

QUAND, COMMENT J'UTILISE LE FIBRINOÈNE EN PÉRI-OPÉATOIRE ?

Brigitte Ickx

Département d'Anesthésiologie-réanimation, Hôpital Erasme, 808 Route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique. E-mail : brigitte.ickx@erasme.ulb.ac.be

INTRODUCTION

Les recommandations sur la prise en charge des hémorragies sévères dans un contexte péri-opératoire [1], en obstétrique [2], et en traumatologie [3] ont été publiées récemment. En ce qui concerne les concentrés de facteur de fibrinogène (CF), ces recommandations s'accordent pour dire qu'il faut administrer lorsqu'un déficit qualitatif ou quantitatif du fibrinogène est objectivé par des tests d'hémostase. La chute du taux de fibrinogène au cours d'une hémorragie massive est apparue en effet comme un élément contribuant à une coagulopathie responsable d'un saignement excessif. Même si le niveau d'évidence scientifique soutenant l'administration de concentrés de fibrinogène n'est pas plus élevé que celui pour la transfusion de plasma frais congelé (PFC), le rationnel de leur administration est de corriger rapidement et efficacement la coagulopathie, de diminuer les pertes de sang et la transfusion de produits sanguins labiles (PSL), avec comme objectif final une meilleure survie. Ceci doit bien sûr s'inscrire dans une prise en charge transfusionnelle globale et une réanimation bien menée. Nous verrons pourquoi les CF peuvent être utiles, quand et comment les administrer.

1. LE FIBRINOÈNE FACTEUR N° I DE LA COAGULATION

Le fibrinogène est un facteur essentiel à la constitution d'un caillot. Son rôle est double: il participe à l'agrégation plaquettaire en se liant sur les récepteurs glycoprotéine GpIIb/IIIa des plaquettes activées et est le dernier facteur de la coagulation plasmatique à être lysé participant ainsi à la formation du caillot. Chaque plaquette activée exprime 40-80.0000 copies de GpIIb/IIIa. Même en présence d'une thrombopénie, les interactions plaquettes-fibrine peuvent se faire si la concentration de fibrinogène est suffisante [4]. Le fibrinogène est le substrat d'une enzyme, la thrombine ou facteur II activé, qui le clive en monomères de fibrine. Une seule molécule de thrombine peut lyser plus de 1600 molécules de fibrinogène ; par conséquent une concentration basse de prothrombine (FII) n'est pas un facteur limitant de la coagulation en présence de concentrations satisfaisantes de

fibrinogène [5]. Les monomères de fibrine polymérisent et sont consolidés par le Facteur XIII, activé lui aussi par la thrombine. Cela constitue un réseau de mailles qui, avec les éléments cellulaires du sang, est essentiel à la solidité du caillot. La stabilité et donc la résistance à la fibrinolyse de ce réseau sont déterminées par l'interaction entre la thrombine et le fibrinogène. Le fibrinogène est dégradé lors de la formation du caillot alors que les autres facteurs de la coagulation sont des enzymes à nouveau utilisables. L'échec de polymérisation de la fibrine entraîne la libération de thrombine et du facteur Xa du thrombus local dans la circulation générale, entretenant la consommation des facteurs et le saignement [6]. Le fibrinogène est donc en soi un facteur limitant de l'hémostase.

Le fibrinogène étant en quantité le facteur de coagulation le plus important dans la circulation, c'est le premier facteur à décroître précocement et proportionnellement au volume de sang perdu [7]. Cette baisse est non seulement causée par la perte du facteur au cours du saignement, mais aussi par la dilution par des cristalloïdes, colloïdes et/ou globules rouges administrés pour maintenir la volémie afin d'assurer une perfusion adéquate. La consommation des facteurs de coagulation pour soutenir l'hémostase associée à une destruction de la fibrine et du fibrinogène par une fibrinolyse pathologique, en particulier lors de gros traumatismes, majore d'autant plus cette déplétion.

2. RELATION ENTRE TAUX DE FIBRINOÈNE, RISQUE HÉMORRAGIQUE ET BESOINS TRANSFUSIONNELS : DÉTERMINATION D'UN TAUX SEUIL

La relation entre taux de fibrinogène, risque hémorragique et besoins transfusionnels a été établie dans différents contextes cliniques.

