

Recommandations formalisées d'experts



Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique

Guidelines on the treatment of hemorrhagic shock

Jacques Duranteau^{a*}, Karim Asehnoune^b, Sébastien Pierre^c, Yves Ozier^d, Marc Leone^e, Jean-Yves Lefrant^f, et le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpitaux universitaires Paris Sud, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud XI, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'anesthésie, réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu, CHU Nantes, 44035 Nantes cedex 1, France

^c Unité d'Anesthésiologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie 31059 Toulouse Cedex 9, France

^d Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU, Université de Bretagne Occidentale, Hôpital de la Cavale Blanche, 1, boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest, France

^e Service d'anesthésie et de réanimation, hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Urmite, Aix-Marseille Univ, 13915 Marseille cedex 20, France

^f Services des réanimations, division anesthésie réanimation douleur urgence, CHU Nîmes, Place du Pr Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

Comité d'organisation

Présidents : K. Asehnoune, J. Duranteau

Pilotes d'experts : J.Y. Lefrant, M. Leone, Y. Ozier

Experts

Société de réanimation de langue française (SRLF) : P. Asfar, J.L. Teboul

Société française de médecine d'urgence (SFMU) : F. Adnet, K. Tazarourte

Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) : S. Susen

Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) : I. Constant, N. Bruder, S. Dahmani, J.S. David, A. Godier, D. Garrigues, T. Geeraerts, S. Hamada, D. Journois, O. Langeron, G. Lebuffe, M. Legrand, P.M. Mertes, G. Orliaguet, C. Paugam, J.F. Payen, V. Piriou, S. Pierre, B. Riou, N. Rosencher, , B. Vigué.

Chargés de bibliographie

T. Gauss, A. Harrois, M. Raux, A. Roquilly

***Auteur correspondant :** Jacques Duranteau (jacques.duranteau@bct.aphp.fr)

1. Résumé

L'objectif de cette RFE est d'éditer des recommandations sur la prise en charge du choc hémorragique, à la phase précoce, en pré et en intrahospitalier. De par leurs particularités, l'hémorragie digestive et l'hémorragie obstétricale ont été exclues du champ de cette RFE.

Lors de la phase initiale d'un choc hémorragique, tant que le saignement n'est pas contrôlé, il est essentiel d'éviter une aggravation du saignement par une dilution des facteurs de la coagulation et des objectifs de pression artérielle excessifs, et un retard de traitement d'une éventuelle coagulopathie.

Il faut probablement tolérer un certain degré d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique (PAS) = 80-90 mmHg, en l'absence de traumatisme crânien grave) et limiter le remplissage au strict maintien de ces objectifs de pression artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement tant que l'hémostase chirurgicale et/ou radio-interventionnelle n'est pas réalisée.

Il est recommandé d'utiliser en première intention les solutés cristalloïdes lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique. L'utilisation des spécialités à base d'hydroxyéthylamidons (HEA) ne doit s'envisager que lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante pour maintenir la volémie et en l'absence de leurs contre-indications.

Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS <80 mmHg). Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention. Dans un contexte d'urgence, et dans l'attente de la pose d'un accès central, cette administration pourra se faire sur une voie périphérique.

Il est recommandé qu'une procédure locale de gestion de l'hémorragie massive soit élaborée dans chaque structure médico-chirurgicale avec une approche multidisciplinaire.

Il est recommandé d'administrer de l'acide tranexamique dès que possible dans les trois premières heures de la survenue d'un choc hémorragique. La transfusion de plasma doit être débutée rapidement, idéalement en même temps que celle des concentrés de globules rouges (CGR). Il faut probablement transfuser le plasma frais congelé en association avec les CGR avec un ratio PFC:CGR compris entre 1:2 et 1:1. Il est recommandé de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce, généralement lors de la deuxième prescription transfusionnelle, pour maintenir la numération des plaquettes au-dessus de 50 G/L (100 G/L en cas de traumatisme crânien associé). Il faut probablement transfuser des plaquettes chez les patients présentant une hémorragie sévère et/ou une hémorragie intra crânienne traités par des agents antiplaquettaires. L'administration de concentrés de fibrinogène est probablement recommandée en cas de fibrinogénémie $\leq 1,5\text{g/L}$, ou de paramètres thromboélasto-graphiques (-métriques) de déficit en fibrinogène fonctionnel. En cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par AVK, il est recommandé d'administrer sans délai des concentrés de complexe prothrombinique (CCP). En cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par anticoagulants oraux directs (AOD), il faut probablement tenter une neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant de l'AOD par, soit du FEIBA 30-50 U/kg, soit des CCP 50 U/kg, éventuellement renouvelés 1 fois à 8 h d'intervalle.

2. Résumé de vulgarisation

L'objectif de cette RFE est d'éditer des recommandations sur la prise en charge du choc hémorragique, à la phase précoce, en pré et en intra hospitalier.

Lors de la phase initiale d'un choc hémorragique, il est essentiel de maintenir une fonction cardiovasculaire et une capacité à coaguler tout en évitant d'aggraver le saignement par une dilution des facteurs de la coagulation secondaire au remplissage vasculaire et par des objectifs de pression artérielle excessifs. Il faut limiter le remplissage au strict maintien des d'objectifs de pression artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement. Il est recommandé d'utiliser en première intention les solutés cristalloïdes lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique. Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS <80 mmHg). Il est recommandé d'avoir une stratégie standardisée de transfusion massive pour corriger au plus vite les troubles de la coagulation.

