il est proposé de ne pas utiliser les concentrés de fibrinogène seuls ; la prise en charge hémostatique doit être globale, intégrant d'autres traitements hémostatiques et doit être restreinte aux cas d'hémorragie active sévère.

Il est proposé de mesurer en urgence la concentration plasmatique de fibrinogène au laboratoire de biologie, ou le fibrinogène fonctionnel par des méthodes viscoélastiques. Le choix entre les deux méthodes doit être guidé par le temps d'obtention du résultat dans une organisation répondant à la réglementation et notamment à l'accréditation des examens de biologie délocalisée (norme EN 22 870).

Il est proposé de ne pas administrer de concentrés de fibrinogène lorsque la concentration en fibrinogène est supérieure à 1,5 g/L ou lorsqu'il n'y a pas de déficit en fibrinogène fonctionnel (à l'exception possible de l'obstétrique où le seuil pourrait être de 2 g/L).

Si des concentrés de fibrinogène sont administrés, une dose initiale de 25–50 mg/kg est proposée.

Conclusion

Il a été difficile de séparer ici les administrations préventives, curatives, semi-curatives, voire compassionnelles, dans une littérature controversée et parfois non indemne de biais. Toutefois, l'analyse des dernières études solides (randomisées en double aveugle avec une puissance suffisante) montre que des apports prophylactiques de fibrinogène sont inutiles dans l'immense majorité des situations cliniques. En revanche, en présence d'une hémorragie massive, active et notamment en obstétrique ou chez les traumatisés graves, les données sont moins solides et les concentrés de fibrinogène en apports raisonnables et basées sur un monitoring biologique, peuvent être envisagés dans le cadre d'une stratégie globale associant, notamment, plasma et plaquettes. La dose initiale est encore mal précisée.

Au total, les concentrés de fibrinogène devraient progressivement retrouver une place qu'ils n'auraient jamais dû quitter, celle d'un médicament hémostatique efficace chez une catégorie de patients qui en a besoin et non celle d'un médicament de première ligne dont la prescription est déclenchée par des tests biologiques mal compris.

Remerciements : Delphine Garrigue, Dominique Lasne, Dan Longrois, Thomas Lecompte, Philippe de Moerloose, François Mullier, Stéphanie Rouillet, Sylvie Schlumberger, Pierre Sié et Philippe Van der Linden, pour leur relecture attentive et leurs conseils.

Financement : aucun.

Déclaration de liens d'intérêts : Charles Marc Samama : LFB, Octapharma (trois dernières années).
Anne Godier : CSL-Behring, LFB, Octapharma (trois dernières années).
Annick Steib : CSL-Behring, LFB (trois dernières années).

References

- [1] Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost* 2012;108(3):419–26.
- [2] Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. Cabot RC, Harris NL, Shepard J-AO, Ebeling SH, Ellender SM, Peters CC, editors. *N Eng J Med* 2004;351(15):1548–63.
- [3] Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2009;101(4):755–61.
- [4] Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294(14):1799–809.
- [5] Neerman-Arbez M, Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms190101921>. pii: E192.
- [6] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81(2):360–5.
- [7] Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;69(6):839–45.
- [8] Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J, Westphalen B, Fries D, Stögbauer R, et al. Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. *Anesth Analg* 2003;96(4):929–35 [Table of contents].
- [9] Rugeri L, Levrat A, David J-S, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):289–95 [Blackwell Publishing Ltd].
- [10] Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1342–51 [Blackwell Publishing Ltd].
- [11] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48(10):2152–8.
- [12] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):266–73 [Blackwell Publishing Ltd].
- [13] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB-S, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124(11):1727–36.
- [14] De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6 %. *Anesth Analg* 2006;102(4):1194–200.
- [15] Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(8):1163–71.
- [16] Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy – a porcine model. *Br J Anaesth* 2006;97(4):460–7.
- [17] Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009;7(7):1099–105 [Blackwell Publishing Ltd].
- [18] Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005;95(2):172–7.
- [19] Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69–73.
- [20] Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, Paris C, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 2017.
- [21] Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol* 1998;275(6 Pt 1):E1023–30.
- [22] Ohmori T, Kitamura T, Tanaka K, Saisaka Y, Ishihara J, Onishi H, et al. Admission fibrinogen levels in severe trauma patients: a

