Congrès Sfar
Journée Urgences vitales
© 2017 Sfar, Paris

Quoi de neuf dans la coagulopathie traumatique ?

Delphine Garrigue Huet[1,2], Anne Godier[3,4], 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] Fondation Adolphe de Rothschild, Service d'Anesthésie Réanimation, Paris, France
[4] INSERM UMS-1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité
[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)

POINTS ESSENTIELS

- La coagulopathie traumatique (CAT) est rare, précoce, elle augmente les besoins transfusionnels, les syndromes de défaillance multiviscérale et multiplie la mortalité par 4.
- Son déclenchement est principalement lié à l'hypoperfusion tissulaire et non à la consommation de facteurs de coagulation.
- Son initiation se fait via la protéine C qui activée, favorise une fibrinolyse et une fibrinogénolyse.
- L'injection précoce d'acide tranéxamique diminue la mortalité. Il atténue la fibrinolyse en se liant au plasminogène et en empêchant sa dégradation en plasmine via le tPA.
- Les lésions du glycocalix endothélial, par traumatisme tissulaire, hypoperfusion, augmentation des catécholamines et inflammation, en présence d'état de choc participe à la CAT.
- L'inhibition plaquettaire favorise la fibrinolyse. Une numération « normale » de plaquette ne protège pas d'une dysfonction plaquettaire et 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*, de protocole de transfusion massive et d'un réseau de soin.

INTRODUCTION

La coagulopathie aiguë du traumatisé (CAT) est une complication rare du traumatisme sévère, mais s'accompagne d'une augmentation de la mortalité. La compréhension de ses mécanismes physiopathologiques permet de sensibiliser le clinicien à l'importance de la déceler 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.[1], la CAT apparaît comme une entité propre, indépendante du remplissage et de l'hémodilution, d'autant plus grave que les lésions traumatiques sont importantes. En effet la CAT apparaît précocement, avant tout geste de réanimation dès la phase préhospitalière [2]. 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 [3]. En 2010 la coagulopathie est définie par un ratio de temps de Quick

malade/témoin (rTQ ou INR[1]) supérieur à 1,2 [4]. L'apparition d'une CAT augmente les besoins transfusionnels et la mortalité.

PHYSIOPATHOLOGIE

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 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). Ainsi, il existe une initiation de l'hémostase au niveau des fibroblastes, puis par relargage le facteur tissulaire interagit avec les facteurs de coagulation et entraine la production d'une petite quantité de thrombine. Cette thrombine générée va par rétrocontrôle positif et activation plaquettaire entrainer une boucle d'amplification et permettre la propagation de cette cascade de coagulation et la formation d'une grande quantité de thrombine témoin de l'activité procoagulante [5]. Le rTQ explore la classique « voie intrinsèque », voie de la coagulation activée par les 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 extrinsèque » 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 entrainer une prolongation des deux tests TCA et rTQ.

Phase profibrinolytique (schéma 1)

Secondairement un équilibre entre activité procoagulante et profibrinolytique va se créer. La lyse du caillot est activée par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase plasminogène activateur (uPA). Le tPA est libéré du sous-endothélium, il permet la formation de plasmine à partir de plasminogène et active la dégradation du caillot. Localement l'antithrombine agit aussi en limitant l'extension du caillot. Sont donc libérés des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des DDimères, témoins de la lyse. La fibrinolyse est elle même limitée par le *plasminogène activator inhibitor-1* (PAI-1) et l'α2-antiplasmine (α2AP) qui sont les inhibiteurs du tPA et de la plasmine. L'α2-antiplasmine est synthétisée par le foie, elle 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 adsorbé et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma. En revanche l'α2-antiplasmine ne peut exercer son action une fois la plasmine adsorbée sur la fibrine, puisque les sites lysine de cette dernière sont déjà occupés par la liaison à la fibrine. Dans le plasma, la plasmine liée à l'α2-antiplasmine forme les complexes plasmine anti-plasmine (PAP) dont le dosage reflète l'existence d'un processus fibrinolytique évolutif. L'α2-antiplasmine représente donc l'inhibiteur principal qui évite l'extension du phénomène fibrinolytique à distance du caillot. Le troisième 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'α2AP, qui interagissent directement avec leurs cibles protéases, formant des complexes équimolaires stables [6]. Ces mécanismes complexes physiologiques s'opposent donc pour assurer un équilibre entre un effet procoagulant et un effet profibrinolytique.