3. Préambule

a. Présentation de la problématique de la recommandation

i. Connaissance sur le sujet

La gestion préhospitalière et hospitalière d'un choc hémorragique nécessite d'appliquer des stratégies thérapeutiques et organisationnelles claires dans le but de contrôler au plus vite le saignement et de diminuer les risques de dysfonctions d'organes. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire où chaque étape ou option thérapeutique doit être réfléchi en terme de bénéfices/risques avec l'obsession de ne pas retarder le contrôle du saignement. Si la littérature portant sur le choc hémorragique est importante en nombre, il s'avère qu'elle reste très inhomogène en qualité avec de nombreux travaux souffrant de faiblesses méthodologiques (non prospective, non randomisée, effectifs souvent faibles, pas ou peu de méta analyse). Ainsi de nombreux points restent débattus, par exemple la réalisation du remplissage vasculaire, la place des agents vasopresseurs et la stratégie transfusionnelle. Cependant ces éléments sont cruciaux pour établir des stratégies claires pour l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge du choc hémorragique. La réalisation de ces recommandations formalisées d'experts s'inscrit dans cette perspective afin d'aider les équipes à optimiser leur prise en charge du choc hémorragique.

ii. Rationnel de la RFE

La mortalité dans les 24 premières heures du choc hémorragique est due essentiellement à l'impossibilité de contrôler le saignement. Les priorités sont donc de déterminer l'origine du saignement et de contrôler ce saignement au plus vite. Ces priorités doivent structurer la prise en charge des premières heures du choc hémorragique, que ce soit au bloc opératoire ou en traumatologie. En traumatologie, le délai d'arrivée à l'hôpital est un facteur de mortalité (1). L'importance d'éviter toute perte de temps lors des prises en charge préhospitalière et hospitalière est au centre du concept des centres spécialisés de prise en charge des traumatisés graves qui a clairement montré une diminution de la mortalité (2, 3). En

parallèle de la recherche et du contrôle du saignement, Le but de la prise en charge est de limiter l'hypoperfusion tissulaire, la coagulopathie, l'inflammation et les dysfonctions d'organes.

iii. Objectifs de la RFE

L'objectif de cette RFE est d'éditer des recommandations sur la prise en charge du choc hémorragique, à la phase précoce, en pré- et intrahospitalier. De par leurs particularités, l'hémorragie digestive et l'hémorragie obstétricale ont été exclues du champ de cette RFE.

iv. Recherche bibliographique et critères de sélection

Les études publiées dans Pubmed et Cochrane database à partir de l'année 2000, ont été répertoriées. Nous n'avons pas retenu seulement les essais randomisés contrôlés afin de ne pas exclure des données cliniques pertinentes bien que méthodologiquement plus critiquables. Les études majeures publiées avant cette date ont été incluses.

v. Population et comparaisons

Seule la population adulte est concernée par cette RFE.

vi. Critères de jugement

Il n'a pas été possible de définir à priori les critères de jugement pertinent devant l'hétérogénéité de l'analyse de la littérature. La mortalité a néanmoins été retenue le plus souvent possible.

vii. Analyse médico-économique

Aucune analyse médico-économique n'a été réalisée pour ce travail

b. Méthode GRADE®

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration des recommandations est la méthode GRADE®. Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- 1- Haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet.
- 2- Modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même.
- 3- Basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même.
- 4- Très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve est défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive soit négative et soit forte soit faible :

- Forte : Il est recommandé de faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-)
- Faible : Il est probablement recommandé de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-)

La force de la recommandation est déterminée en fonction de quatre facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE Grid.

- 1- Estimation de l'effet
- 2- Le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte
- 3- La balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte
- 4- Les valeurs et les préférences : en cas d'incertitudes ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux directement auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire)
- 5- Coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible.

En l'absence d'effet quantitatif retrouvé dans une méta-analyse ou une revue systématique, un avis d'expert est donné selon les mêmes formulations

4. Recommandations

a. Recommandation 1

i. Libellé de la question

Quel objectif de pression artérielle faut-il viser tant que le saignement n'est pas contrôlé ?

ii. Argumentaire

Avant le contrôle du saignement, il paraît logique de tolérer un certain degré d'hypotension artérielle (qualifiée de « permissive ») afin de limiter le remplissage vasculaire et la dilution associée des facteurs de coagulation et des plaquettes. Une élévation excessive de la pression artérielle peut également contribuer à induire une reprise du saignement. Cependant, aucune étude randomisée et contrôlée n'a pu prouver que l'application de ce concept réduisait la mortalité (4, 5). De plus, le niveau optimal d'hypotension permissive qui permettrait de limiter le saignement sans induire d'effets préjudiciables demeure discuté en particulier chez le patient âgé et chez le patient hypertendu chronique. Les notions de débit et de pression méritent d'être distinguées pour conduire la prise en charge des patients à ce stade du choc hémorragique.

Chez les patients traumatisés crâniens graves en choc hémorragique, étant donné l'importance du maintien du débit sanguin cérébral, il n'est pas recommandé de tolérer une hypotension artérielle.(6). Avant de disposer d'un monitoring de la pression intracrânienne, il est nécessaire de prévenir une ischémie cérébrale secondaire à une hypertension intracrânienne et d'avoir ainsi un objectif de pression artérielle moyenne ≥ 80 mmHg.(7). L'évaluation des vitesses systoliques et de l'index de pulsativité au Doppler transcrânien peuvent permettre d'ajuster au mieux le niveau de pression artérielle chez ces patients.

iii. Recommandation

Il faut probablement tolérer un certain degré d'hypotension artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement tant que l'hémostase chirurgicale et/ou radio-interventionnelle n'est pas réalisée avec un objectif de pression artérielle systolique entre 80-90 mmHg (ou pression artérielle moyenne entre 60-65 mmHg), en l'absence de traumatisme crânien grave, tant que le saignement n'est pas contrôlé (GRADE 2+).