- comparison of elderly and younger patients. *Injury* 2015;46(9):1779-83.
- [23] Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105(4):905-7 [Table of contents].
- [24] Meyer MAS, Ostrowski SR, Sørensen AM, Meyer ASP, Holcomb JB, Wade CE, et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res* 2015;194(2):581-90.
- [25] Roullet S, Freyburger G, Cruc M, Quinart A, Stecken L, Audy M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015;21(2):169-79.
- [26] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16(8):2421-9.
- [27] Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010;50(12):2571-6.
- [28] Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97(4):1199-206.
- [29] Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost* 2013;11(8):1519-26.
- [30] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009;102(1):137-44.
- [31] Jeppsson A, Walden K, Roman-Emanuel C, Thimour-Bergström L, Karlsson M. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: a randomized controlled study. *Br J Anaesth* 2016;116(2):208-14.
- [32] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118(1):40-50.
- [33] Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth* 2016;117(1):41-51.
- [34] Bilecen S, de Groot JAH, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Moons KGM, et al. Effect of fibrinogen concentrate on intraoperative blood loss among patients with intraoperative bleeding during high-risk cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(7):738-47.
- [35] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e002066.
- [36] Ranucci M, Baryshnikova E, Ranucci M, Silveti S. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2017;249:96-100.
- [37] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):795-802.
- [38] Soleimani M, Masoumi N, Nooraei N, Lashay A, Safarinejad MR. The effect of fibrinogen concentrate on perioperative bleeding in transurethral resection of the prostate: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *J Thromb Haemost* 2017;15(2):255-62.
- [39] Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet M-P, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:12-21.
- [40] Lockhart E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge. *Hematology* 2015;2015(1):132-7.
- [41] Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. BioMed Central 2009;9(1):55.
- [42] Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010;110(5):1368-73.
- [43] Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):353 [e1-6].
- [44] Rousseau A, Rozenberg P, Perrodeau E, Deneux-Tharaux C, Ravaut P. Staff and institutional factors associated with substandard care in the management of postpartum hemorrhage. *PLoS ONE* 2016;11(3):e0151998.
- [45] Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):938-47.
- [46] Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(4):293-8.
- [47] Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103(4):718-27.
- [48] Green L, Knight M, Seeney F, Hopkinson C, Collins PW, Collis RE, et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study. *Br J Haematol* 2016;172(4):616-24.
- [49] Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, Lafrenz H, Rådström M, Hellgren M. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2015;115(1):99-104.
- [50] Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012;108(6):984-9.
- [51] de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(2):135-41.
- [52] Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(2):218-23.
- [53] Glover NJ, Collis RE, Collins P. Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65(12):1229-30.
- [54] Guasch E, Gilsanz F. Treatment of postpartum hemorrhage with blood products in a tertiary hospital: outcomes and predictive factors associated with severe hemorrhage. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(7):685-92.
- [55] Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70(2):166-75.

- [56] Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, et al. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(8):1155-60.
- [57] Wikkelsso AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015;114(4):623-33.
- [58] Ickx B, Samama C-M. Fibrinogen concentrates for post-partum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth* 2015;114(4):548-50.
- [59] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelasticometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017;119(3):411-21.
- [60] Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schöchl H, Shulman I, Nelson J, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2013;216(2):290-7.
- [61] Schöchl H, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry [ROTEM(R)]-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14(2):R55.
- [62] Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15(2):R83.
- [63] Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl H, Attal R, Breitkopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011;42(7):697-701.
- [64] Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Brockamp T, Mutschler M, Lendemans S, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(2):387-93 [Discussion 393-5].
- [65] Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S79-85 [Discussion S85].
- [66] Curry N, Rourke C, Davenport R, Beer S, Pankhurst L, Deary A, et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth* 2015;115(1):76-83.
- [67] Nascimento B, Callum J, Tien H, Peng H, Rizoli S, Karanicolas P, et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. *Br J Anaesth* 2016;117(6):775-82.
- [68] Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, Langen von D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017;4(6):e258-71.
- [69] Umemura T, Nakamura Y, Nishida T, Hoshino K, Ishikura H. Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma. *Surg Today* 2016;46(7):774-9 [Springer Japan].
- [70] Fassl J, Lurati Buse G, Filipovic M, Reuthebuch O, Hampl K, Seeburger MD, et al. Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114(2):225-34.
- [71] Schlimp CJ, Ponschab M, Voelckel W, Treichl B, Maegele M, Schöchl H. Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med BioMed Central* 2016;24(1):29.
- [72] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122:241-75.
- [73] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(6):332-95.
- [74] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20(1):100.
- [75] Jain V, Chari R, Maslovitz S, Farine D, Maternal Fetal Medicine Committee, Bujold E, et al. Guidelines for the management of a pregnant trauma patient. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:553-74.
- [76] Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama C-M. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(1):170-4.