

Coagulopathie aiguë traumatique

Delphine Garrigue Huet^{1,2}, Anne Godier^{3,4}, Maximilien Desvages⁵, Sophie Susen^{5,6}

¹ CHU de Lille, Pôle de l'Urgence, F-59000 Lille, France

² CHU de Lille, Pôle d'Anesthésie Réanimation, F-59000 Lille, France

³ Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

⁴ INSERM UMS-1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France

⁵ CHU Lille, Institut d'Hématologie et de Transfusion, F-59000 Lille, France

⁶ Univ.lille, CHU Lille, U1190-EGID, F-59000 Lille, France

Auteur correspondant : Delphine Garrigue Huet (delphine.garrigue@chru-lille.fr)

Delphine Garrigue Huet : LFB, Octapharma, Chugai, Boeh

Conflits d'intérêts

ringer-Ingelheim

Anne Godier : Bayer Healthcare, BMS/Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Adventis, LFB, CSL- Behring et Octapharma.

Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts

- La coagulopathie traumatique (CAT) est précoce, elle augmente les besoins transfusionnels, le risque de syndrome de défaillance multiviscérale et multiplie la mortalité par 4.
- Elle est présente dans 6 à 30 % des traumatismes graves.
- Son déclenchement est principalement lié à l'hypoperfusion tissulaire et à la gravité du traumatisme.
- Son initiation favorise une fibrinolyse et une fibrinogénolyse précoces.
- L'injection précoce d'acide tranexamique diminue la mortalité. Il atténue la fibrinolyse en se liant au plasminogène et en empêchant sa dégradation en plasmine via le tPA.
- En présence d'état de choc, les lésions du glycocalyx endothélial, par traumatisme tissulaire, hypoperfusion, augmentation des catécholamines et inflammation, participent à la CAT.
- L'inhibition plaquettaire favorise la fibrinolyse. Une numération « normale » de plaquettes ne protège pas d'une dysfonction plaquettaire ni d'une coagulopathie.
- La classique triade létale, hypothermie, acidose et hémodilution, favorise la CAT.
- La prise en charge d'une coagulopathie aiguë du traumatisé doit s'inscrire dans le cadre du *Damage Control Resuscitation*, d'un protocole de transfusion massive et d'un réseau de soin.

La coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT), présente dans 6,5 à 30 % des traumatismes graves, s'accompagne d'une augmentation des besoins transfusionnels et de la mortalité [1]. La compréhension de ses mécanismes physiopathologiques permet de sensibiliser le clinicien à l'importance de son diagnostic et d'adapter les thérapeutiques spécifiques rapidement. Outre le fait d'avoir comme objectif prioritaire le contrôle chirurgical ou radiologique de l'origine du saignement, des traitements spécifiques doivent être mis en œuvre pour traiter la CAT. Décrite pour la première fois en 2003 par Brohi et al., la CAT apparaît comme une entité propre, indépendante du remplissage et de l'hémodilution, d'autant plus grave que les lésions traumatiques sont importantes [2]. En effet la CAT apparaît précocement, avant tout geste de réanimation dès la phase pré-hospitalière [3]. Présente chez 25 à 30 % des traumatisés graves, la CAT initialement décrite par un allongement du temps de céphaline activé (TCA) ou du ratio de temps de Quick (rTQ), multiplie par 4 la mortalité [4]. En 2010, la coagulopathie est définie par un ratio de temps de Quick malade/témoin (rTQ) ou un INR supérieurs à 1,2 [5].

Physiopathologie

En cas de lésion vasculaire, la mise en jeu de l'hémostase implique des processus complexes et intriqués où l'équilibre est primordial afin de prévenir les risques hémorragiques ou thrombotiques. Elle se déroule en 3 phases successives : l'hémostase primaire, d'une durée de 3 à 5 min, qui entraîne l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire et dont le but est la formation du clou plaquettaire ; la coagulation ou hémostase secondaire, d'une durée de 5 à 10 min qui entraîne la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble et dont le but est la formation du caillot ; et enfin la fibrinolyse qui entraîne sous l'action de la plasmine la destruction du caillot.

Hémostase primaire

Les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur de Von Willebrand et le fibrinogène sont indispensables.

Hémostase secondaire : initiation, amplification, propagation, inactivation (schéma 1)

Lors d'une lésion vasculaire, la cascade procoagulante se déclenche afin de limiter le saignement. En condition physiologique, les facteurs de coagulation circulent avec les plaquettes non activées. Le traumatisme tissulaire démasque du sous-endothélium le facteur tissulaire (FT) et le collagène, qui se lient alors au facteur VII activé, au facteur V en Willebrand et aux plaquettes. C'est ensuite le facteur X qui est activé en facteur Xa, puis le facteur V en facteur Va et enfin la prothrombine (facteur II) qui génère la thrombine (facteur IIa), permettant la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Par rétrocontrôle positif, la thrombine active le facteur V, le facteur VII et le facteur XI permettant d'augmenter la génération de thrombine (IIa). Cette thrombine générée va, par rétrocontrôle positif et activation plaquettaire, entraîner une boucle d'amplification et permettre la propagation de cette cascade de coagulation, ainsi que la formation d'une grande quantité de thrombine témoin de l'activité procoagulante [6]. Le rTQ explore la classique « voie extrinsèque », voie de la coagulation activée par le facteur tissulaire, qui repose sur un taux de facteur VII suffisant pour activer la voie commune et générer de la thrombine. Le TCA explore la classique « voie intrinsèque » ou voie d'activation contact reposant sur les facteurs XII, XI, IX et VIII. Un déficit acquis en facteurs de la voie commune, V, X ou II peut ainsi entraîner une prolongation des deux tests TCA et rTQ.

Fibrinoformation

Lorsque le seuil de concentration de la thrombine est atteint, cette dernière transforme le fibrinogène soluble en monomère de fibrine. Ces monomères de fibrine se lient entre eux via des liaisons hydrogènes de faible affinité, afin de créer un premier réseau de fibrine soluble (polymère de fibrine), emprisonnant les globules rouges. Un caillot de fibrine instable est alors formé. La stabilisation de celui-ci nécessite le facteur XIII préalablement activé par la thrombine.

Thrombine

La thrombine est fondamentale pour obtenir un processus d'hémostase complet. La thrombine est une enzyme puissante qui a pour substrat le fibrinogène, mais la thrombine peut aussi catalyser sa propre formation, contribuer à l'activation plaquettaire et intervenir dans le système d'inhibition de la coagulation en activant les protéines C et S.

Régulation de la coagulation

Dans le but de limiter la coagulation à la zone lésée, d'éviter l'extension du caillot et de réduire le risque de thrombose veineuse, un processus physiologique complexe se met en place. Il est composé de systèmes de régulation négative contrôlés par les cellules endothéliales : l'antithrombine, la protéine C, la protéine S et l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). Afin d'agir en tant qu'inhibiteur, la PC doit être activée (PCa). L'activation est réalisée par la thrombine, mais uniquement si cette dernière est liée à la thrombomoduline, qui est un récepteur membranaire des cellules endothéliales. En présence de son cofacteur la protéine S, la protéine C activée (PCa) inhibe les (co)facteurs Va et VIIIa [7]. Une diminution de l'activité de l'antithrombine à la phase initiale du traumatisme, participant à la CAT est évoquée [8].

Fibrinogène et fibrinolyse

Le fibrinogène est indispensable à la formation du caillot. Il facilite l'agrégation plaquettaire via le récepteur glycoprotéine IIb/IIIa et forme le réseau de fibrine qui stabilise le caillot. Dans la CAT, la concentration en fibrinogène est précocement abaissée et est un facteur indépendant de transfusion massive et de mortalité [9,10].

Phase profibrinolytique (schéma 1)

Ensuite, un équilibre entre activité procoagulante et profibrinolytique va se créer. La fibrinolyse est un mécanisme physiologique. La lyse du caillot est activée par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase plasminogène activateur (uPA). Activé par la thrombine, le tPA est libéré du sous-endothélium ; il permet la formation de plasmine à partir de plasminogène et active la dégradation du caillot. Sont donc libérés des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D-Dimères, témoins de la lyse. La plasmine est une enzyme très puissante car elle a la capacité de dissoudre le caillot de fibrine, mais elle peut aussi protéolyser le fibrinogène ainsi que d'autres facteurs de la coagulation (facteur V, facteur VIII ou facteur Willebrand).

La fibrinolyse est elle-même limitée par le *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) inhibiteur du tPA, l' α 2-antiplasmine (α 2AP) et l' α 2-macroglobuline (α 2-M) qui sont les inhibiteurs de la plasmine. L' α 2-antiplasmine inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons

covalentes aux sites lysine de la molécule. Elle se lie également au fibrinogène et au facteur XIII. Cette double affinité permet de retarder l'effet du tPA sur le plasminogène. Dans le plasma, la plasmine liée à l' α 2-antiplasmine forme les complexes plasmine antiplasmine (PAP) dont le dosage reflète l'existence d'un processus fibrinolytique évolutif. Un autre inhibiteur de la lyse est le *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). Il est activé par le complexe thrombine/thrombomoduline. Le TAFI régule la fibrinolyse en éliminant les résidus de lysine carboxy-terminale de la fibrine. Ces sites de liaison à la lysine sont exposés pendant la dégradation de la fibrine par la plasmine et sont importants pour la liaison du plasminogène et du tPA. Le mode d'action de TAFI définit cette enzyme comme un modulateur de la fibrinolyse et contraste avec le mécanisme d'inhibition par le PAI-1 et l' α 2AP, qui interagissent directement avec leurs cibles protéases, formant des complexes équimolaires stables [11]. Ces mécanismes complexes physiologiques s'opposent donc pour assurer un équilibre entre un effet procoagulant et un effet profibrinolytique.