Pour les patients traumatisés crâniens graves (Coma Glasgow Score ≤ 8) en choc hémorragique, il est recommandé d'avoir un objectif de pression artérielle moyenne ≥ 80 mmHg, avant de disposer d'un monitoring cérébral, en dépit du risque d'aggravation du saignement (GRADE 1+)

b. Recommandation 2

i. Libellé de la question

Faut-il limiter le remplissage vasculaire tant que le saignement n'est pas contrôlé ?

ii. Argumentaire

Le remplissage vasculaire est le premier traitement du choc hémorragique afin de maintenir une volémie et d'éviter les défaillances d'organe précoces dont l'arrêt cardiaque. Cependant, avant le contrôle du saignement, il est préconisé en traumatologie de limiter le remplissage vasculaire afin de limiter la dilution des facteurs de coagulation (*low-volume fluid resuscitation*) (8). Cette notion va de pair avec un contrôle rapide du saignement. Cependant, limiter le remplissage vasculaire ne signifie pas une absence de remplissage car, par exemple dans le cadre de la traumatologie, une étude récente rapporte l'effet bénéfique sur la mortalité du remplissage vasculaire préhospitalier (9).

iii. Recommandation

Tant que le saignement n'est pas contrôlé, il faut limiter le remplissage au strict maintien des objectifs de pression artérielle recommandés (GRADE 1+)

c. Recommandation 3

i. Libellé de la question

Quel marqueur permet d'évaluer le degré d'hypoperfusion tissulaire et la sévérité du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Le lactate artériel est un marqueur indirect du degré d'hypoperfusion tissulaire et de la sévérité des états de choc (10, 11). Le suivi de l'évolution de ce paramètre permet de vérifier précocement l'adaptation de la réanimation cardiovasculaire entreprise et constitue un facteur pronostic dans le choc hémorragique. Chez les patients polytraumatisés, la normalisation de la concentration du lactate artériel dans les 24 premières heures de la prise en charge est un facteur de bon pronostic (12, 13). L'évolution de la concentration du lactate artériel est un élément à incorporer dans les algorithmes de prise en charge hémodynamique du choc hémorragique (13).

iii. Recommandation

Il est recommandé de suivre l'évolution de la concentration du lactate artériel pour apprécier le degré d'hypoperfusion et d'hypoxie tissulaire (Grade 1+)

d. Recommandation 4

i. Libellé de la question

Quel soluté peut-on recommander en première intention dans le choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Il n'existe à ce jour pas de données suffisantes suggérant que l'utilisation d'un soluté colloïde de remplissage améliore le pronostic des patients en état de choc hémorragique (14). En revanche, Il a été reporté des effets indésirables associés à l'utilisation des colloïdes, dont certains peuvent être sévères : insuffisance rénale et troubles de la coagulation notamment avec les hydroxyéthylamidons et allergiques avec les gélamines fluides ; une toxicité rénale est également suspectée avec les gélamines (15, 16). Il existe de plus un surcoût lié à l'utilisation des colloïdes de synthèse et des colloïdes naturels. Ainsi, les cristalloïdes apparaissent comme le soluté des choix de première intention dans la réanimation du choc hémorragique du fait de leur efficacité clinique, de leur toxicité modérée et leur faible coût.

iii. Recommandation

Il est recommandé d'utiliser en première intention les solutés cristalloïdes lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique (GRADE 1+).

e. Recommandation 5

i. Libellé de la question

Quelle est la place des solutés hypotoniques dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Outre le fait que les solutés hypotoniques (i.e. inférieurs à 290 mosm/L) ont un pouvoir d'expansion volémique inférieur aux solutés iso- et hypertoniques, l'administration de solutés hypotoniques augmente l'apport en eau libre se distribuant dans le secteur intracellulaire. Ceci peut majorer l'œdème cellulaire et la pression intracrânienne chez des patients à risque d'hypertension intracrânienne (17).

iii. Recommandation

Il ne faut pas utiliser de solutés hypotoniques lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique avec traumatisme crânien grave (GRADE 1-)

f. Recommandation 6

i. Libellé de la question

Quelle est la place des solutés à base d'hydroxyéthylamidons dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Plusieurs études randomisées de bonne qualité méthodologique ont rapporté une augmentation du risque d'insuffisance rénale associée à l'utilisation des solutés à base d'hydroxyéthylamidons, notamment chez les patients en sepsis ou hospitalisés en réanimation (16, 18). Une surmortalité a été mise en évidence chez les patients en sepsis sévère. Une augmentation du risque transfusionnel et des troubles de l'hémostase a également été rapportée avec ces solutés. Les contre-indications des solutés à base d'hydroxyéthylamidons ont été élargies à la lumière des résultats de ces études par les agences européenne et française aux patients septiques, brûlés, insuffisants rénaux, victimes d'hémorragie intracrânienne ou cérébrale, présentant une coagulopathie sévère, admis en réanimation et insuffisants hépatiques sévères.