En parallèle de cette fibrinolyse, coexiste un effet anticoagulant par l'antithrombine et la thrombomoduline se lie à la thrombine et l'inhibent, ainsi ces complexes switchent le rôle de la thrombine en anticoagulant.

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, les tests d'hémostase ne sont pas altérés quelque soit la quantité de thrombine générée [7]. La consommation de facteur 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 [8]. Dans leurs travaux Frith et al démontrent dans une étude rétrospective puis dans une étude expérimentale que la CAT est dépendante 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 [4]. 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 [9]. 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 [10]. 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 entraine une augmentation de la thrombomoduline soluble et de la proteine C activée [9,11]. La thrombomoduline se lie à la thrombine et entraine l'activation de la protéine C. La PCa a différents rôles, tout d'abord un effet anticoagulant par protéolyse des facteur Va et VIIIa. Dans une étude de 300 patients traumatisés Davenport et al confirment les théories précédentes, mais démontrent que l'inhibition des facteurs V et VIIIa bien que proportionnelle à l'augmentation de la PCa n'a que peu d'influence sur le potentiel endogène de thrombine. Même si l'augmentation de la PCa est associée à une diminution de 50 % de l'activité du V, l'activité des facteurs non influencés par la PCa, II, VII, IX et X, est maintenue à plus de 80% et la génération de thrombine est deux fois supérieure pour les patients présentant une CAT [12]. L'effet anticoagulant de la PCa n'est donc pas le mécanisme principal de la CAT. Le deuxième effet de la PCa, profibrinolytique, est probablement prépondérant et explique en grande partie la coagulopathie du traumatisé. La PCa inhibe le PAI-1, inhibiteur puissant du tPA qui peut alors exercer son rôle fibrinolytique. Le mode d'inhibition du PAI-1 est discuté, il est décrit dans la littérature une consommation du PAI-1 par protéolyse par la PCa. Plus récemment l'hypothèse d'une inactivation par liaison avec le tPA est décrite. Lors de la CAT, on observe un rapport inversé entre sa forme active (libre) et inactive (liée en complexe PAI-1/tPA). En cas de fibrinolyse les dosages de PAI-1 ne sont que peu modifiés, seul le PAI-1 sous forme libre diminue. Le tPA est par contre augmenté et entraine une inactivation du PAI-1 en se liant avec lui par liaison covalente [13]. Davenport et al montre 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'apparait une augmentation proportionnelle des complexes plasmine anti-plasmine 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 [12]. Ce travail montre une corrélation entre le taux de PCa et la mortalité avec une mortalité de 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. L'activation de la protéine C est donc à l'origine d'une fibrinolyse et d'une fibrinogénolyse prépondérantes à l'inhibition de la cascade de coagulation et joue un rôle prédominant dans l'apparition de la coagulopathie du traumatisé.

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 [14]. Une concentration basse en fibrinogène à l'admission est un facteur indépendant de mortalité et de transfusion massive [15]. L'hyperfibrinolyse est étroitement liée à la mortalité du choc hémorragique alors qu'elle est peu liée à la gravité des lésions (ISS). Dans un modèle animal Moore et al démontre que des lésions tissulaires isolées inhibent la fibrinolyse tandis qu'un état de choc active la fibrinolyse par médiation du tPA [16]. Dans l'essai CRASH-2, 20000 patients traumatisés à risque hémorragique ont été randomisés pour recevoir un placebo ou de l'acide tranéxamique, un inhibiteur compétitif qui se lie au plasminogène sur le site lysine et inhibe l'activation du tPA, exerçant ainsi un effet antifibrinolytique. L'acide tranexamique diminue la mortalité quelque soit sa cause (RR 0,91 IC 95% 0,85-0,97) avec un bénéfice supplémentaire pour la mortalité par choc hémorragique (RR 0,85 IC 95% 0,76-0,96) [17]. De nombreuses recommandations sont alors faites en faveur de l'administration systématique d'acide tranéxamique pour les patients traumatisés avec une hémorragie active ou à risque hémorragique [18-20]. Dans une analyse post-hoc de CRASH-2, un bénéfice supplémentaire est retrouvé sur la mortalité par hémorragie lorsque l'acide tranéxamique est injecté dans les trois premières heures alors qu'ensuite, le risque de décès par exsanguination augmente [21]. Cet effet paradoxal peut être expliqué par le mode d'action de l'acide tranéxamique sur les activateurs du plasminogène. 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) [22]. 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 (hijazi Blood 2015) [23]. Ce modèle peut expliquer les résultats de l'étude CRASH-2, mais doit être confirmé chez l'Homme. Une controverse est lancée par l'équipe de Moore et al sur des traumatisés qui ont une fibrinolyse inférieure au seuil physiologique par thromboélastographie (LY30). Ils distinguent 3 populations les » hyperfibrinolytiques », les « physiologiques » et les « *shutdown* » dans une étude prospective multicentrique sur 2540 traumatisés. Le phénotype hyperfibrinolytique est le plus rare (18 % de la population) et a la mortalité la plus élevée (34%), la population« *shutdown* » représente 46 % de la population et a une mortalité de 22% supérieure à celle des patients « physiologique » dont la une mortalité est de 14 % [24]. Les patients hyperfibrinolytiques décèdent plus de choc hémorragique tandis que les patients « *shutdown* » meurent plus de syndrome de défaillance multiviscérale mais ont une mortalité par exsanguination non négligeable de 15 %. Un débat s'installe sur l'acide tranexamique « pour tous » ou simplement en cas de diagnostic biologique de fibrinolyse [25,26]. Cependant la corrélation entre résultats thromboélastographiques et tests conventionnels du laboratoire est discutée et l'administration empirique, systématique et précoce d'acide tranéxamique reste donc recommandée.