Traumatisme, hypoperfusion tissulaire et protéine C

La consommation de facteurs de coagulation liée à l'activation du facteur tissulaire est dépendante de la gravité des lésions (ISS). L'intensité de la libération de facteur tissulaire est proportionnelle à la génération de thrombine. Néanmoins, en l'absence d'état de choc, et quelle que soit la quantité de thrombine générée, les tests d'hémostase ne sont pas altérés [12]. La consommation de facteurs n'est donc pas le seul mécanisme en cause dans la coagulopathie du traumatisé.

L'hypoperfusion tissulaire et l'état de choc sont décrits depuis longtemps comme les facteurs de risque d'évolution défavorable et d'augmentation des besoins transfusionnels lorsqu'ils sont présents à la phase précoce du traumatisme [13]. Les travaux de Frith et al. démontrent, dans une étude rétrospective puis dans une étude expérimentale, que l'apparition de la CAT dépend non seulement de la gravité des lésions mais aussi de la présence d'un état de choc évalué sur le déficit en base. Ce sont préférentiellement les patients qui associent un *injury severity score* (ISS) > 25 et un déficit en base > 6 mmol L⁻¹ qui vont présenter une CAT [5]. Pour Brohi et al., 20 % des patients présentant un déficit en base > 6 mmol L⁻¹ ont un temps de Quick allongé versus 2 % en l'absence d'acidose métabolique [14]. Le rôle de l'acidose est donc incontournable dans l'apparition d'une CAT. Des données concordantes observationnelles et issues de modèles animaux montrent que l'activation de la protéine C

(PC) intervient dans ces mécanismes. En 2012, une étude prospective multicentrique établit une corrélation entre les variations de la protéine C et le pronostic des traumatisés [15]. Plus la PC est diminuée, plus la PC activée (PCa) est élevée, la coagulation perturbée, la mortalité augmentée, le syndrome de défaillance multiviscérale fréquent et les besoins transfusionnels importants. L'hypoperfusion tissulaire entraîne une augmentation de la thrombomoduline soluble et de la protéine C activée [14,16]. La thrombomoduline se lie à la thrombine et entraîne l'activation de la protéine C. La PCa a différents rôles, tout d'abord un effet anticoagulant par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Le deuxième effet de la PCa, profibrinolytique, est considéré par certains comme le mécanisme pathologique responsable du déclenchement de la CAT. La PCa inhibe le PAI-1, inhibiteur puissant du tPA qui peut alors exercer son rôle fibrinolytique. Davenport et al. montrent que malgré une génération de thrombine importante, la concentration en fibrinogène est maintenue lorsque le taux de PCa n'est pas augmenté. Ce n'est que lorsque la PCa est élevée qu'apparaît une augmentation proportionnelle des complexes plasmine antiplasmine et des D-Dimères parallèlement à une diminution de la concentration en fibrinogène (témoins d'une fibrinolyse). L'inhibition du PAI-1 n'apparaît que lorsque la PCa est en forte concentration [17]. Ce travail montre une corrélation entre le taux de PCa et la mortalité, celle-ci atteignant 68 % pour une PCa supérieure à 9 ng/ml versus 2 % si la PCa est normale ($p < 0,001$). De même, le recours à la transfusion massive est plus fréquent pour des concentrations hautes de PCa. Ce rôle central de la PCa, dans la CAT, n'est pas reconnu par tous [18,19]. La coagulopathie aiguë traumatique est assimilée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec phénotype fibrinolytique par libération massive de tPA [20]. Dans une étude prospective sur 57 traumatisés, dont environ 50 % présentent une CIVD, le taux de protéine C activée mesuré est significativement plus bas dans la population avec coagulopathie ($rTQ > 1,2$) et non différent entre les sous-groupes avec ou sans CIVD [21]. Quelle que soit leur cause, la fibrinolyse et la fibrinogénolyse précoces ont un rôle majeur dans la CAT. Six à 24 h après le traumatisme, une transition se fait vers une correction de cet état d'« d'hyperfibrinolyse » ou d'« hypocoagulation », vers un état de « normo » voire d'« hypercoagulation » [8,22].

La PCa a aussi, à faible dose, un rôle cytoprotecteur, médiateur de l'inflammation. A cette concentration, les facteurs Va et VIIIa ne sont pas inhibés et le tPA et D-Dimères sont à des taux normaux [15].

Diagnostic de la fibrinolyse

Le diagnostic d'une fibrinolyse peut être évoqué à partir de différents tests : le temps de lyse des euglobulines, les dosages des biomarqueurs de la lyse (PDF, D-Dimères, PAP...) ou par les tests viscoélastiques (TVE). Les activateurs (tPA, uPA) et inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI-1, TAFI, α 2-antiplasmine...) peuvent aussi être dosés.

Si le temps de lyse des euglobulines peut identifier une hyperfibrinolyse, il n'explore pas le rôle des plaquettes sur la stabilité du caillot, car cet examen est réalisé à partir de plasma et non de sang total. Or, après activation par la thrombine, les plaquettes libèrent la majeure partie du PAI-1 circulant qui bloque le tPA et diminue donc la fibrinolyse [23].

Les biomarqueurs d'une fibrinolyse, notamment les complexes PAP et les D-Dimères, témoignent d'une hyperfibrinolyse en cours, s'ils sont augmentés, ou récente car leur demi-vie est longue : 16 heures pour les D-Dimères et 12 heures pour les PAP [24]. L'inconvénient de la mesure de ces biomarqueurs est qu'elle ne reflète pas l'état fibrinolytique au moment de la prise de sang, et qu'elle ne permet pas l'exploration dynamique de la fibrinolyse. En supplément du dosage des biomarqueurs, réalisé sur du plasma, les TVE (thromboélastographie (TEG) et thromboélastométrie (ROTEM) sur sang total, permettent une approche rapide, dynamique et globale de l'hémostase, dont la fibrinolyse. Ainsi, 3 populations sont distinguées : les « hyper-fibrinolytiques », les « normo-fibrinolytiques ou physiologiques » et les « hypo-fibrinolytiques ou shutdown ». Dans une étude prospective multicentrique sur 2540 traumatisés, le phénotype hyper-fibrinolytique est le plus rare (18 % de la population) et enregistre la mortalité la plus élevée (34 %) ; la population « shutdown » représente 46 % de la population et connaît une mortalité de 22 % supérieure à celle des patients « physiologiques », dont la mortalité est de 14 % [25]. Gall et al., dans le même type d'étude, incluant 914 patients, retrouvent une majorité des patients (63 %) avec un profil « normal » de fibrinolyse et la mortalité la plus faible (7 %), un profil hyper-fibrinolytique rare avec une mortalité élevée (30 %) et enfin 30 % des patients avec un profil « shutdown », dont le taux de mortalité est à 15 % [26]. Ce profil d'hypo-fibrinolyse ou « shutdown », défini au TEG ou au rapid TEG par un taux de lyse à 30 min (LY30) inférieur à respectivement 0,9 % ou 0,5 %, ou au ROTEM par un index de lyse maximum (ML) inférieur à 3 ou 5 %, ou un index de lyse du caillot (CLI) supérieur à 97 %, est associé à une augmentation de la mortalité par rapport au patient présentant une lyse physiologique [26-29]. Pourtant, ces patients au

profil d'« hypo-fibrinolyse » ont paradoxalement une augmentation du risque de saignement [26, 28, 30]. Ce profil « shutdown » associé à une inhibition plaquettaire est fréquent lors des traumatismes crâniens [25].

Différents phénotypes de populations se dégagent avec ce profil « shutdown ». Des discordances entre biomarqueurs et TVE ont été démontrées. Alors que 57 % des patients traumatisés ont une augmentation des PAP, témoins d'une fibrinolyse, le ROTEM n'objective pas de profil hyper-fibrinolytique [31]. De la même façon, dans la cohorte PROPPR, 35 % des patients présentent une activité fibrinolytique basse au TEG, de type « shutdown » (LY30 < 0,9 %), alors que 96 % des patients ont un dosage de PAP augmenté [30]. La question se pose alors de comprendre si ces patients ont une fibrinolyse locale (au niveau de la lésion traumatisée), non détectable en systémique donc non détectable par les TVE, ou si la fibrinolyse initialement déclenchée s'est arrêtée au moment du TVE. Dans la seconde hypothèse, il faut aussi savoir si ce « shutdown » après activation initiale est physiologique (en réponse à une stimulation initiale) ou pathologique et si cet état est variable selon le délai du prélèvement par rapport au traumatisme. En effet, la transition entre une hyperfibrinolyse et une résistance à la fibrinolyse est documentée : plus le délai augmente par rapport au traumatisme, plus le taux d'« hypo-fibrinolyse » est haut. Alors qu'il est de 22 % à la phase initiale du traumatisme, il devient proche des 60 % dans les 12 heures post-traumatiques [26, 32, 33]. Enfin, lorsqu'on mesure avec ce profil « shutdown » la réponse au tPA à la phase précoce du traumatisme, il existe une population avec une résistance au tPA et un taux faible de PAI-1 qui enregistre une mortalité 5 fois supérieure [32]. Ce phénotype est décrit par Moore et al. comme une population hypo-fibrinolytique, laquelle n'est pas capable de déclencher une fibrinolyse adaptée. De même, lorsque ces dosages sont effectués à la phase tardive du traumatisme, là où l'inhibition de la lyse a pris le pas sur l'hyperfibrinolyse, cet état « hypo » devrait se corriger et revenir à la norme, pourtant Moore et al. décrivent un état « shutdown persistant » où une surmortalité tardive apparaît [8,34].