- Vingt-cinq à 30 % des patients traumatisés présentent une coagulopathie avant toute intervention médicale à l'admission aux urgences. Cette coagulopathie caractéristique du traumatisé sévère, « trauma-induced coagulopathy » TIC, lorsqu'elle est présente, est associée à une moindre survie [8]. En plus de l'hyperfibrinolyse pathologique, un déficit en fibrinogène est considéré comme spécifique de la coagulopathie du traumatisé. Un taux bas de fibrinogène à l'admission des patients traumatisés au service d'urgence est un facteur de risque indépendant de saignement, de besoins transfusionnels et un facteur prédictif de mauvais pronostic [8-11].
- En chirurgie cardiaque, le taux de fibrinogène pré et/ou postopératoire est associé à un risque hémorragique [8, 12, 13] et à un risque de transfusion [14]. Tous n'ont cependant pas retrouvé cette relation [15]. Dans une large étude prospective observationnelle (1954 patients), un taux préopératoire inférieur à 2,5 g/l est associé à un risque de saignement anormal (> 1000 ml sur 12 heures) mais pas au besoin transfusionnel [8]. Karkouti et al. dans une étude prospective observationnelle identifie une valeur seuil de 2 g/l avec une spécificité de 60 % [16]. Ranucci et al. ont calculé la précision diagnostique de trois valeurs seuil de fibrinogène préopératoire (2,5 g/l, 3,0 g/l, et 3,8 g/l) pour la prédiction d'un saignement inhabituel à partir de 4 études regroupant 2154 patients. Les 3 valeurs choisies avaient une excellente valeur prédictive négative. Un taux préopératoire de fibrinogène inférieur à 2,5 g/l était considéré par ces auteurs comme une valeur seuil valable pour considérer l'administration prophylactique de CF [17]. Toutefois, dans une autre étude, randomisée, prospective, contrôlée, double-aveugle où ils évaluent l'administration de CF sur base de ce seuil, ces mêmes auteurs émettent des réserves vu la faible valeur prédictive positive de ce

seuil. Ils proposent en revanche une valeur cible du taux de fibrinogène à atteindre de 2,87 g/l ou un FIBTEM MCF (amplitude maximale sur le tracé du ROTEM) de 14 mm car ces valeurs sont associées à une valeur prédictive négative de saignement de 100 % [18].

- En obstétrique, la question qui se pose est celle du seuil indispensable pour une hémostasie correcte au cours de l'accouchement. En effet, le taux de fibrinogène augmente au cours de la grossesse pour atteindre des valeurs supra normales lors de l'accouchement, de 4 à 6 g/l comparé à 1,5 à 4 g/l chez la femme non enceinte. Un taux supérieur à 4 g/l est associé à un faible risque de progression vers une hémorragie massive [19]. En revanche, un taux de fibrinogène mesuré en pré-partum n'est pas associé à un risque de saignement [8, 20]. Les taux seuils qui prédisent une progression vers une hémorragie sévère, le besoin transfusionnel et/ou la nécessité d'un acte interventionnel varie en obstétrique entre un taux inférieur à 2 g/l [8, 21] et 3,4 g/l [22]. Ces taux variables reflètent probablement un moment différent quand le diagnostic a été posé et donc des pertes de sang différentes. Mais, la cause induisant une hémorragie du post-partum est également importante. Lors d'une embolie amiotique ou d'un décollement prématuré du placenta normalement inséré, la chute du fibrinogène est beaucoup plus rapide et importante que dans le cas d'une atonie utérine ou d'un trauma de la filière vaginale [23]. Ceci souligne l'importance d'un monitoring du fibrinogène au moment de l'hémorragie dont la nature peut être extrêmement rapide et imprévisible.
- Chez les cirrhotiques candidats à la transplantation hépatique, le taux de fibrinogène est généralement bas à cause d'un défaut de synthèse hépatique auquel s'ajoute un défaut fonctionnel de la protéine dû à une accumulation d'acide sialique [24]. Ce taux continue à chuter au cours de la transplantation et un taux inférieur à 2 g/l est associé à un besoin transfusionnel plus grand au cours de la chirurgie [25].