Lésions endothéliales

Le glycocalix endothélial peut être lésé par plusieurs facteurs liés spécifiquement au traumatisme, en présence d'état de choc : le traumatisme tissulaire, l'hypoperfusion, l'augmentation des catécholamines et l'inflammation. Une équipe danoise décrit des phénomènes d'anticoagulation endogène liés à la lésion du glycocalix. Le glycocalix est une barrière de protection de la surface endothéliale. L'altération de cette barrière entraine une augmentation de la perméabilité vasculaire et favorise l'adhésion cellulaire des polynucléaires. Il est constitué de glycoprotéines et de protéoglycanes qui jouent un rôle d'héparines endogènes. Elles accélèrent l'antagonisation de la thrombine par l'antithrombine en agissant comme cofacteur. Le Syndecan-1 est un biomarqueur de l'altération du glycocalix et est augmenté précocement en cas de choc chez les patients traumatisés [27,28]. Dans un modèle *in vitro*, l'injection précoce d'acide tranexamique pourrait être protecteur des lésions endothéliales par son action anti-inflammatoire [29]. Lors d'un traumatisme, les cellules endommagées libèrent des signaux de danger : *des damage-associated*

molecular pattern molecules (DAMPs) qui vont déclencher une inflammation « stérile ». Une étude sur des enfants traumatisés montre une corrélation entre la libération de DAMPs, l'augmentation de Syndecan-1, la gravité des lésions (ISS), l'apparition d'une coagulopathie, l'inhibition plaquettaire et la mortalité [30]. Le rôle physiologique et physiopathologique du glycocalix, sa participation à une anticoagulation type *heparine-like,* à l'inflammation et son rôle dans la coagulopathie du traumatisé sont des voies de recherche dont découleront peut-être des propositions thérapeutiques .

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 [31]. La numération plaquettaire à l'admission d'un traumatisé est inversement corrélée à la mortalité précoce et aux besoins transfusionnels [32]. 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 [33]. 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 [34]. 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 [35]. En effet les plaquettes, contiennent du PAI-1 et de l'α2-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 [36]. 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 poursuivre une agrégation après fixation au collagène par probable non-réponse à l'ADP [37].
Ces récentes avancées dans la physiopathologie de la coagulopathie du traumatisé 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 « normale » de plaquette ne protège pas d'une dysfonction plaquettaire et d'une coagulopathie.

Hypocalcémie

Le calcium est le coenzyme de la plupart des facteurs impliqués dans la coagulation. L'identification d'une hypocalcémie par le dosage du calcium ionisé est maintenant pratiquée en routine. Sur 591 traumatisés, un calcium ionisé inférieur à 1 mmol/L est un facteur indépendant de transfusion massive [38]. 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 pré hospitalier supérieur à 1000 (450-2000) ml, une température inférieure à 35,8 ± 1,2 °C sont des facteurs de risques indépendants de la présence d'une coagulopathie (rTQ >1,2) (Cohen J trauma acute cate surg 2013) [39]. *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 [37]. Le premier facteur de coagulation à diminuer dans les modèles d'hémodilution est le fibrinogène [40]. Même si ce mécanisme