Ainsi, au regard des TVE, différents phénotypes peuvent être isolés, correspondant à des situations physiologiques différentes : les « hyper-fibrinolytiques », les « physiologiques », les « hypo-fibrinolytiques », les « shutdown » et les « shutdown persistants » (schéma 2) [35].

Les Européens, et notamment la *Targeted action for curing trauma-induced coagulopathy (TACTIC) partners*, s'opposent à ces conclusions et au fait que le profil « shutdown » soit un état pathologique [26]. Dans leur étude prospective multicentrique, leur population avec un

profil « hypo-fibrinolytique » représente 30 % des patients inclus. Dans cette population, 46 % ont des D-Dimères hauts et leur mortalité, le recours à la transfusion ainsi qu'une coagulopathie sont statistiquement supérieurs à la sous-population à D-Dimères bas. Dans cette sous-population, la génération de thrombine est élevée, l'activité fibrinolytique est élevée (si on la juge sur le taux de D-Dimères et de PAP), le témoin de l'activation de la lyse est bas (tPA), tout comme les inhibiteurs de la lyse (PAI-1). Gall et al. concluent donc à une « hyperfibrinolyse occultée » par les TVE. Ils appuient leur conclusion sur le fait qu'une fibrinolyse locale médiée par la S100A10, récepteur endothélial du plasminogène et du tPA, est prédominante [26]. En cas d'une lésion cérébrale traumatique, ils constatent que les taux de S100A10 sont étroitement corrélés à la coagulopathie, à la consommation de produits sanguins et à la mortalité. Ce médiateur se lie au tPA et au plasminogène et permet une augmentation de la plasmine. Cette fibrinolyse locale physiologique n'est pas détectable par les TVE.

Ainsi, deux écoles s'opposent, les défenseurs du « shutdown » pathologique, qui alertent sur le risque thromboembolique des traumatisés et le surrisque du traitement systématique par antifibrinolytique. Ils proposent une étude de phase II à base de statine et d'aspirine pour ce sous-phénotype de patient (NCT02901067). De l'autre côté du continent, les opposés au « shutdown » pathologique défendent un état physiologique avec une fibrinolyse occultée par les TVE, et recommandent donc l'utilisation large et systématique d'acide tranexamique. De larges essais randomisés sont nécessaires avant de pouvoir parvenir à cette conclusion [36].

Lésions endothéliales

L'endothélium recouvre la lumière des vaisseaux et assure le maintien de l'homéostasie entre le sang et le système vasculaire. Les cellules endothéliales sont reliées entre-elles par des jonctions serrées et adhérentes et sont recouvertes du glycocalyx. Ce dernier est constitué principalement de protéoglycanes et de glycoprotéines qui jouent notamment un rôle d'héparines endogènes, par la présence de nombreuses chaînes glucidiques chargées négativement. Le Syndecan-1 est l'un des principaux protéoglycanes du glycocalyx. Le glycocalyx forme ainsi une barrière de protection antiadhésive et anticoagulante, par la présence en son sein d'inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse, son action régulatrice sur l'adhésion des plaquettes et des leucocytes, ainsi que son rôle de mécano-senseur permettant de réguler la production de monoxyde d'azote [37].

Lors d'un traumatisme associé à un état de choc, plusieurs facteurs spécifiques du traumatisme peuvent induire une activation systémique et des lésions endothéliales : le traumatisme tissulaire, l'inflammation, l'hypoperfusion, ou encore l'augmentation des catécholamines [38]. Cette endothéliopathie du traumatisé sévère se caractérise notamment par la dégradation du glycocalyx, qui se manifeste par une augmentation précoce du Syndecan-1 soluble [39, 40]. La perte du glycocalyx entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et favorise l'adhésion des leucocytes. La dégradation du glycocalyx entraîne une libération importante d'héparanes sulfates et de chondroïtines sulfates, des analogues de l'héparine. Une équipe danoise rapporte des signes d'auto-héparinisation à haut degré chez les patients ayant subi un traumatisme grave et une concentration en Syndecan-1 4 fois supérieure aux patients ne présentant pas de signe d'auto-héparinisation [41]. La perte de l'intégrité endothéliale se manifeste également par des dommages sur les cellules endothéliales, avec notamment la libération de thrombomoduline soluble qui favorise la coagulopathie par l'activation disséminée de la protéine C, inhibant le Va, VIIa et l'inhibiteur du tPA, le PAI-1. L'activation endothéliale conduit à la sécrétion de tPA, favorisant l'hyperfibrinolyse, et à la dégranulation des corps de Weibel-Palade, entraînant ainsi une augmentation de l'Angiopoïtine 2 (Ang-2). Cette libération d'Ang-2 conduit à une augmentation du ratio Ang-2 (antagoniste du récepteur Tie-2) sur Angiopoïtine-1 (agoniste du récepteur Tie-2) et contribue à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à l'inflammation [42]. Les cellules endothéliales et les cellules tissulaires endommagées lors d'un traumatisme libèrent des signaux de danger : des *damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs)*, comme les complexes ADN-histones, qui sont capables de déclencher une inflammation « stérile ». Une étude sur des enfants traumatisés montre une corrélation entre la libération des complexes ADN-histones, la gravité des lésions (score ISS), le déficit en bases, la présence d'une coagulopathie (ratio TQ > 1,2), la dysfonction plaquettaire, l'augmentation du Syndecan-1 soluble, et la mortalité ; à noter que la mortalité est également corrélée à la quantité de Syndecan-1 soluble [43]. Dans un modèle *in vitro*, l'injection précoce d'acide tranexamique pourrait être protecteur des lésions endothéliales par son action anti-inflammatoire [44]. La transfusion de plasma frais congelé et de plasma lyophilisé permet de restaurer le glycocalyx [45, 46]. L'activation immunitaire engendrée par le traumatisme, dont les *DAMPs* sont l'un des marqueurs, est probablement un axe de recherche majeur pour comprendre et guider les thérapeutiques de la coagulopathie [8, 47].

Dysfonctions plaquettaires

Les plaquettes ont un rôle essentiel dans l'hémostase. Les plaquettes semblent contribuer davantage à la force du caillot que le fibrinogène lors d'un traumatisme [48]. La numération plaquettaire à l'admission d'un traumatisé est inversement corrélée à la mortalité précoce et aux besoins transfusionnels [49]. Le développement des tests d'agrégation plaquettaire en biologie délocalisée et de la thromboélastographie a permis de récentes avancées. L'analyse de 101 patients traumatisés montre ainsi une dysfonction plaquettaire à l'admission pour 45 % d'entre eux, corrélée à la mortalité et à la présence d'un état de choc [50]. Wohlauer et al. ont également observé en thromboélastographie (*TEG platelet mapping*) que 86 % des traumatisés présentaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire en réponse à l'adénosine diphosphate (ADP) contre 4,2 % des volontaires sains. Ils ont décrit ce phénomène comme « syndrome des plaquettes épuisées » après hyperactivation par l'ADP par lésion des cellules endothéliales [51]. Des travaux *ex vivo* suggèrent que des plaquettes lysées ont un rôle protecteur de la fibrinolyse par médiation des interactions entre le tPA et la plasmine [52]. Vulliamy et al. ont inclus 161 patients traumatisés graves nécessitant la transfusion de plus de 4 CGR. Ils concluent que la transfusion de plaquettes diminue la fibrinolyse en augmentant la concentration de PAI-1 qui inactive le tPA, donc la fibrinolyse, mais en revanche ne restaure pas l'agrégation plaquettaire [53]. En effet, les plaquettes contiennent du PAI-1 et de l' α 2-antiplasmine, qui inhibent l'action du tPA. Une étude complémentaire sur des traumatisés renforce cette hypothèse où, à l'inverse, les plaquettes « inhibées » ne peuvent plus jouer ce rôle protecteur de la fibrinolyse et montre une corrélation par thromboélastographie entre inhibition plaquettaire (non réponse à l'ADP) et hypersensibilité au tPA [54]. L'inhibition plaquettaire favorise la fibrinolyse. Deux types d'inhibition plaquettaire sont observés : une incapacité des plaquettes à adhérer au collagène par dysfonction de la glycoprotéine VI et une impossibilité à s'agréger après fixation au collagène par probable non réponse à l'ADP [55]. L'hypothèse d'un médiateur circulant capable d'inhiber les plaquettes transfusées est confirmée sur un modèle *ex vivo*. Un médiateur circulant, prélevé dans du sang de traumatisé, capable d'inhiber les plaquettes d'un donneur sain, est isolé [56]. Une étude animale suggère que ce médiateur pourrait être le récepteur à l'ADP P2Y₁₂ [57].