Le profil de sécurité des autres colloïdes semi-synthétiques a été moins étudié que les HEA. Bien que certaines études observationnelles suggèrent une augmentation du risque d'insuffisance rénale chez des patients de réanimation (19-22), aucune étude de bonne qualité méthodologique n'est disponible. Des cas de réactions anaphylactiques, dont certaines graves, ont cependant été décrits avec les gélatines fluides. Ainsi, il n'existe pas assez d'études de bonne qualité pour savoir si les recommandations faites pour les HEA doivent s'étendre aux autres colloïdes semi-synthétiques.

iii. Recommandation

L'utilisation des spécialités à base d'HEA dans le choc hémorragique ne doit s'envisager que lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante pour maintenir la volémie et en l'absence de leurs contre-indications (GRADE 1+). La dose administrée doit être la plus faible possible et la durée d'administration la plus courte possible. Il n'existe pas assez d'études de bonne qualité pour savoir si ces recommandations doivent s'étendre aux autres colloïdes semi-synthétiques.

g. Recommandation 7

i. Libellé de la question

Quelle est la place de l'albumine dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Il n'existe que peu de données de bonne qualité méthodologique concernant l'utilisation de l'albumine dans le choc hémorragique. Une analyse en sous groupe de l'étude SAFE suggère une augmentation du risque de décès avec l'utilisation de l'albumine 4 % chez les patients avec traumatisme crânien (23). Cet effet est potentiellement dû au caractère hypo-osmolaire de l'albumine 4%. Du fait de l'absence de données sur son efficacité en comparaison des autres solutés, de son coût élevé et de ses risques

potentiels, l'albumine n'est pas un soluté de remplissage de choix au cours de la réanimation du choc hémorragique.

iii. Recommandation

Il est recommandé de ne pas utiliser l'albumine lors de la prise en charge initiale du patient en choc hémorragique (GRADE 1+).

h. Recommandation 8

i. Libellé de la question

Quel est l'objectif d'hémoglobine à atteindre lors de la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Il existe peu de données dans la littérature pour indiquer un objectif précis d'hémoglobine à atteindre lors de la prise en charge du choc hémorragique. L'administration de concentrés de globules rouges (CGR) apparaît raisonnable pour un taux d'hémoglobine <7 g/dL. Actuellement il est proposé de guider la transfusion de CGR sur un objectif d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL. Ce choix est basé sur l'étude d'Hébert et al. publiée en 1999 (24). Cependant, cette étude a inclus une population hétérogène de patients de réanimation stabilisés sur le plan hémodynamique (patients normo-volémiques) et a utilisé des CGR non leuco-déplétés. Des sous groupes de patients peuvent être particulièrement à risque de mauvaise tolérance de l'anémie comme les patients coronariens, les patients traités par β -bloquant, ou les traumatisés crâniens. Un objectif d'hémoglobine plus élevé pourrait être préconisé chez ces patients (entre 9 et 10 g/dL) malgré l'absence d'étude spécifique

iii. Recommandation

Il faut probablement avoir un objectif d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL (GRADE 2+)

i. Recommandation 9

i. Libellé de la question

Quelle est la place des vasopresseurs dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Par rapport au seul remplissage vasculaire, les études expérimentales rapportent un bénéfice à l'emploi précoce des vasopresseurs purs (25-27). Parmi les essais cliniques, nous retenons une étude randomisée et deux études observationnelles (28-30). Dans l'étude randomisée, les auteurs ont comparé le remplissage vasculaire associé à la vasopressine (faible dose) et le remplissage vasculaire seul chez 78 patients traumatisés (28). Le volume de remplissage était moindre dans le groupe recevant la vasopressine. La différence de mortalité n'était pas significative (13 vs. 25%) dû au faible effectif de l'étude. Dans les deux études observationnelles, l'administration précoce des vasopresseurs était associée à une plus grande mortalité dans le groupe « vasopresseurs » par rapport au groupe ne recevant pas de

vasopresseurs (29, 30). Ces deux études suggèrent que le remplissage vasculaire reste la première étape de la prise en charge, les vasopresseurs étant utilisés en seconde intention devant le risque associé à une hypotension prolongée.

iii. Recommandation

Après avoir débuter un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS <80 mmHg) (GRADE 2+).

j. Recommandation 10:

i. Libellé de la question

Quel vasopresseur doit être administré en première intention dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Les études expérimentales suggèrent un bénéfice théorique des agents ayant le minimum d'effet inotrope positif (26). Un essai clinique a randomisé des patients en choc en deux groupes. Les patients du premier groupe recevaient de la noradrénaline et ceux du second groupe de la dopamine (31). Une hémorragie était présente chez 15% de la cohorte. Les résultats montrent une équivalence entre les deux agents. Sur l'ensemble de la population, les arythmies cardiaques étant plus nombreuses chez les patients traités par dopamine, suggérant que la noradrénaline est le vasopresseur à utiliser en première intention.

iii. Recommandation

Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention (GRADE 2+).

k. Recommandation 11

i. Libellé de la question

Quelle voie d'abord vasculaire faut-il privilégier en première intention pour effectuer le remplissage vasculaire et administrer un vasopresseur ?

ii. Argumentaire

Il n'existe pas d'étude randomisée disponible chez le patient en état de choc hémorragique comparant l'abord vasculaire périphérique et central. Une étude randomisée, réalisée chez des patients de réanimation, suggère que la pose d'une voie veineuse centrale ou d'un cathéter veineux périphérique de première intention était tous deux des stratégies acceptables, malgré la difficulté d'insertion des cathéters périphériques (32). Dans cette étude, aucune complication grave n'était décrite et les deux stratégies apparaissaient comme sûres, y compris la perfusion de noradrénaline ou d'adrénaline jusqu'à 2 mg/h. L'insertion d'un cathéter veineux périphérique est sûre et rapide et permet une perfusion ou une transfusion à haut débit (entre 100 ml/min pour un cathéter de 18 G et 350 ml/min pour un cathéter de 14 G sans accélérateur de perfusion)