est minime dans la physiopathologie de la coagulopathie, il est à prendre en compte dans nos thérapeutiques à appliquer.
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 entraine une dysfonction endothéliale [41]. La température est inversement corrélée à la génération de thrombine [42]. Les conséquences de l'hypothermie sur la coagulation sont souvent sous-estimées car les tests en laboratoire ou par biologie délocalisée sont réalisés à 37°C.
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 [43]. La correction par l'apport de bicarbonate ne permet pas la correction de ces troubles de l'hémostase et n'est pas recommandée [44].
Un modèle expérimental avec du sang de donneur sain, hémodilué à 40% par une solution saline, dans lequel est ajouté, du tPA pour engendrer une fibrinolyse, de l'acide lactique pour obtenir un pH =7,0 à 7,1, puis refroidi à 31°C est testé par thrombolélastométrie (ROTEM). Sur la voie de l'EXTEM, les différents paramètres sont analysés. Seule l'hémodilution entraine une variation du ExCT. L'hémodilution diminue l'angle α d'autant plus qu'une hypothermie est présente. C'est l'hémodilution qui altère le plus l'ExA10 par rapport à la fibrinolyse et l'hypothermie. Il est montré une altération de l'ExA10 d'autant plus importante que ces facteurs aggravants sont tous présents mis à part l'acidose qui n'a pas d'influence sur ce paramètre. On note une synergie entre hypothermie et fibrinolyse. Le ExMCF est diminué par l'hémodilution et une synergie apparaît entre l'hypothermie et la fibrinolyse, la fibrinolyse n'altérant ce paramètre que si une hypothermie est présente. L'acidose ne modifie pas le MCF. Sur les paramètres de lyse, l'acidose n'a pas d'influence et l'hypothermie semble minimiser l'impact de la fibrinolyse sur le LY 30. L'agrégation plaquettaire est altérée par l'hémodilution et l'acidose, non influencée par la fibrinolyse et non testée en hypothermie dans ce travail [45]. Cette étude expérimentale confirme une synergie de ces paramètres et impose de les prendre en compte dans nos thérapeutiques.

Différents phénotypes de la CAT

Sur une analyse rétrospective d'une cohorte prospective de 1262 patients traumatisés, Christie et al font l'hypothèse qu'il existe différents phénotypes de coagulopathie. Ils différencient 3 groupes de patients traumatisés, ceux qui ont un allongement isolé du rTQ (≥1,4) ou un allongement isolé du TCA (≥ 35 s) et ceux qui ont allongement des deux tests. Quatorze pourcent (181 patients) de la population totale présentent une coagulopathie et ont des besoins transfusionnels plus importants, une mortalité augmentée et plus de syndrome de défaillance multiviscérale par rapport aux patients sans coagulopathie. La mortalité respective pour le groupe anomalie des deux tests, le groupe allongement isolé du TCA et le groupe allongement isolé du rTQ est de 71%, 60 %, 41 %, (p=0,04). L'activité du facteur VII est plus diminuée dans le groupe avec anomalie du rTQ, tandis que celle du facteur VIII est diminuée dans le groupe avec allongement du TCA. L'activité du facteur V est diminuée dans tous les groupes, mais la plus faible en cas d'anomalie des deux tests faisant suggérer un mécanisme d'addition pathologiques des deux voies de l'hémostase. Ces résultats suggèrent qu'en fonction de la coagulopathie altérant plutôt la voie d'activation par le facteur tissulaire (groupe rTQ) ou la voie d'activation par contact (groupe TCA) ou les deux, un traitement ciblé peut être proposé [46].
L'essai randomisé PROPPR inclus 680 traumatisés, à risque de transfusion massive, nécessitant au moins 1 CGR dans la première heure de prise en charge hospitalière [47]. Dans cet essai la stratégie thérapeutique d'un ratio 1 :1 :1 est comparée à un ratio 1 :1 :2 (PFC :Plaquette :CGR) en terme 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 6 CGR et 3 PFC et au second pack transfusionnel, 6 CGR, 3 PFC et 6 concentrés plaquettaires dans le groupe 1 :1 :2. Il n'est pas montré de différence significative en terme 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). Cet essai rapporte des résultats négatifs