Ces avancées dans la physiopathologie de la CAT auront probablement un impact sur les méthodes diagnostiques à appliquer et la réponse thérapeutique à apporter, mais permettent de penser dès aujourd'hui qu'une numération plaquettaire « normale » ne protège pas d'une dysfonction plaquettaire et d'une coagulopathie.

Hypocalcémie

Le calcium est le coenzyme de la plupart des facteurs de la coagulation. Le dosage du calcium ionisé est maintenant pratiqué en routine et permet l'identification d'une hypocalcémie. Un calcium ionisé inférieur à 1 mmol/L est un facteur indépendant de transfusion massive et de mortalité [58]. Son étiologie est mixte, l'hypocalcémie résulte à la fois de l'hémodilution liée au remplissage, de la transfusion et de l'apport de son chélateur, le citrate, ainsi que de sa fixation sur certains colloïdes et sur les lactates plasmatiques libérés par l'état de choc.

Hypothermie, acidose et hémodilution : la classique triade létale.

Dans une analyse post-hoc de l'étude PROMMT, une acidose (Base Déficit < -6), un remplissage préhospitalier supérieur à 1000 (450-2000) ml, et une température inférieure à $35,8 \pm 1,2$ °C, sont des facteurs de risques indépendants de la présence d'une coagulopathie ($rTQ > 1,2$) [59]. *Ex vivo*, l'hémodilution par des cristalloïdes diminue l'adhésion plaquettaire au collagène, du fait de l'absence de margination des plaquettes par les érythrocytes [55].

L'hypothermie interagit avec les plaquettes à la fois par séquestration, par altération des glycoprotéines membranaires et sur la synthèse de l'acide arachidonique. Elle favorise la dysfonction plaquettaire, réduit les réactions enzymatiques de la coagulation pour des températures inférieures à 33 °C et entraîne une dysfonction endothéliale [60]. La température est inversement corrélée à la génération de thrombine [61]. Les conséquences de l'hypothermie sur l'hémostase sont souvent sous-estimées, car les tests au laboratoire ou par biologie délocalisée sont réalisés à 37 °C. Le fait de ne pas mesurer la température des patients au déchocage et/ou au bloc opératoire augmente la mortalité hospitalière, respectivement (OR 2,86, IC95 % : 1,64-4,99) et (OR 4,66, IC95 % : 2,50-8,69) [62].

L'acidose, dans les modèles expérimentaux, est associée à une augmentation de la dégradation du fibrinogène et altère la phase de propagation de la génération de thrombine [63]. La correction par l'apport de bicarbonate ne permet pas la correction de ces troubles de l'hémostase et n'est pas recommandée [64].

Ainsi, la CAT est reconnue comme un trouble endogène précoce provoqué par l'association d'un traumatisme et d'un état de choc. La première avancée a été la reconnaissance de l'activation de la fibrinolyse, qui majore le saignement et la morbi-mortalité. Les travaux

actuels nous montrent l'importance des perturbations de la coagulation majorées par l'inhibition plaquettaire et les lésions endothéliales, de l'inflammation et de l'immunité innée, avec les interactions complexes de ces processus. La réanimation rapide et ciblée doit permettre de dépasser un seuil biologique ou physiologique d'un dysfonctionnement irréversible de l'inflammation ou de la coagulation. Le débat actuel est lancé par l'utilisation des TVE à savoir si les états d'« hypofibrinolyse » observés à court, moyen ou long termes par rapport au traumatisme sont physiologiques (réaction adaptative normale à un excès de stimulation de la fibrinolyse ou fibrinolyse locale non détectable) ou pathologiques « shutdown ». Dans ce débat, les conséquences thérapeutiques sont importantes.

Stratégies thérapeutiques de la CAT

Diagnostic

La rapidité d'installation de la CAT impose une rapidité de prise en charge. Les facteurs de risque de transfusion massive (TM) doivent être recherchés et connus des équipes soignantes. A partir de l'étude PROMMT, cinq facteurs de risque de TM ont été identifiés [65]. Les deux plus importants sont un INR > 1,5 (OR 5,8 IC95 % 4,0-8,2 ; p < 0,0001) et un déficit de base ≥ 6 (OR 4,5 IC95 % 3,0-6,9 ; p < 0,0001). De nombreux scores de TM ont été décrits. Néanmoins le *shock index* est largement proposé comme indicateur facile et rapide et peut aisément être utilisé en préhospitalier [66-68]. Le *shock index*, décrit dans une étude rétrospective sur 8111 patients traumatisés, se définit par le rapport entre la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Un rapport $\geq 0,9$ est prédictif d'une transfusion massive (RR 1,61 IC 95 % 1,13-8,2 ; p < 0,0001). Récemment, le score *red Flag* a été décrit pour déclencher, dès le préhospitalier, une alerte de risque de transfusion massive [69].

Acide tranexamique

Dans l'essai CRASH-2, 20 211 patients traumatisés à risque hémorragique ont été randomisés pour recevoir un placebo ou un antifibrinolytique, l'acide tranexamique. L'acide tranexamique diminue la mortalité quelle que soit sa cause (RR 0,91 IC95 % 0,85-0,97) avec

un bénéfice supplémentaire pour la mortalité par choc hémorragique (RR 0,85 IC95 % 0,76-0,96) et lorsqu'il est injecté dans les trois premières heures [70-72]. Depuis, l'administration systématique d'acide tranexamique est recommandée pour les patients traumatisés avec une hémorragie active ou à risque hémorragique [67, 73, 74]. Les effets de l'acide tranexamique sont d'autant plus importants que l'injection est précoce, avec une perte de bénéfice de 10 % à chaque délai supplémentaire de 15 minutes [75]. Plusieurs études montrent un bénéfice lorsque l'injection est faite en préhospitalier [76,77]. L'effet paradoxal avec une surmortalité, lorsque l'injection est réalisée au-delà de la 3^e heure, pourrait être expliqué par le mode d'action de l'acide tranexamique sur les activateurs du plasminogène [71]. Alors qu'il se fixe sur le plasminogène et empêche sa dégradation en plasmine par le tPA, il accélère l'activation médiée par l'urokinase plasminogène activateur (uPA) [78]. Dans un modèle animal de traumatisme crânien isolé, le pic de tPA apparaît dans les trois premières heures, tandis que celui de l'uPA à la huitième heure lorsque le taux de tPA a diminué [79]. Ce modèle pourrait expliquer les résultats de l'étude CRASH-2, mais doit être confirmé chez l'Homme.

Moore et al. suggèrent que l'acide tranexamique pourrait faire perdurer l'état de « shutdown » pour les patients ayant une réponse physiologique et donc majorer le risque de mortalité [32]. Cependant dans sa population « shutdown » le devenir des patients n'est pas aggravé par les antifibrinolytiques. Même si la polémique du « shutdown » permet de discuter des antifibrinolytiques, une injection chez l'adulte la plus précoce possible d'1 g d'acide tranexamique reste recommandée, avec un niveau de preuve élevé pour tout traumatisé présentant un saignement ou un risque hémorragique [67].

Damage control resuscitation

Le *Damage control resuscitation* comprend le *Damage control surgery* (laparotomie écourtée), la correction de l'hypothermie, la prévention de l'hémodilution, l'hypotension permissive, la transfusion précoce avec ratio plasma : plaquettes : CGR supérieur à 1:1:2, l'administration d'acide tranexamique et la correction de la coagulopathie. Chaque étape de la réanimation doit être prise en compte dans une démarche globale, afin de contrôler le saignement, rétablir l'homéostasie et restaurer une perfusion tissulaire. Le respect de toutes les phases de prise en charge du préhospitalier à la réanimation est indispensable à la survie des patients [80].

Transfusion en Concentrés de globules rouges (CGR)

Les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) visent à maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 7 g/dl en l'absence de traumatisme crânien et de mauvaise tolérance clinique [81]. Les recommandations européennes proposent un taux d'hémoglobine cible entre 7 et 9 gr/dl [67]. En cas de transfusion massive, la disponibilité des CGR prime sur la compatibilité dans les systèmes de groupes sanguins hors système ABO. En l'absence de toute donnée d'immuno-hématologie, les CGR délivrés seront O RH : 1 KEL : -1 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. Chez la femme dont le groupe Rhésus est connu et est RH : 1, si son phénotype RH4 est négatif ou inconnu, il n'est pas recommandé de transfuser des CGR RH : -1 de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice. Les techniques de récupération de sang (*Cell saver*) peuvent être utilisées [82].