Il est classique d'administrer la noradrénaline sur un accès veineux central. Cette pratique est sous-tendue essentiellement par le risque de diffusion sous-cutanée et de nécrose décrit dans des cas cliniques anciens (33). L'administration sur une voie veineuse périphérique est cependant possible et efficace (32, 34). Elle nécessite par contre de respecter certaines modalités précises de perfusion en particulier il est recommandé d'utiliser une voie strictement dédiée pour éviter les épisodes de bolus (32). Le risque d'une hypotension artérielle prolongée étant supérieur au risque lié à la perfusion périphérique de noradrénaline, nous recommandons pragmatiquement, si nécessaire, l'utilisation première d'un accès périphérique dédié en attendant la possibilité technique d'effectuer un relais sur un accès veineux central.

iii. Recommandation

Il est recommandé que la pose d'un cathéter veineux central ne retarde pas le traitement étiologique et la stabilisation hémodynamique (remplissage vasculaire et vasopresseur) de l'état de choc si des voies veineuses périphériques sont disponibles rapidement (GRADE 1+)

L'administration de noradrénaline est recommandée sur une voie veineuse centrale. Cependant, dans un contexte d'urgence, et dans l'attente de la pose d'un accès central, il est recommandé d'utiliser une voie périphérique (GRADE 1+).

l. Recommandation 12

i. Libellé de la question

Quelle est la place de l'accès intra-osseux dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

L'insertion d'une voie d'abord intra-osseuse est sûre, facile et permet l'administration de solutés de perfusion, de transfusion et de médicaments (35, 36). La pose d'une voie d'abord intra-osseuse en situation d'urgence apparaît être associée à un temps d'insertion plus court et un taux de succès de pose plus élevé que celle d'un cathéter veineux central lorsqu'un abord veineux périphérique de bon calibre n'est pas possible (35).

iii. Recommandation

En préhospitalier, il faut probablement privilégier l'accès intra-osseux au cathéter veineux central lorsqu'un abord veineux périphérique de bon calibre est impossible (GRADE 2+).

m. Recommandation 13

i. Libellé de la question

Faut-il diagnostiquer précocement les troubles de l'hémostase lors de la prise en charge hémorragique ?

ii. Argumentaire

Des troubles de l'hémostase peuvent apparaître rapidement au cours d'un choc hémorragique, notamment dans les traumatismes graves (37-39). Ils sont susceptibles de favoriser l'entretien ou la reprise du saignement. Le diagnostic précoce de la coagulopathie permet un traitement rapide et pourrait permettre de réduire les besoins transfusionnels et d'améliorer le pronostic. Le bilan d'hémostase doit comprendre au minimum la mesure du taux de prothrombine (TP), du fibrinogène et la numération plaquettaire. Enfin, certains outils de biologie utilisant des techniques visco-élastiques (ROTEM et TEG), permettent un diagnostic rapide des troubles de l'hémostase et pourraient être utilisés dans le but d'identifier la coagulopathie avec des délais raccourcis.

iii. Recommandation

Il est recommandé d'effectuer sans retard le diagnostic et le traitement des troubles de l'hémostase (GRADE 1+).

n. Recommandation 14

i. Libellé de la question

Faut-il élaborer des procédures locales de gestion de l'hémorragie massive ?

ii. Argumentaire

Cette procédure institutionnalisée, qui nécessite la mise en place de protocoles, vise à réduire les délais de traitement des troubles de l'hémostase et améliore le pronostic (40, 41). L'utilisation de procédure permet de diminuer de la mortalité de 31% (RR 0.69, 95% CI 0.55, 0.87) sans augmentation de produits sanguins transfusés voire même une diminution des plasmas frais congelés chez les patients traumatisés (41). Les protocoles doivent être élaborés avec une approche multidisciplinaire (urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, réanimateurs, hémobiologistes, personnel des sites de transfusion, spécialistes de l'hémostase, chirurgiens, cadres infirmiers. Dans ces protocoles sont définis le nombre de produits hémostatiques (produits sanguins labiles et stables), leur séquence d'administration et la procédure de délivrance rapide. Les produits sanguins peuvent être distribués conjointement, en "packs hémostatiques", au sein desquels figure la notion de ratio entre CGR, plasma et plaquettes. Ces packs incluent un nombre prédéfini de CGR, de plasma et de plaquettes, à transfuser simultanément et de façon répétée jusqu'à stabilisation du patient. Si on ne dispose pas de résultats immunohématologiques, des CGR O RH1 KEL-1 sont utilisés jusqu'à détermination du groupe du patient, sauf pour la femme de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice, pour laquelle les CGR O RH-1 KEL-1 sont recommandés en première intention et dans les limites de la disponibilité. Par la suite, la transfusion doit se poursuivre en respectant au mieux la compatibilité ABO-RH.

iii. Recommandation

Il est recommandé qu'une procédure locale de gestion de l'hémorragie massive soit élaborée dans chaque structure médico-chirurgicale avec une approche multidisciplinaire (GRADE 1+).

o. Recommandation 15

i. Libellé de la question

Quelle est la place de l'acide tranexamique dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique, analogue synthétique de la lysine. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est courte (80-120 min après injection IV). Différents travaux ont montré son utilité en situation hémorragique (traumatisme sévère et hémorragie du post partum), soit en réduisant la transfusion, soit en améliorant le pronostic. Ainsi, l'étude randomisée CRASH-2 (*Clinical Randomisation of Antifibrinolytic therapy in Significant Hemorrhage*) a inclus 20 211 adultes traumatisés avec (ou à risque de) saignement pour évaluer l'efficacité de cet agent sur la mortalité à un mois (42). La dose était de 1 g en bolus relayée par une dose de 1 g en continu sur 8 heures. L'analyse en intention de traiter montre que l'acide tranexamique réduit significativement la mortalité toutes causes confondues (RR = 0,91 ; IC 95% = 0,85 - 0,97), particulièrement la mortalité par hémorragie (RR = 0,85 ; IC 95% = 0,76 - 0,96). Le taux d'évènements thrombotiques n'est pas augmenté par ce traitement, celui d'infarctus du myocarde est même réduit. L'efficacité sur la mortalité apparaît plus prononcée en cas de pression systolique basse (≤ 75 mmHg) (42).