d'une prise en charge standardisée sur une large population de traumatisés sévères présentant un syndrome hémorragique. La réanimation hémostatique proposée actuellement « unique pour tous », « sous-traite » probablement certains et « sur-traite » certainement d'autres patients. A l'ère de l'avènement de la médecine personnalisée, il est maintenant essentiel d'envisager chaque patient comme possédant des états physiopathologiques dynamiques individuels qui doivent être ciblés individuellement avec des thérapies spécifiques. Savage et al. [48] ont, sur une cohorte prospective de 550 patients traumatisés, ayant bénéficié d'au moins un concentré globulaire durant les 24 premières heures, distingué 4 groupes de patients par modélisation informatique en fonction des besoins transfusionnels en volume et horaire. Le profil de CAT par thrombolélastographie (TEG) et biologie standard (rTQ, TCA et TP) est étudié pour chaque groupe et comparé ensuite. Les groupes constitués sont : groupe 1 : hémorragie de faible volume ; groupe 2 : hémorragie tardive ; groupe 3 : hémorragie massive ; et groupe 4: hémorragie précoce. Tous les groupes ont un temps de coagulation diminué (R), Les autres paramètres du TEG (α, K et MA) sont significativement plus perturbés dans le groupe hémorragie massive que dans les autres groupes. Les auteurs suggèrent que l'application de protocole de transfusion massive à haut ratio (1 :1 :1) est probablement excessive pour certains patients, insuffisante pour d'autres tandis que certains pourraient se suffire de thérapeutiques plus ciblées (concentré de fibrinogène, concentrés plaquettaires …). Dans une autre étude, Chin et al. [49] décrivent 3 profils de coagulopathie, un avec altération des facteurs de coagulation, inhibition plaquettaire et hyperfibrinolyse, un avec uniquement fibrinolyse et le dernier ou prédomine une anticoagulation endogène. Des travaux de modélisation dynamique permettent d'identifier, de suivre l'évolution d'un état physiologique et de prédire l'évolution clinique [50]. Ces avancées pourraient à l'avenir fournir un soutien décisionnel et diriger nos thérapeutiques individualisées.

Ainsi, la coagulopathie 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 du rôle primordiale de l'activation de la protéine C menant à l'activation de la fibrinolyse, entrainant un état de coagulopathie augmentant 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 (**schéma 2**). La réanimation rapide est ciblée doit permettre de dépasser un seuil biologique ou physiologique d'un dysfonctionnement irréversible de l'inflammation ou de la coagulation.

Stratégies thérapeutiques de la CAT

Diagnostic

Le traitement de la CAT s'inscrit dans la prise en charge de l'hémorragie massive. Suite à la guerre d'Irak, les publications militaires ont permis de faire évoluer les pratiques. Au concept de *Damage control chirurgical* se superpose celui du *Damage control resuscitation* et une des principales difficultés est d'identifier le plus précocement possible les patients devant en bénéficier. La rapidité d'installation de la CAT impose une réactivité et les facteurs de risque de transfusion massive doivent être recherchés et connus des équipes soignantes. A partir de l'étude PROMMT, cinq facteurs de risques de transfusion massive (TM) sont isolés [51]. Les deux plus importants sont un INR > 1,5 (OR 5,8 IC 95% 4,0-8,2 ; p<0,0001) et un déficit de base ≤6 (OR 4,5 IC 95% 3,0-6,9 ; p<0,0001). Les autres critères sont une pression artérielle systolique < 90 mmHg, une hémoglobine < 11 g/dl et une FAST échographie positive. De nombreux scores de TM ont été décrits (**Tableau 1**) [52]. Le *shock index,* décrit dans une étude rétrospective sur 8111 patients traumatisés, se défini par le rapport entre la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Un rapport ≥ 0,9 est prédictif d'une transfusion massive (RR 1,61 IC 95% 1,13-8,2 ; p<0,0001). Facile et rapide, il peut être aisément utilisé en préhospitalier. De la même façon, le score « code rouge » propose comme critères une PAS < 90 mmHg, la suspicion ou le diagnostic d'un saignement et la non-augmentation de la PAS en réponse à un remplissage vasculaire. Quatre-vingt-onze

pourcent des patients présentant ces signes ont bénéficié d'une transfusion à l'arrivée à l'hôpital. Néanmoins ces scores sont encore peu utilisés
L'utilisation des tests de biologie délocalisés par thromboélastographie (TEG) ou thromboélastométrie (TEM) pour le diagnostic de coagulopathie et pour guider les thérapeutiques ne sera pas décrite dans ce chapitre.

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, et la correction de la coagulopathie. Chaque étape de la réanimation doit être prise en compte dans une démarche globale dans le but 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 [53].