Transfusion en Plasma

Les différents plasmas disponibles en France sont : le PFC traité par solvant-détergent (PFC-SD), le PFC traité par amotosalen (PFC-IA), le PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se) et le plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA (PLYO) [83]. Les plasmas apportent l'ensemble des protéines plasmatiques, en particulier les facteurs de la coagulation et les fractions du complément en quantité physiologique. Les PFC sont conservés à -25 °C, ils nécessitent un délai de décongélation et doivent être transfusés dans les 6 heures. En février 2018, un texte de loi (JORF 0060 du 13 mars 2018) permet la décongélation et la conservation entre 2 et 6 °C de PFC avec un délai maximum avant transfusion de 24 h. Cependant, la disponibilité en France de plasma AB est faible et peu de centres ont un recrutement suffisant pour les stocker et les utiliser sans gaspillage. Ainsi, la décongélation des PFC est souvent déclenchée après bilan SAMU dans le cadre de protocoles de transfusion massive, validés avec les différents acteurs hospitaliers.

Le CTSA (Centre de Transfusion Sanguine de l'Armée) a mis au point un plasma cryodesséché sécurisé déleucocyté (PLYO) de caractère innovant car viro-atténué, universel pour le groupage sanguin, bien toléré et efficace du fait du poolage de plusieurs plasmas unitaires, avec risque de TRALI atténué par rapport au plasma unitaire du fait de la dilution. Sa reconstitution est obtenue en moins de 6 minutes par addition de 200 ml d'eau pour préparation injectable. Il permet une transfusion précoce en plasma, une correction rapide et prolongée de la concentration de fibrinogène [84, 85].

Un PFC-SD « médicament » est disponible en France via la pharmacie (OCTAPLASLG[®]), il peut être décongelé et stocké entre 1 et 6 °C pendant une durée maximum de 5 jours (texte HAS commission de la transparence). Il nécessite une compatibilité ABO. Lors des 5 jours de conservation, la génération de thrombine décroît *in vitro* [86].

Lorsqu'une indication à transfuser du plasma thérapeutique est posée dans un contexte homologue, aucun argument ni aucune étude ne démontre la supériorité d'une préparation plutôt qu'une autre en termes d'efficacité [83,87]. La transfusion de plasma au cours de la transfusion massive permet l'apport de facteurs de coagulation nécessaires pour générer de la thrombine et maintenir un potentiel endogène de thrombine suffisant à la phase initiale du traumatisme [17, 88]. Elle permet aussi la restauration du glycocalyx [45,89].

Concentrés plaquettaires (CP)

En cas d'hémorragie massive, la posologie souhaitée est de 0,5 à 0,7 x 10¹¹ plaquettes par 10 kg de poids. Les recommandations européennes proposent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 × 10⁹/l et supérieur à 100 × 10⁹/l en cas de traumatisme crânien associé et de saignement incontrôlé [67]. Dans de nombreux petits hôpitaux, ainsi que dans des contextes militaires, la capacité à fournir des CP est difficile, principalement en raison de leur courte durée de conservation (entre 5 et 7 jours) à température ambiante et de leur exigence de stockage spécifique, à savoir l'agitation. Des techniques de cryoconservation et de stockage au froid sont proposées comme méthodes potentielles pour prolonger la durée de vie des CP, en réduisant le métabolisme des plaquettes et la prolifération bactérienne. La cryoconservation implique la mise en suspension de plaquettes dans du diméthylsulfoxyde, suivie d'un stockage congelé à moins 80 °C, suivie d'une décongélation et d'une remise en suspension dans du plasma ou du sérum physiologique [90]. Ce mode de préparation coûteux et long est peut être un frein à son utilisation large ; néanmoins, les premières études *in vitro* et essais cliniques évoquent une efficacité hémostatique supérieure sans majoration du risque thrombotique [91, 92]. Les PC stockés à froid (2 à 6 °C) sont une alternative aux CP cryoconservés et sont plus faciles à préparer et à stocker. Ces CP stockés à froid ont des risques de contamination bactérienne réduits et une efficacité hémostatique supérieure par rapport aux CP conservés à température ambiante [93, 94]. Cependant, ces CP conservés à froid ont une durée de vie moyenne de 1 à 3 jours dans la circulation (contre 3 à 9 jours pour les CP conservés à température ambiante) [95]. En 2015, la *Food and Drug Administration*

(FDA) a approuvé ces CP stockés à froid pour la réanimation des patients en choc hémorragique du fait de leur disponibilité rapide et de leur efficacité.

Ratio CGR/plaquettes/PFC

A ce jour, les bénéfices de la transfusion de plaquettes demeurent incertains. Certaines études en faveur de hauts ratios CP/CGR ont des biais de survie importants [96], alors que les études observationnelles avec moins de biais évaluant l'effet des CP ne montrent pas de bénéfice en termes de mortalité [97, 98]. Dans l'essai PROPPR, le bénéfice entre les hauts ratios en PFC ou en CP sur la mortalité par exsanguination ne peut être distingué [99]. L'inhibition plaquettaire objectivée par les TVE ne semble pas être prédictive d'une transfusion plaquettaire [100]. Malgré cela, une seule étude sur 35 traumatisés montre un bénéfice en termes de survie à guider la transfusion plaquettaire en fonction du taux d'inhibition plaquettaire au TEG [101]. Aujourd'hui, il est recommandé d'administrer les plaquettes rapidement, dès le 4^{ème} CGR, ou au minimum, lors du second pack transfusionnel [67, 102].

Pour confirmer le bénéfice de hauts ratios PFC : CGR, Holcomb et al. conduisent l'essai randomisé PROPPR incluant 680 traumatisés, à risque de transfusion massive, nécessitant au moins 1 CGR dans la première heure de prise en charge hospitalière [99]. Dans cet essai, la stratégie thérapeutique d'un ratio 1 : 1 : 1 est comparée à un ratio 1 : 1 : 2 (PFC : Plaquette : CGR) en termes de mortalité à H24 et J30. Dès l'inclusion, les patients recevaient soit 6 CGR, 6 PFC et 6 concentrés plaquettaires dans le groupe 1 : 1 : 1, soit dans le groupe 1 : 1 : 2, 6 CGR et 3 PFC et au second pack transfusionnel, 6 CGR, 3 PFC et 6 concentrés plaquettaires. Il n'est pas montré de différence significative en termes de mortalité entre les groupes avec respectivement pour le groupe 1 : 1 : 1 vs 1 : 1 : 2 une mortalité à H24 de 12,7 % vs. 17 % ($p = 0,12$) et à J30 de 22,4 % vs. 26,1 % ($p = 0,26$). En revanche, la mortalité par exsanguination est inférieure dans le groupe 1 : 1 : 1 (OR -5,6, IC95 % -10,4,-0,5, $p = 0,03$). Ainsi, des ratios minimum de 1 : 2 voire 1 : 1 sont alors proposés pour la transfusion massive [67 Spahn, 74 NICE]. Devant le probable bénéfice à la transfusion précoce de PFC, deux études prospectives sur la transfusion préhospitalière sont publiées. L'étude COMBAT, monocentrique, compare la transfusion de 2 PFC à un remplissage par sérum salé pour 144 traumatisés [103]. L'étude est négative et ne rapporte pas de bénéfice sur la mortalité à J28 ; cependant, les délais préhospitaliers sont extrêmement courts et seule la moitié des patients nécessite une transfusion intra-hospitalière. La seconde étude (PAMPer'S), randomisée,

multicentrique, compare la transfusion préhospitalière de 2 PFC à un remplissage par cristalloïde [104]. Sur 501 patients inclus, la mortalité dans le groupe PFC est plus faible (23,3 % vs. 33,0 % $p = 0,03$). Le bénéfice en termes de survie s'exprime sur la mortalité précoce (3^e heure) et tardive (J30). Dans le groupe PFC, le rTQ est plus bas que dans le groupe cristalloïde 1,2 [1,1-1,4] vs. 1,3 [1,1-1,6] $p < 0,001$. Il n'y a pas de différence de consommation de produits sanguins labiles. Avec ces résultats, le bénéfice des plasma lyophilisés (PLYO) apparaît évident en termes d'utilisation (pas de décongélation, ni de comptabilisation ABO), et d'efficacité (pas de diminution des capacités hémostatiques). Le PLYO peut devenir un traitement de choix dans la phase initiale de traitement d'une hémorragie massive [105, 106]. Une étude préhospitalière française (PREHO-PLYO) multicentrique est en cours ainsi qu'en Angleterre RePHILL (NCT02736812).

La réanimation hémostatique proposée actuellement « unique pour tous », « sous-traite » probablement certains et « sur-traite » certainement d'autres patients. Une seule étude randomisée comparant la réanimation hémostatique guidée par la biologie « classique » et par les TVE rapporte un gain en termes de survie avec une diminution de la mortalité à J 28 (36,4 % vs 19,6 % $p = 0,049$) [107]. Une large étude multicentrique européenne en cours évalue l'intérêt de guider la thérapeutique sur les TVE (iTACTIC) [108].