3. DIAGNOSTIC DE LA COAGULOPATHIE

La formation d'un caillot lors d'une lésion vasculaire dépend non seulement de l'intégrité de l'endothélium, des éléments cellulaires sanguins et des facteurs de la coagulation. Une hémostasie adéquate se définit par la vitesse de formation des premiers filaments de fibrine, leur polymérisation, leur cohésion et par conséquent la solidité du caillot formé avec les plaquettes et les éléments cellulaires qui déterminent sa densité et sa résistance à la lyse. L'identification et la caractérisation précoce d'une coagulopathie sont essentielles au cours des hémorragies. Les tests de laboratoire ne sont pas appropriés en clinique vu le décalage entre l'obtention des résultats et le moment du prélèvement. De plus les tests effectués au laboratoire, tels que le temps de prothrombine (PT) et le temps de céphaline activé (TCA, APTT activated partial thromboplastin time) donne un temps qui correspond à la formation des premiers éléments de fibrine et ne donnent pas de renseignements sur la qualité du caillot. La seule technologie qui permette une évaluation rapide du fibrinogène et de la compétence hémostatique est un thromboélastomètre (ROTEM, TEM international) ou thromboélastogramme (TEG, Haemoscope, Hellige). Des tests comme l'amplitude du FIBTEM mesurée à 5 minutes après le début de l'analyse (A5 FIBTEM) sont corrélés avec une bonne précision aux taux de fibrinogène mesurés par la méthode de Clauss en laboratoire [8, 26].

L'intégration des paramètres thromboélastographiques dans des algorithmes thérapeutiques permet de réduire les besoins transfusionnels, la durée de séjour et pour certaines études, la mortalité. Cela a été démontré en chirurgie cardiaque [8, 27, 28], en traumatologie [8], et en obstétrique [8]. De manière générale, l'instauration d'algorithmes décisionnels a toujours montré un bénéfice pour le devenir des patients [29].

Le choix des seuils et le type de traitement varient selon les études [8], ce qui rend difficile les comparaisons pour le traitement de cette pathologie multifactorielle. Certains proposent une administration prophylactique en fonction d'un seuil pré-interventionnel pour des chirurgies réputées à haut risque hémorragique, d'autres ne l'utilisent que pour traiter une coagulopathie identifiée. Les produits administrés peuvent être soit des PFC, des concentrés de plaquettes, soit des concentrés de facteurs de coagulation donnés en première intention, soit une combinaison des deux.

4. POURQUOI DES CONCENTRÉS EN FIBRINOÈNE

Pour augmenter le taux de fibrinogène, plusieurs produits sont disponibles. Les concentrés de fibrinogène sont proposés depuis plusieurs années mais utilisés plus fréquemment depuis une dizaine d'années. Leur autorisation sur le marché pour une hypofibrinogénémie acquise est variable selon les pays. Ils n'ont pas d'autorisation pour cette indication en Belgique et aux Etats-Unis alors qu'ils l'ont en France et en Autriche, par exemple. Aux Etats-Unis et en Angleterre, les cryoprécipités sont encore utilisés, alors qu'ils ne sont plus disponibles dans la plupart des pays Européens [30]. Plusieurs études ont montré l'inefficacité de la transfusion de plasma à augmenter significativement le taux de fibrinogène [31]. De plus, la transfusion de plasma nécessite l'administration de volumes importants, ce qui n'est pas dénué de risques. Les concentrés de fibrinogène sont avantageux dans la mesure où ils augmentent plus clairement la concentration plasmatique du fibrinogène. Ils sont disponibles rapidement, peuvent être entreposés dans des endroits délocalisés, ne nécessitent pas de comptabilité ABO, ne doivent pas être décongelés et présentent une sécurité plus grande en termes de risques infectieux. Ils ne nécessitent de surcroît que de petits volumes à administrer [31]. Le coût et le remboursement restent une limite à leur utilisation.

5. ADMINISTRATION PROPHYLACTIQUE DE CONCENTRÉS DE FIBRINOÈNE

5.1. EN CHIRURGIE CARDIAQUE

Deux études prospectives randomisées en chirurgie cardiaque ont montré un bénéfice minime sur les pertes de sang sans impact sur les besoins transfusionnels de l'administration préopératoire d'une petite dose (1 à 2 g) de concentrés de fibrinogène [8]. L'indication de l'administration prophylactique se basait sur un fibrinogène préopératoire inférieur à 3,5 ou 3,8 g/l. Jeppson et al. ont confirmé une absence de différence en termes de pertes de sang et de transfusion après administration prophylactique de 2 g de CF sur base d'un taux de fibrinogène préopératoire de 3,8 g/l dans une chirurgie où la prévalence de saignement est faible [32]. Cette étude renforce l'inutilité d'une administration prophylactique en l'absence de saignement pathologique. Le taux seuil d'administration de CF est discutable également [33]. L'association entre une augmentation des pertes sanguines et taux de fibrinogène

préopératoire était observée que pour des taux inférieurs à 2,5 g/l [18]. Sachant qu'une anticoagulation efficace doit être assurée pendant la CEC, une administration de CF après la sortie de CEC semble plus appropriée.