Une analyse ultérieure de l'étude CRASH-2 a montré que le délai d'instauration du traitement après le traumatisme avait de l'importance, l'efficacité sur la mortalité diminuant progressivement au fil du temps (43). Il n'existe plus de bénéfice à son administration au-delà de la 3e heure, et une surmortalité tend même à apparaître. Ces données montrent que ce traitement doit être débuté en préhospitalier.

iii. Recommandation

Il est recommandé d'administrer de l'acide tranexamique dès que possible (GRADE 1+) à la dose de 1 g en bolus IV en 10 min suivi de 1 g perfusé sur 8 h chez les patients traumatisés.

Il faut probablement administrer l'acide tranexamique selon le même schéma chez les patients non traumatisés en choc hémorragique (GRADE 2+)

L'administration d'acide tranexamique ne doit pas être initiée au-delà de la 3e heure suivant la survenue d'un traumatisme avec choc hémorragique (GRADE 1-).

p. Recommandation 16

i. Libellé de la question

Quand faut-il débiter la transfusion de plasma dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

La précocité des troubles de l'hémostase, fréquents en cas de choc hémorragique, explique la nécessité d'une correction rapide. Cette urgence est difficilement compatible avec le délai d'obtention des résultats des examens biologiques conventionnels qui s'ajoute au délai de décongélation du PFC. La prescription de

PFC doit ainsi être effectuée avant l'obtention des résultats de ces examens en cas d'hémorragie massive (44).

iii. Recommandation

Il est recommandé de débiter la transfusion de plasma rapidement, idéalement en même temps que celle des CGR (GRADE 1+).

q. Recommandation 17

i. Libellé de la question

Quel ratio PFC:CGR faut-il utiliser dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Des modélisations mathématiques de perte sanguine abondante et de compensation volémique en situation de choc hémorragique indiquent que le maintien de taux de facteurs de coagulation supérieurs aux valeurs critiques nécessite une administration précoce et large d'unités de PFC (ratio PFC:CGR de 2:3 à 1:1). Une méta analyse récente (45) démontre une réduction de la mortalité de 51% (OR : 0,49 IC : 0,31-0,80) chez des patients traumatisés recevant une transfusion massive lorsque le ratio PFC : GRC transfusés était supérieur ou égale à 1 :2. sans bénéfice supplémentaire à l'utilisation d'un ratio de 1 :1. L'extrapolation aux situations d'hémorragie non traumatique peut s'appuyer sur des spéculations et une étude concernant les ruptures d'anévrisme de l'aorte abdominale (46).

iii. Recommandation

Il faut probablement transfuser le plasma frais congelé en association avec les CGR avec un ratio PFC:CGR compris entre 1:2 et 1:1 (GRADE 2+).

r. Recommandation 18

i. Libellé de la question

Comment faut-il gérer la transfusion plaquettaire dans la prise en charge du choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

En règle générale chez les patients présentant une hémorragie aiguë, le seuil inférieur tolérable de la numération plaquettaire est de 50 G/L. Par sécurité, une valeur critique plus élevée est préférable en cas d'hémorragie massive pour ne pas descendre en dessous du seuil. En cas de traumatisme crânien, un chiffre inférieur à 100 G/L a été identifié comme un facteur de risque de mortalité (47).

L'administration initiale doit être d'une unité de plaquettes adaptée au poids (0,5 à 0,7 x 10¹¹ pour 7 à 10 kg de poids) sous forme de mélange ou de plaquettes d'aphérèse.

iii. Recommandation

Il est recommandé de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce, généralement lors de la deuxième prescription transfusionnelle, pour maintenir la numération des plaquettes au-dessus de 50

G/L (GRADE 1+). Ce chiffre doit probablement être porté à 100 G/L en cas de traumatisme crânien associé ou de persistance du saignement (GRADE 2+).

s. Recommandation 19

i. Libellé de la question

Faut-il transfuser des plaquettes chez les patients en choc hémorragique traités par des agents antiplaquettaires ?

ii. Argumentaire

En chirurgie, les agents antiplaquettaires (AAP) augmentent le saignement de façon variable selon le type d'intervention et surtout la nature de l'AAP (modérée avec l'aspirine, variable avec le clopidogrel, probablement plus marquée avec les agents tels que le prasugrel ou le ticagrelor). Sachant qu'aucun antidote n'existe, la transfusion de plaquettes est le traitement le plus approprié en cas de saignement sévère. L'efficacité de la transfusion plaquettaire dans ce contexte n'est pas établie. Dans un travail rétrospectif nord-américain, la transfusion de plaquettes n'améliorait pas le pronostic de traumatisés crâniens prenant un AAP (48).