Concentrés de fibrinogène

Précurseur de la fibrine et médiateur important de l'agrégation plaquettaire, le fibrinogène, clivé par la thrombine, forme un réseau de brins de fibrine polymérisés insolubles qui agissent comme un « maillage » pour favoriser la formation d'un caillot stable. En cas d'hémorragie, le fibrinogène est le premier facteur de coagulation à diminuer en deçà des doses physiologiques [109]. Le cryoprécipité (fibrinogène, du facteur VIII, du facteur XIII et du facteur de von Willebrand) et le concentré de fibrinogène sont administrés en cas d'hémorragie majeure pour corriger l'hypofibrinogénémie ; le choix du composant dépend du pays. Leur disponibilité rapide permet une correction précoce du déficit en fibrinogène souvent insuffisante avec les PFC [110, 111]. Trois études randomisées comparant le bénéfice de l'apport de fibrinogène vs. placebo sont publiées [112-114]. Ces trois études objectivent une augmentation supérieure et durable des concentrations en fibrinogène durant le choc hémorragique dans le groupe fibrinogène. Elles ne retrouvent pas d'augmentation de complications thromboemboliques ni surtout de bénéfice sur la mortalité. Aucun essai randomisé n'a fait la preuve de son efficacité chez le traumatisé sévère. Deux études

multicentriques sont en cours, CRYOSTAT-2 (cryoprécipité vs. placebo) et concentrés de fibrinogène vs. cryoprécipités *Fibrinogen Early In Severe Trauma study* (FEISTY) [115, 116]. Aujourd'hui, malgré l'absence de bénéfice établi, les concentrés de fibrinogène sont utilisés pour corriger une hypofibrinogénémie objectivée par les TVE ou pour maintenir une concentration en fibrinogène supérieure à 1,5 g/l par méthode de Clauss [67].

Concentrés de complexe prothrombinique (CCP)

Les CCP (Kanokad[®], Octaplex[®], Beriplex[®], Confidex[®]) contiennent 4 facteurs : II, VII, IX et X et des concentrations variables en protéines C et S, en antithrombine III et en héparine. Ils sont recommandés pour la réversion en urgence des antivitamines K. Dans le cadre de la traumatologie, ils ne sont pas recommandés, même si la correction de l'INR est plus rapide avec les CCP 4 facteurs [117]. Quelques équipes utilisent les CCP dans la phase initiale de la prise en charge d'un choc hémorragique. Leur disponibilité rapide en fait un argument de choix. Néanmoins, ils ont fait l'objet de très peu de publications et aucun essai randomisé n'a établi leur efficacité. Une seule étude, prospective monocentrique, compare sur 100 patients l'efficacité du PFC versus CCP à réduire les défaillances multiviscérales chez des traumatisés graves présentant une coagulopathie au ROTEM [118]. L'étude est négative sur le critère de jugement principal et ne montre pas de supériorité des CCP sur les PFC à réduire les défaillances multiviscérales. Elle suggère néanmoins que l'administration de concentrés de facteurs de la coagulation à la phase précoce de la prise en charge des traumatisés présentant une coagulopathie à l'arrivée pourrait permettre de réduire le risque de transfusion massive. Deux études rétrospectives rapportent l'intérêt de l'association des CCP aux PFC sur la correction plus rapide de l'INR et une épargne sanguine [119, 120]. Néanmoins, les compositions différentes en facteurs pro et anticoagulants des CCP impliquent un risque thrombotique et une action sur la génération de thrombine variable [121]. Une étude randomisée multicentrique en double aveugle mesurant l'impact de l'administration précoce de CCP chez les patients présentant une hémorragie post-traumatique grave est en cours (PROCOAG, 2016-004247-37). Aujourd'hui, il est proposé d'utiliser les CCP lors du choc hémorragique traumatique guidé par les TVE ; en revanche, ils n'ont pas leur place lors d'un saignement périopératoire [67,122].

Calcium

Une concentration basse en calcium ionisé est associée à une augmentation de la mortalité [58]. Le citrate, chélateur du calcium contenu dans les PFC, nécessite l'administration de

chlorure de calcium en association [67]. L'injection de chlorure de calcium est préférée au gluconate de calcium car il est trois fois plus concentré en calcium.

Facteur XIII

Activé par la thrombine, le facteur XIII est responsable de la stabilité du caillot de fibrine. Il est impliqué dans les systèmes hémostatiques et fibrinolytiques. Dans des modèles *ex vivo*, il inhibe la fibrinolyse via la voie du tPA [123]. Utilisé par certaines équipes à la phase aiguë du choc hémorragique, son rôle et son bénéfice propre ne sont pas démontrés [118]. Il n'est pas recommandé d'apporter du facteur XIII, sans déficit objectivé, lors de la prise en charge d'un choc hémorragique [67].

Facteur VIIa recombinant (rFVIIa)

Le rFVIIa est indiqué hors AMM lorsqu'un état réfractaire à une chirurgie ou à une radio-embolisation couplée à une réanimation bien conduite apparaît [67]. Il doit être administré selon un protocole de transfusion massive pour optimiser son effet procoagulant. Ses effets indésirables thrombotiques et son efficacité thérapeutique discutée limitent son indication [124, 125].

Sang total

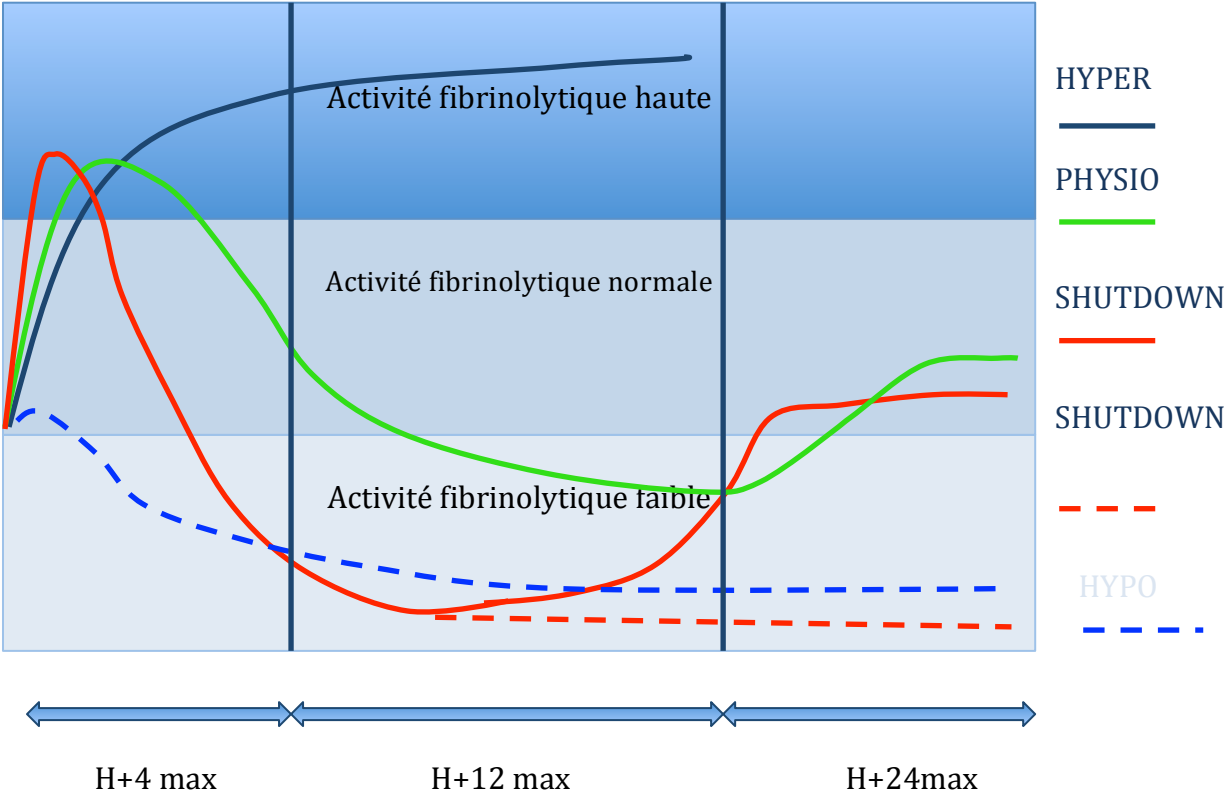
Certains cliniciens préconisent l'utilisation de sang total, car il fournit un produit équilibré et rend au patient « ce qui a été perdu ». Une étude randomisée sur 107 patients transfusés, soit par du sang total appauvri en plaquettes ou par des composants sanguins standards, est publiée [126]. Le critère d'évaluation principal, le volume de transfusion sur 24 h, n'était pas différent d'un bras à l'autre, bien que l'analyse des sous-groupes ait montré une réduction significative des besoins en transfusion chez les patients sans lésion cérébrale traumatique. Le sang total nécessite des tests de compatibilité ABO. Il existe différentes formes de sang total : le sang total frais (*fresh whole blood* FWB), sang non déleucocyté, utilisé uniquement sur les champs de bataille, et dont les tests pour les risques de transmission d'infection sont faits ultérieurement à la transfusion. Il doit être transfusé dans les 8 heures après avoir été collecté, ou peut être conservé maximum 24 h à 4 °C. Le sang total stocké à froid (*cold stored whole blood* CWB), autorisé par la FDA, est quant à lui déleucocyté, il peut être stocké pendant 21 jours à 4 °C mais dès le 14^e jour ses capacités hémostatiques, notamment les fonctions plaquettaires, sont altérées [127]. L'étude d'un sang total, déleucocyté à partir de donneurs O positif à faible titre anti A et anti B, dispensant la compatibilité ABO, a récemment débuté.