5.2. EN OBSTÉTRIQUE

Wikkelso et al. ont montré dans une étude prospective, randomisée, contrôlée, et double aveugle, que l'administration prophylactique de CF sur base de pertes de sang supérieures à 1,5 l sans mesure du taux de fibrinogène n'était pas associée à une diminution des besoins transfusionnels [34]. On peut déduire de cette étude que l'administration de CF était inappropriée car administrée dans 99 % des cas à des femmes dont les taux de fibrinogène étaient au-delà de 2 g/l [35]. Cette étude montre également la difficulté de monter une étude randomisée, prospective, double-aveugle dans le cadre d'une hémorragie massive et de détecter les patients à risque de saignement inhabituel qui bénéficieraient d'un traitement. Elle démontre aussi qu'une seule action ne pourra pas à elle seule arrêter ou contrôler une situation hémorragique puisque d'autres manœuvres ont été appliquées pour réduire le risque de saignement menant finalement à un nombre de patientes transfusées beaucoup moins important qu'attendu. C'est l'effet Hawthorne.

5.3. EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Une administration prophylactique de CF avant l'induction de l'anesthésie chez les patients ayant un taux préopératoire inférieur à 2,9 g/l dans une étude prospective, randomisée, double-aveugle, multicentrique, n'a pas montré de réduction ni des besoins transfusionnels, ni du nombre de patients transfusés [36].

6. ADMINISTRATION THÉRAPEUTIQUE DE CONCENTRÉS DE FIBRINO-GÈNE

6.1. EN TRAUMATOLOGIE

Une revue systématique des études s'intéressant à l'administration de CF en trauma suggère une réduction possible des besoins transfusionnels [37]. Les indications d'administration de CF étaient sur base d'un taux inférieur à 1,5 à 2 g/l ou un FIBTEM MCF < 7-10 mm. Les doses injectées variaient entre 2 à 6 g de CF en moyenne. Une administration personnalisée sur base du ROTEM de concentrés de fibrinogène mais aussi de PPSB (complexes prothrombinique) comparée à une administration empirique antérieure de plasma et de CGR dans un rapport de 1:1 réduit la transfusion de CGR de manière significative et semble réduire mais de manière non significative la mortalité (8). Toutes ces études sont scientifiquement de moindre qualité et les études randomisées contrôlées sont attendues.

6.2. EN CHIRURGIE CARDIAQUE

Dans une étude randomisée et prospective, Weber et al. évaluent l'administration exclusive de concentrés de fibrinogène et PPSB sur base du ROTEM comparée à une administration de produits sanguins labiles (PSL) sur base de tests de laboratoire, chez des patients après CEC et présentant une coagulopathie [27]. Ils observent une diminution significative de la transfusion de PSL, sans différence d'administration de CF entre les deux groupes. En prime, l'étude a été terminée prématurément à cause d'une réduction significative de la mortalité à six mois dans le groupe recevant des concentrés de facteurs de coagulation. De façon intéressante, le coût global associé à l'approche ROTEM et administration

de facteurs de coagulation était significativement moindre. En chirurgie aortique majeure et après la sortie de la CEC, Raye-Meyer et al. ont investigué des patients présentant une coagulopathie après antagonisation de l'héparine [38]. Dans cette étude randomisée, prospective, double aveugle, les auteurs comparaient l'efficacité de CF avec un placebo sur base du ROTEM. Ils ont montré une réduction significative de la transfusion de PSL et de la proportion de patients transfusés. Dans cette petite étude (60 patients), les auteurs avaient choisi une valeur cible de FIBTEM élevée et avaient administré jusqu'à 8 g (6-9 g) de CF. Dans une autre étude randomisée double aveugle, incluant 116 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque complexe, Ranucci et al. ont montré également une diminution de la proportion de patients transfusés, une réduction de la transfusion de PSL, et une réduction des pertes de sang postopératoires [18]. Dans une étude prospective et randomisée, l'administration de CF comparée à la transfusion de concentrés plaquettaire (aphérèse) chez des patients avec des signes de coagulopathie après chirurgie valvulaire montre une meilleure efficacité des CF [8].