iii. Recommandation

Il faut probablement transfuser des plaquettes chez les patients présentant une hémorragie sévère et/ou une hémorragie intra-crânienne traités par ticagrelor ou prasugrel (GRADE 2+)

t. Recommandation 20

i. Libellé de la question

Faut-il administrer des concentrés de fibrinogène chez les patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Avec les plaquettes, le fibrinogène, précurseur de la fibrine, est un élément essentiel de la constitution d'un thrombus hémostatique solide. En chirurgie, il a été montré que l'abaissement de la fibrinogénémie peut être un facteur indépendant de risque hémorragique. Les concentrations-seuil souhaitables, traditionnellement fixées à 1 g/L, sont mal connues. Elles sont vraisemblablement variables selon la numération plaquettaire, ou l'utilisation de colloïdes pour l'expansion volémique (49, 50). Des études expérimentales s'appuyant sur des tracés thromboélastographiques suggèrent que des concentrations plus élevées, de l'ordre de 1,5-2 g/L sont nécessaires à la préservation de capacités hémostatiques satisfaisantes (51, 52). Un abaissement de la fibrinogénémie en dessous de ces valeurs est fréquent dans les chocs hémorragiques. Le déficit en fibrinogène est particulièrement marqué en cas de dilution, et peut avoir aussi d'autres causes, notamment une fibrinolyse. Le plasma thérapeutique a une aptitude limitée à augmenter la fibrinogénémie. Une étude prospective de cohorte a montré que la fibrinogénémie peut diminuer en dépit de l'apport important de PFC au cours de chocs hémorragiques traumatiques (53). Les concentrés de fibrinogène permettent de corriger efficacement un déficit en fibrinogène. Un intérêt potentiel de l'emploi de concentrés de fibrinogène en situation d'urgence hémorragique est la possibilité

de les entreposer dans les espaces de soins sans condition de conservation particulière (dans le cadre d'une dotation convenue avec la pharmacie de l'établissement). Ils sont également disponibles immédiatement et d'une reconstitution rapide permettant leur utilisation immédiate pour corriger une coagulopathie aiguë précoce. A ce jour, il n'existe cependant pas de preuves de leur capacité à améliorer le pronostic des états de choc hémorragique.

iii. Recommandation

L'administration de concentrés de fibrinogène est probablement recommandée en cas de fibrinogénémie $\leq 1,5\text{g/L}$ (GRADE 2+), ou de paramètres thromboélasto-graphiques (-métriques) de déficit en fibrinogène fonctionnel (GRADE 2+). Une dose initiale de 3g est suggérée chez un adulte de 70 kg.

u. Recommandation 21

i. Libellé de la question

Faut-il monitorer la concentration de calcium ionisé chez les patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

Une hypocalcémie ionisée peut survenir lors d'une transfusion massive en raison du citrate utilisé comme anticoagulant dans les produits sanguins labiles (surtout le PFC). L'utilisation de colloïdes peut aussi jouer un rôle. L'existence d'un bas-débit sanguin hépatique au cours de l'état de choc entrave le métabolisme du citrate. La baisse du calcium ionisé, biologiquement actif, expose à une aggravation de la défaillance cardio-vasculaire, un arrêt circulatoire. Il pourrait aggraver aussi une défaillance hémostatique. La concentration de calcium ionisé doit être maintenue $> 0,9\text{ mmol/L}$ par un apport de chlorure de calcium circulant sur une voie veineuse indépendante de la transfusion.

iii. Recommandation

Le monitoring de la concentration de calcium ionisé est recommandé en cas de transfusion massive afin de la maintenir dans des valeurs normales (GRADE 1+).

v. Recommandation 22

i. Libellé de la question

Faut-il administrer du facteur rFVIIa chez les patients en choc hémorragique ?

ii. Argumentaire

L'utilisation du rFVIIa s'est révélée incapable de réduire la mortalité des traumatisés graves dans des essais randomisés (54). Ce n'est pas un traitement de première ligne d'une hémorragie. Il ne doit être envisagé que si le saignement ne peut pas être contrôlé avec l'association d'interventions hémostatiques mécaniques (chirurgie, endoscopie, angio-embolisation), de l'utilisation d'acide tranexamique, de la transfusion de produits sanguins labiles (CGR, plasma, plaquettes) et de concentrés de fibrinogène, de la

correction d'une hypothermie sévère et d'une acidose sévère. La posologie initiale recommandée est de 80 µg/kg, et de 200 µg/kg en traumatologie.

iii. Recommandation

En cas de choc hémorragique, le rFVIIa ne doit pas être utilisé en 1ère intention (GRADE 1-).

w. Recommandation 23

i. Libellé de la question

Quelle est la conduite à tenir en cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par AVK ?

ii. Argumentaire

La prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K ont fait l'objet de recommandations professionnelles du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et de l'HAS en 2008. Ces recommandations et leur argumentaire, élaborés avec la participation de nombreuses sociétés savantes, dont la Sfar, sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Dans la partie consacrée aux médicaments utilisables et à la conduite à tenir en cas de choc hémorragique grave, il est indiqué que la vitamine K et les concentrés de complexe prothrombique (CCP) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Sauf en cas d'indisponibilité d'un CCP, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée. En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins <1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes). La réalisation d'un INR 30 min après administration du CCP est recommandée, et si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée (55).

iii. Recommandation

En cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par AVK, il est recommandé d'administrer sans délai des concentrés de complexe prothrombinique (CCP, encore dénommés PPSB) à la dose de 25 U/kg ou adaptée à l'INR, associés à 10 mg de vit K. (GRADE 1+)

x. Recommandation 24

i. Libellé de la question

Quelle est la conduite à tenir en cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ?

ii. Argumentaire

Il existe peu de données disponibles sur la gestion des défaillances hémostatiques associant ces anticoagulants oraux directs (AOD) apparus récemment et pour lesquels aucun antidote spécifique n'est disponible. Ces médicaments perturbent l'interprétation de nombreux tests d'hémostase conventionnels (dont le TP et le TCA et, pour le dabigatran, la fibrinogénémie par méthode chromométrique). La prise en charge des complications hémorragiques graves chez les patients traités par AOD a fait l'objet de propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (56). Ces propositions seront amenées à évoluer en fonction de l'expérience accumulée.