Dans une population de 172 patients transfusés (70 patients de groupe O et 102 non O), aucune hémolyse ni effet secondaire ne sont notés [128]. Celui-ci pourrait être utilisé en préhospitalier ; il se conserve 21 jours à 4 °C et paraît conserver ses fonctions hémostatiques. Enfin, le sang total frais stocké à froid (*cold fresh whole blood* CFWB), doit être utilisé dans les 48 heures suivant la collecte.

Conclusion

Les stratégies de transfusion actuelles, précoces et à ratios élevés, se sont concentrées sur « le remplacement de ce qui est perdu », ce qui peut être considéré comme une vision simpliste. Des améliorations significatives de la survie ont cependant été associées à cette approche. Des progrès sur le stockage et donc la délivrance rapide des produits sanguins sont faits. De nombreuses études randomisées en cours vont permettre de confirmer nos pratiques actuelles. Néanmoins, la recherche basée sur la compréhension de la physiologie et physiopathologie post-traumatiques : les travaux menés sur la protéine C, la dysfonction endothéliale ou plaquettaire, les DAMS, l'hyper-fibrinolyse et le développement de méthodes diagnostiques rapides permettront probablement le développement de thérapeutiques plus ciblées. Actuellement, la prise en charge d'une coagulopathie aiguë du traumatisé doit s'inscrire dans le cadre du *Damage control resuscitation*, de protocoles de transfusion massive et d'un réseau de soin.

Schéma 2 : Différents profils thromboélastographiques fibrinolytiques.



Bibliographie

1. Bakaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K et the TACTIC/ INTRN collaborators. Data-driven development of ROTEM and TEG algorithms for the management of trauma haemorrhage. A prospective observational multicentre study. *Ann Surg* 2018, [e-pub, ahead of print]
2. Brohi K, Singh J, Heron M and Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003, 54 : 1127-1130.
3. Floccard B, Rugeri L, Faure A et al. Early coagulopathy in trauma patient : an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012, 43 (1) :26-32.
4. MacLeod JB, Lynn M, Mc Kenney MG et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003, 55(1) :39-44.
5. Frith D, Goslings JC, Gaarder C et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010, 8(9) :1919-25.
6. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001, 85: 958–65.
7. Madurska MJ, Sachse KA, Jansen JO, Rasmussen TE Morrison JJ. Fibrinolysis in trauma : a review. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018,44 :35-44.
8. Matsumoto H, Takeba J, Umakoshi K et al. Decrease antithrombin activity in the early phase of trauma is strongly associated with extravascular leakage, but not with antithrombin consumption : a prospective observational study. *Thromb J* 2018 ;16 :17-28.
9. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM et al. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012, 114: 261–74.
10. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012, 10: 1342–51.
11. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR et al. TAFIa, PAI-1 and α 2-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost* 2007,5 :812-7.
12. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma : mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007,13 :680-685.
13. Davis JW, Parks SN, Kaups KL et al. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996, 41 :769-774.
14. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy : initiated by hypoperfusion : modulated through the protein C pathway ? *Ann Surg* 2007,245 :812-818.
15. Cohen MJ, Call M, Nelson M et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012 ;255(2):379-85.
16. Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathy : from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. *J Trauma* 2001, 70(5) : 47-9.
17. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology* 2017,126 :115-27.

18. Gando S, Mayumi T and Ukai T. Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock : a systemic review. *Thromb J* 2018 ;16 :13
19. Meledeo MA, Herzig MC, Bynum JA et al. Acute traumatic coagulopathy : the elephant in a room of blind scientists. *J Trauma Acute Care Surg* 2017 ; 82(66) :33-40
20. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care* 2015 ;19 :72-83.
21. Jesmin S, Gando S, Wada T et al. Activated protein C does not increase in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation : comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. *J Intensive Care* 2016 ; 4 :1-3
22. Sumislawski JJ, Kornblith LZ, Conroy AS et al. Dynamic coagulability after injury : is delaying venous thromboembolism chemoprophylaxis worth the wait ? *J Trauma Acute Care Surg* 2018 ; 85 :907-14
23. Huebner BR, Moore EE, Moore HB et al. Thrombin provokes degranulation of platelet α -granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Shock* 2018 ; 50(6) :671-6.
24. Rühl H, Berens C, Winterhagen A et al. Label-free kinetic studies of hemostasis-related biomarkers including D-Dimer using autologous serum transfusion. *PloS One* 2015,e0145012.
25. Moore HB, Moore EE, Liras IN et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016;222(4):347-55.
26. Gall LS, Vulliamy P, Gillespie S et al. The S100A10 pathway mediates an occult hyperfibrinolytic subtype in trauma patients. *Ann Surg* 2019, 269(6) :1184-91.
27. Leeper CM, Neal MD, McKenna C et al. Abnormalities in fibrinolysis at the time of admission are associated with DVT, mortality and disability in a pediatric trauma population. *J Trauma Acute Care Surg* 2017 ; 82 :27-34
28. Gomez-Builes JC, Acuna SA, Nascimento B et al. Harmful or physiologic : diagnosing fibrinolysis shutdown in a trauma cohort with rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2018;127:840-9
29. Stettler GR, Moore EE, Moore HB et al. Redefining postinjury fibrinolysis phenotype using two viscoelastic assays. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ; 86(4) : 679-85
30. Cardenas JC, Wade CE, Cotton BA et al. TEG lysis shutdown represents coagulopathy in bleeding trauma patients : Analysis of the PROPPR cohort. *Shock* 2019 ;51(3) :273-83
31. Raza I, Davenport R, Rourke C et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation of trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11(2) :307-14
32. Moore HB, Moore EE, Huebner BR et al. Fibrinolysis shutdown is associated with a fivefold increase in mortality in trauma patients lacking hypersensitivity to plasminogen activator. *J Trauma Acute Care Surg* 2017 ; 83(6) :1014-22

33. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis and fibrinolysis shutdown : the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014 ; 77 :811-7
34. Roberts DJ, Kalkwarf KJ, Moore HB et al. Time course and outcomes associated with transient versus persistent fibrinolytic phenotypes after injury : A nested, prospective, multicenter cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ;86(2) :206-13
35. Moore HB, Moore EE, Neal MD et al. Fibrinolysis shutdown in trauma : historical review and clinical implications. *Anesth Analg* 2019 ; Epub ahead of print
36. Roberts I. Fibrinolytic shutdown: fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. *Transfusion* 2016,56:115-8.
37. Barelli S, Alberio L. The Role of Plasma Transfusion in Massive Bleeding: Protecting the Endothelial Glycocalyx? *Front Med (Lausanne)* 2018;5:91.
38. Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock* 2014 ;41(1):21–5.
39. Haywood-Watson RJ1, Holcomb JB, Gonzalez EA et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One* 2011,6(8):e23530.
40. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. *J Am Coll Surg* 2017;225(3):419–27
41. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012,73(1):60-6.
42. Richter RP, Russell RT, Hu PJ, Uhlich RM, Swain TA, Kerby JD, et al. Plasma Angiotensin-2/-1 Ratio is Elevated and Angiotensin-2 Levels Correlate with Plasma Syndecan-1 Following Pediatric Trauma. *Shock* 2018; Epub ahead of print
43. Russell RT, Christiaans SC, Nice T et al. Histone-complexed DNA fragments levels are associated with coagulopathy, endothelial cell damage, and increased mortality after severe pediatric trauma. *Shock* 2018 ;49(1) :44-52
44. Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Early tranexamic acid administration ameliorates the endotheliopathy of trauma and shock in an in vitro model. *J Trauma Acute Care Surg* 2017, 82(6):1080-6.
45. Kozar RA, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:583-6.
46. Pati S, Matijevic N, Doursout MF et al. Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependant and diminish between days 0 and 5 after thaw. *J Trauma* 2010;69(1):55-63.

47. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy : the past, present and futur. *J Thromb Haemost* 2019 ;17:852-62.
48. Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ et al. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014, 76: 255–63.
49. Brown LM, Call MS, Knudson M et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011, 71(2):337–42.
50. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012, 73: 13–9.
51. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012, 214: 739–46.
52. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E et al. Hemolysis exacerbates hyperfibrinolysis, whereas plateletolysis shuts down fibrinolysis: evolving concepts of the spectrum of fibrinolysis in response to severe injury. *Shock* 2015, 43:39–46.
53. Vulliamy P, Gillespie S, Gall LS et al. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage.. *J Trauma Acute Care Surg* 2017, 83(3): 388-97
54. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Viscoelastic measurements of platelet function, not fibrinogen function, predicts sensitivity to tissue type plasminogen activator in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2015, 13: 1878–87.
55. Li R, Elmongy H, Sims C et al. Ex vivo recapitulation of trauma-induced coagulopathy and assessment of trauma patient platelet function under flow using microfluid technology. *J Trauma Acute Care Surg* 2016, 80(3) :440-9.
56. Verni CC, Davilla A, Balian S et al. Platelet dysfunction during trauma involves diverse signaling pathways and an inhibitory activity in patient-derived plasma. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ;86(2) :250-9.
57. Martin GE, Pugh AM, Moran R et al. Microvesicles generated following traumatic brain injury induce platelet dysfunction via adenosine diphosphate receptor. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ;86(4) :592-600.
58. Magnotti LJ1, Bradburn EH, Webb DL et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2011, 70(2):391-5.
59. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013, 75: 40–7.
60. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004, 56 :1221-8.