6.3. EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Kirchner et al. ont montré dans une étude rétrospective sur 2 ans que les patients (n = 156 patients) qui ont reçu des concentrés de fibrinogène et/ou PPSB ne présentent pas plus de complications thromboemboliques que ceux qui ont reçu que des PSL (n = 110 patients) [39]. Rouillet et al. montrent qu'en suivant un algorithme basé sur le ROTEM, l'administration de CF est plus importante comparée à un groupe historique sans différence sur les besoins transfusionnels ni les pertes de sang [40].

7. SÉCURITÉ

La question d'un surplus du risque thrombotique reste entière même si des études de pharmacovigilance [8, 41] et des études rétrospectives [42] ont montré l'absence de risque supplémentaire. Des études randomisées ont montré en chirurgie cardiaque [8] et en obstétrique [34] que les taux de fibrinogène n'étaient pas différents au premier jour post-administration dans les deux groupes. Aucun sur-risque thromboembolique n'a été montré jusqu'à présent même si le nombre de patients totalisés n'est toujours pas suffisant pour calculer ce risque de complication.

CONCLUSION

Le fibrinogène joue un rôle central dans la coagulation primaire et plasmatique. Un taux de fibrinogène bas au cours d'une hémorragie est associé à une aggravation des pertes de sang et à un besoin transfusionnel plus important. Cette relation est retrouvée dans de nombreux contextes cliniques d'hémorragie massive. Toutefois, il n'est pas le seul facteur en cause et la mise en place d'algorithmes faisant intervenir une prise en charge multiple a montré son bénéfice sur la survie de ce type de patients. Ces algorithmes sont basés sur un diagnostic rapide du type de coagulopathie et sur des traitements personnalisés orientés en fonction des déficits. Le type de traitement et de produits qui permettra d'améliorer la survie reste encore à déterminer. Certaines études nous incitent à penser que les concentrés de fibrinogène doivent faire partie intégrante de ces traitements. Leur administration ne doit toutefois pas être prophylactique. Elle doit être basée sur une détermination objective d'un déficit en fibrinogène. Les questions sur le seuil

à partir duquel le traitement est nécessaire et la cible à atteindre restent ouvertes. Personnellement, je n'administre des CF qu'en cas d'hémorragie massive après un résultat du ROTEM et après avoir administré des PFC et des concentrés plaquettaires. L'administration prophylactique n'est pas recommandée ni son administration en première intention. Un taux seuil pour l'indication de CF entre 1,5 à 2 g/l peut être proposé par la technique de Clauss (mais on connaît ses limites), ou une amplitude à 5 minutes au FIBTEM entre 6 et 8 mm. La dose initiale devrait être de 25 à 30 mg/kg, à répéter en fonction des résultats cliniques et de mesure. Bien sûr, cela s'inscrit dans une prise en charge globale telle que l'administration d'acide tranexamique dès le début du saignement, en particulier chez le traumatisé. Le maintien dans la norme de la température, du pH, de la calcémie est l'un des objectifs à atteindre. Les produits sanguins labiles lors des hémorragies massives font toujours partie de l'arsenal thérapeutique. Des études randomisées, double aveugle, prospectives sont encore en cours.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llaou J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- [2] Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharoux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, Djoudi R, Dolley P, Dreyfus M, Ducroux-Schouwey C, Dupont C, François A, Gallot D, Haumonté JB, Huissoud C, Kayem G, Keita H, Langer B, Mignon A, Morel O, Parant O, Pelage JP, Phan E, Rossignol M, Tessier V, Mercier FJ, Goffinet F. 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
- [3] Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007;11:R17
- [4] Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, Birjiniuk V, Ouimet H, Pasche B, Nelson MJ, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82:107-17
- [5] Elodi S, Varadi K. Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII complex: probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. *Thromb Res* 1979;15:617-29
- [6] Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010 ;113:1205-19 12
- [7] Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J, Westphalen B, Fries D, Stögbauer R, Van Aken H. Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. *Anesth Analg* 2003;96:929-35
- [8] Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Indications and Risks of Fibrinogen in Surgery and Trauma. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(2):147-54
- [9] Schöchel H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15:R265-8
- [10] Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care* 2015;19:97
- [11] Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:35-42