En cas d'hémorragie grave dans un organe critique, l'utilisation d'un médicament procoagulant non spécifique est proposée en 1re ligne [concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA 30-50 U/kg) ou non activé (CCP 50 U/kg)]. Cependant, dans tous les cas, la mesure de cet anticoagulant par un test spécifique permettra de vérifier l'imputabilité ou non de cette hémorragie.

iii. Recommandation

En cas de choc hémorragique survenant chez un patient traité par anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) (AOD), il faut probablement tenter une neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant de l'AOD par, soit du FEIBA 30-50 U/kg, soit des CCP 50 U/kg, éventuellement renouvelés 1 fois à 8h d'intervalle (GRADE 2+).

5. Références

1. Yeguiayan JM, Garrigue D, Biquet C, Jacquot C, Duranteau J, Martin C, et al. French Intensive Care Recorded In Severe Trauma Study Group. Medical pre-hospital management reduces mortality in severe blunt trauma: a prospective epidemiological study. *Crit Care* 2011; 15: R34.
2. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med* 2006; 354: 366-78.
3. Davenport RA, Tai N, West A, Bouamra O, Aylwin C, Woodford M, et al. A major trauma centre is a specialty hospital not a hospital of specialties. *Br J Surg* 2010; 97: 109-17.
4. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002; 52: 1141-6.
5. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *The J Trauma* 2011; 70: 652-63.
6. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 287-93.
7. Fuller G, Hasler RM, Mealing N, Lawrence T, Woodford M, Juni P, et al. The association between admission systolic blood pressure and mortality in significant traumatic brain injury: a multi-centre cohort study. *Injury* 2014; 45: 612-7.
8. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331: 1105-9.
9. Hampton DA, Fabricant LJ, Differding J, Diggs B, Underwood S, De La Cruz D, et al. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75: S9-15.
10. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Emergency Medicine Shock Research Network I. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 32: 35-39.

11. Sammour T, Kahokehr A, Caldwell S, Hill AG. Venous glucose and arterial lactate as biochemical predictors of mortality in clinically severely injured trauma patients--a comparison with ISS and TRISS. *Injury* 2009; 40: 104-8.
12. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 619-22.
13. Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 1276-88.
14. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000567.
15. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011; 39: 1335-42.
16. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678-88.
17. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 1992; 76: 91-8.
18. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al., Investigators C, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11.
19. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 2543-51.
20. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, et al. Perioperative fluid therapy with tetra starch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 2532-42.
21. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1134-42.
22. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 2011; 112: 156-64.
23. SAFE STUDY Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874-84.
24. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
25. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, Krismer AC, et al. Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 2003; 98: 699-704.
26. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, et al. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med* 2003; 31: 1160-65.
27. Meier J, Pape A, Loniewska D, Lauscher P, Kertscho H, Zwissler B, et al. Norepinephrine increases tolerance to acute anemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 1484-92.
28. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg* 2011; 35: 430-9.
29. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma* 2008; 64: 9-14.
30. Plurad DS, Talving P, Lam L, Inaba K, Green D, Demetriades D. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J Trauma* 2011; 71: 565-70; discussion 570-62.
31. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al., SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
32. Ricard JD, Salomon L, Boyer A, Thiery G, Meybeck A, Roy C, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 2108-115.

33. Fritz H, Hagstam KE, Lindqvist B. Local skin necrosis after intravenous infusion of norepinephrine, and the concept of endotoxinaemia. A clinical study on 10 cases. *Acta Med Scand* 1965; 178: 403-16.
34. Gueugniaud PY, Theurey O, Vaudelin T, Rochette M, Petit P. Peripheral versus central intravenous lines in emergency cardiac care. *Lancet* 1987; 2: 573.
35. Leidel BA, Kirchhoff C, Bogner V, Braunstein V, Biberthaler P, Kanz KG. Comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins. *Resuscitation* 2012; 83: 40-5.
36. Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 509-16.
37. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127-30.
38. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion* 2009; 49: 34-9.
39. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1919-25.
40. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 198-205.
41. Vogt KN VKJ, Dubois L, Gray DK, Parry NG. The use of trauma transfusion pathways for blood component transfusion in the civilian population: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med*: 156-66.
42. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.
43. CRASH-2 trial collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096-101, 1101 e1091-2.
44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Haute autorité de Santé. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications. Argumentaire. Juin 2012 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/872563885f6ef900fd735283e334d31e.pdf
45. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury* 2013; 44: 1693-9.
46. Johansson PI SJ, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH. . Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007: 593-8.
47. Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma* 2010; 68: 881-885.
48. Downey DM MB, Butler KL, Fortuna GR Jr, Saxe JM, Dolan JP, Markert RJ, McCarthy MC. Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications? . *Am Surg* 2009: 1100-3.
49. Moganasundram S HB, Sykes K, Holton F, Parmar K, Durward A, Murdoch I, Austin C, Anderson D, Tibby S. The Relationship Among Thromboelastography, Hemostatic Variables, and Bleeding After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Children. *Anesth Analg* 2010: 995-1002.
50. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010; 50: 2571-6.
51. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth* 2009; 102: 793-9.
52. Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care* 2010: R62.
53. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, Stanworth S, Brohi K. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1342-51.

54. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al., Group CS. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2010; 69: 489-500.
55. Haute autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations de bonne pratique. Avril 2008.
56. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;33: 691-700.