61. Mitrophanov AY, Rosendaal FR, Reifman J. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation : the contributions of hypothermia to coagulopathy. *Anesth Analg* 2013,117:565-74.
62. Alam A, Olarte R, Callum J et al. Hypothermia indices among severely injured trauma patients undergoing urgent surgery : a single-centred retrospective quality review and analysis. *Injury* 2018; 49(1):117-23.
63. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis : mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009,67 :202-8.
64. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE et al. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine ? *J Trauma* 2006, 61:99-106.
65. Calcutt RA, Cotton BA, Muskat P et al. Defining when to initiate massive transfusion : a validation study for individual massive transfusion triggers in PROMMT patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013,74 :59-65.
66. Tonglet ML. Early prediction of ongoing hemorrhage in severe trauma : presentation of the existing scoring systems. *Arch Trauma Res* 2016, 5(4) :1-5.
67. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : fifth edition. *Crit Care* 2019 ;23 :98.
68. Zhu CS, Cobb D, Jonas RB et al. Shock index and pulse pressure as triggers for massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ; 87(1) :159-64.
69. Hamada SR, Rosa A, Gauss T et al. Development and validation of a pre-hospital "Red Flag" alert for activation of intra-hospital haemorrhage control response in blunt trauma. *Crit Care* 2018 ;22(1) :113
70. Shakur H, Roberts I et al. CRASH-2 trial collaborators. 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.
71. Roberts I, Shakur H et al. CRASH-2 collaborators. 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.
72. Khan M, Jehan F, Bulger EM et al. Severely injured trauma patients with admission hyperfibrinolysis : Is there a rôle of tranexamic acid ? Finding from the PROPPR trial. *J trauma Acute Care Surg* 2018 ; 85(5) :851-7.
73. Ker K, Roberts I, Shakur H et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database syst Rev* 2015,5(5) :CD004896.
74. National institute for health and care excellence (NICE). Major trauma : assessment and initial management. 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng39. Accès le 5 juillet 2019.
75. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage : a met-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet* 2018 ; 391(10116) : 125-32

76. Stein P, Studt JD, Albrecht R et al. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients. *Anesth Analg* 2018 ;126(2):522-9.
77. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. *Am J Emerg Med* 2019 ;30. Epub ahead of print
78. Chang R, Cardenas JC, Wade CE et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* 2016,128(8) :1043-9.
79. Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood* 2015,125(16):2558-67.
80. Godier A, Bacus M, Kipnis E et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *Br J Anaesth* 2016, 117(5):592-600.
81. Haute Autorité de Santé. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02. Accès le 5 juillet 2019.
82. Li J, Sun SL, Tian JH, Yang K, Liu R, Li J. Cell salvage in emergency trauma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 23;1:CD007379.
83. Haute Autorité de Santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits et indications. Actualisation 2012. www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201206/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf. Accès le 5 juillet 2019.
84. Nguyen C, Bordes J, Cungi PJ et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg* 2018 ;84(5) :780-5.
85. Garrigue D, Godier A, Glacet A 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* 2018 ;16(3) :481-9.
86. Heger A, Neisser-Svae A, Trawnicek L, Triulzi D. Thrombin generation potential and clot-forming capacity of thawed fresh-frozen plasma, plasma frozen within 24 h and solvent/detergent-treated plasma (octaplasLG), during 5-day storage at 1–6°C. *Vox Sang* 2018 ;23 [Epub ahead of print]
87. Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C et al. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1 :1 :1 ratio of packed red blood cell, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anesthesia* 2015,70 :528-36.
88. Cardenas JC, Rahbar E, Pommerening MJ et al. Measuring thrombin generation as a tool for predicting haemostatic potential and transfusion requirements following trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2014 ; 7 :839–45.
89. Watson JJ, Pati S and Schreiber MA. Plasma transfusion: history, current realities, and novel improvements. *Shock* 2016 ; 46 : 468–79.
90. Marks D. Cryopreserved platelets : are we there yet ?*Transfusion* 2018 ; 58 :2092-4.

91. Raynel S, Padula MP, Marks DC, Johnson L. Cryopreservation alters the membrane and cytoskeletal protein profile of platelet microparticles. *Transfusion* 2015 ; 55, 2422–32.
92. Noorman F, van Dongen TT, Plat MJ et al. Transfusion: -80°C frozen blood products are safe and effective in military casualty care. *PloS One* 2016 ;12
93. Nair PM, Pidcoke HF, Cap AP, Ramasubramanian AK. Effect of cold storage on shear induced platelet aggregation and clot strength. *J Trauma Acute Care Sug* 2014 ;77 : 88–93.
94. Pidcoke HF, Spinella PC, Ramasubramanian AK et al. Refrigerated platelets for the treatment of acute bleeding: a review of the literature and re-examination of current standards. *Shock* 2014, ;41 : 51–3.
95. Reddoch KM, Pidcoke HF, Montgomery RK et al. Hemostatic function of apheresis platelets stored at 4°C and 22°C. *Shock* 2014 ; 41 : 54–S61.
96. Hallet J, Lauzier F, Mailloux O et al. The use of higher platelet: RBC transfusion ratio in the acute phase of trauma resuscitation: a systematic review. *Critical Care Medicine* 2013 ; 41 : 2800–11.
97. del Junco DJ, Holcomb JB, Fox EE et the PROMMTT Study Group. Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013 ; 75 :24–30.
98. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008 ; 64 : 1177–82.
99. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al, for the PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015,313(5):471–82.
100. Stettler GR, Moore EE, Moore HB et al. Platelet adenosine diphosphate receptor inhibition provides no advantage in predicting need for platelet transfusion or massive transfusion. *Surgey* 2017 ;162(6) :1286-94.
101. Furay E, Daley M, Teixeira PG et al. Goal-directed platelet transfusion correct platelet dysfunction and may improve survival in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2018 ;85(5) :881-7.
102. Haute autorité de sante (HAS). Transfusion de plaquettes : produits, indications. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201511/recommandations_transfusion_de_plaquettes.pdf. Accès 5 juillet 2019.
103. Moore HB, Moore EE, Chapman membrane plasmique et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *Lancet* 2018 ;392(10144) :283-91.
104. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018 ;379(4) :315-26.
105. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion* 2016,56:S128-39.

106. Bordes J, Joubert C, Esnault P et al. Coagulopathy and transfusion requirements in war related penetrating traumatic brain injury. A single centre study in a French role 3 medical treatment facility in Afghanistan. *Injury* 2017,48(5):1047-53.
107. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 2016 ;263(6) :1051-9.
108. **Baksaas-Aasen K**, Gall L, Eaglestone S et al. iTACTIC- implementing treatment algorithms for the correction of trauma-induced coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *Trials* 2017 ; 18(1) :486
109. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM et al. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995, 81(2) :360-5.
110. Collins PW, Solomon C, Sutor K et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014; 113: 585–95.
111. Khan S, Davenport R, Raza I et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 2015;41: 239–47.
112. Curry N, Rourke C, Davenport R et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *BJA* 2015, ;115 :76–83.
113. Curry N, Foley C, Wong H et al. Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT-1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *CritCare* 2018 ; 18 : 164.
114. Nascimento B, Callum J, Tien H et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. *BJA* 2016 ; 117 : 775–82.
115. Marsden M, Bengler J, Brohi K et al. Coagulopathy, cryoprecipitate and CRYOSTAT- 2: realising the potential of a nation wide trauma system for a national clinical trial. *BJA* 2019 ; 122(2) :164-9.
116. Winearls J, Wullschlegler M, Wake E et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017,26;18:241-52.
117. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019 ;9 : [Epub ahead of print]
118. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M 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):258-71.
119. Joseph B, Aziz H, Pandit V et al. Prothrombin complex concentrate versus fresh-frozen plasma for reversal of coagulopathy of trauma: is there a difference? *World J Surg* 2014,38(8):1875-81.

120. Jehan F, Aziz H, O'Keeffe T et al. The role of four factor prothrombin complex concentrate in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2018 ; 85(1) : 18-24
121. Schochl H, Voelckel W, Maegele M et al. Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 2014, 18: R147.
122. Godier A, Greinacher A, Faraoni D et al. 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
123. Dirkmann D1, Görlinger K, Gisbertz C et al. Factor XIII and tranexamic acid but not recombinant factor VIIa attenuate tissue plasminogen activator-induced hyperfibrinolysis in human whole blood. *Anesth Analg* 2012,114(6):1182-8.
124. Dutton RP, Parr M, Tortella BJ et al CONTROL Study Group. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. *J Trauma* 2011,71(1):12-9.
125. Cannon JW, Khan MA, Raja AS et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017, 82(3):605-17.
126. Cotton BA, Podbielski J, Camp E et al. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. *Ann Surg* 2013;258:527–32.
127. Cap AP, Beckett A, Benov A et al. Whole blood transfusion. *Military Medicine* 2018;183 : 44–51.
128. Seheult JN, Bahr M, Anto Veine et al. Safety profile of uncrossmatched, cold-stored, low-iter, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion* 2018 ; 58 : 2280– 8.