- [12] Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, Perrier S, Meyer N, Schaeffer M, Bentz J, Announe T, Mommerot A, Collange O, Pottecher J, Cristinar M, Thiranos JC, Gros H, Mertes PM, Billaud P, Mazzucotelli JP. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2014;134:360–368.
- [13] Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. The influence of circulating levels of fibrinogen and perioperative coagulation parameters on predicting postoperative blood loss in cardiac surgery: a prospective observational study. *J Card Surg* 2014;29:189–95
- [14] Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, Pendergrast J, Tait G, Yau TM, Beattie WS. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013;117:14-22.
- [15] Kim NY, Shim JK, Song JW, Kim EK, Kwak YL. Impact of preoperative fibrinogen concentration on postoperative outcome in patients who received dual antiplatelet therapy in proximity to off-pump coronary bypass surgery. *Circ J* 2014;78:1661–6
- [16] Karkouti K, McCluskey SA, Syed S, Pazaratz C, Poonawala H, Crowther MA. The influence of periop coag status on postop bleed loss in complex cardiac surgery: a prospective observational study. *Anesth Analg* 2010;110:1533-40
- [17] Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Preoperative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:427–33
- [18] Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, Colella D, Bianchi P. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg*. 2016 Mar 25
- [19] Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015 ;70(suppl 1):78–86
- [20] Peyvandi F, Biguzzi E, Franchi F, Bucciarelli P, Acaia B, Zaina B, Musallam KM. Elevated prepartum fibrinogen levels are not associated with a reduced risk of post-partum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2012;10:1451-1453
- [21] Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, Nathan-Denizot N, Lefrant JY, Mercier FJ, Samain E, Fargeaudou Y, Barranger E, Laisné MJ, Bréchat PH, Luton D, Ouanounou I, Plaza PA, Broche C, Payen D, Mebazaa A. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe post-partum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1816–25
- [22] Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Collin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of post-partum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012;108:984–9
- [23] Green L, Knight M, Seeney F, Hopkinson C, Collins PW, Collis RE, Simpson NA, Weeks A, Stanworth SJ. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion. *Br J Haematol* 2016;172:616-24.
- [24] Ozier Y, Steib A, Ickx B, Nathan N, Derlon A, Guay J, De Moerloose P. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:208-18
- [25] Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2014;80:568-73
- [26] Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia* 2015 ;70(suppl 1):73–77
- [27] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531–547
- [28] Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, Roy D, Rao V.. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology* 2015;122:560–570
- [29] Ickx B. hémorragie massive : j'ai besoin de la thromboélastographie-métrie. *JEPU* 2015
- [30] Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012; 114: 261–74
- [31] Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, Schöchl H, Schreiber M, Ranucci M. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014;113:585-95

- [32] Jeppsson A, Waldén 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;116:208-14
- [33] Faraoni D, DiNardo JA. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients. More is not always better. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:409-13.
- [34] Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF, Pedersen LM, Troelstrup A, Lauenborg J, Mitchell AU, Fuhrmann L, Svare J, Madsen MG, Bødker B, Møller AM; FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for post-partum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015;114:623-33.
- [35] Ickx BE, Samama CM. Fibrinogen concentrates for post-partum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth* 2015;114:548-50.
- [36] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, Costa M, Reyes R, Torres F. Impact of pre-emptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Am J Transplant.* 2016 Feb 16. doi: 10.1111/ajt.13752.
- [37] Aubron C, Reade MC, Fraser JF, Cooper DJ. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients-a systematic review. *J Crit Care* 2014; 29: 471.e11–e17.
- [38] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sørensen B, Hagl C, Pichlmaier M. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40-50.
- [39] Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, Paul A, Hartmann M, Saner FH, Görlinger K. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion* 2014;54: 2760–2768
- [40] Roullet S, Freyburger G, Cruc M, Quinart A, Stecken L, Audy M, Chiche L, Sztark F. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015;21:169-79.
- [41] Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost* 2015;113:759–771
- [42] Fassl J, Lurati Buse G, Filipovic M, Reuthebuch O, Hampl K, Seeberger MD, Bolliger D. Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114:225–34