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 gr/dl en l'absence de traumatisme crânien et de mauvaise tolérance clinique [54]. Les recommandations européennes proposent un taux d'hémoglobine cible entre 7 et 9 gr/dl [20]. 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'immunohématologie, 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 et dans les limites de leur disponibilité. Avec le résultat disponible d'une seule détermination de groupe ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1, les CGR délivrés sont de groupe O et compatibles avec le phénotype RH-KEL1 du patient, si ces CGR sont disponibles dans les délais (HAS). 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 [55].

Transfusion en Plasma frais congelé (PFC)

Les différents plasmas disponibles en France sont : le PFC traité par solvant-détergent (PFC-SD), le PFC traité par amotosalem (PFC-IA), le PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se) et le plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA (PLYO) [56]. 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. Ils nécessitent le respect de la compatibilité ABO. En cas d'indisponibilité de plasma isogroupe ABO, et notamment en situation d'urgence vitale, les règles de compatibilité ABO tiennent compte des anticorps (anti-A et/ou anti-B) apportés par le plasma et sont en miroir par rapport aux règles de compatibilité des transfusions de CGR : le plasma AB est utilisable quel que soit le groupe du receveur et le plasma A ou B est utilisable pour un receveur O. En cas de CAT ou de choc hémorragique, des quantités importantes de PFC (de 30 ml/kg) doivent être administrées en association avec des concentrés de globules rouges avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 [57,58]. Le citrate, chélateur du calcium contenu dans les PFC nécessite l'administration de chlorure de calcium en association [20]. 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 [56,59]. Pour mémoire, en cas d'hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée, qui ne se complique pas le plus souvent de CAT, la posologie de PFC est de 10 à 15 ml/kg et doit être guidée par les tests de biologie pour maintenir un rTQ > 1,5.

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. . Son utilisation réservée à la médecine militaire, s'est étendue récemment en France dans le cadre de l'accueil massif de victimes. De par sa disponibilité rapide et son efficacité, il peut devenir un traitement de choix dans la phase initiale de traitement d'une hémorragie massive [60,61]. Son développement nécessite des études cliniques en médecine civile.

Concentrés plaquettaires

En cas d'hémorragie massive la posologie souhaitée est de 0,5 à 0,7 x 10^{11} plaquettes par 10 kg de poids. Les plaquettes doivent être administrées rapidement, dès le 4e CGR, ou faire partie au minimum du second pack transfusionnel. L'apport de plaquettes doit être alors systématique dans le rapport suivant : 1 CP (CPA ou MCP) pour 4 à 6 CGR/PFC [62]. Les recommandations européennes proposent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 × 10^9/l et supérieur à 100 × 10^9/l en cas de traumatisme crânien associé et de saignement incontrôlé [20]. Malgré un taux de plaquette normal, une dysfonction plaquettaire favorisant la coagulopathie est incriminée lors d'un choc hémorragique [33]. Vulliamy et al. [63] 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 par contre ne restaure pas l'agrégation plaquettaire. Le bénéfice d'une transfusion précoce de plaquette dans le cadre d'une transfusion massive est évoqué par l'étude PROPPR. Néanmoins, le bénéfice des hauts ratio CGR :PFC :Plaquettes 1 :1 :1 et celui de la transfusion précoce de plaquette ne peut être distingué dans cette étude [47].

Concentrés de fibrinogène

Les concentrés de fibrinogène sont largement utilisés pour maintenir une concentration en fibrinogène supérieure à 1,5 gr/l recommandée en cas d'hémorragie massive [20]. L'apport de fibrinogène dans la littérature est le plus souvent décrit sous forme de cryoprécipités qui contiennent du fibrinogène, du facteur VIII, du facteur XIII et du facteur de von Willebrand. Sa disponibilité rapide permet une correction précoce du déficit en fibrinogène souvent insuffisante avec les PFC [64,65]. Aucun essai randomisé n'a fait la preuve de leur efficacité chez le traumatisé sévère. Des études rétrospectives et une prospective suggèrent un bénéfice de l'apport précoce de fibrinogène en terme de survie et de correction de la coagulopathie mais d'autres sont contradictoires [15,66-69]. Des études prospectives sont en cours sur l'intérêt d'un traitement précoce par fibrinogène et sur le type de fibrinogène à administrer : *Fibrinogen in trauma induced coagulopathy* (FlinTIC) et *Fibrinogen Early In Severe Trauma study* (FEISTY) [70,71].

Concentrés de complexe prothrombinique (CCP)

Les CCP (Kanokad®, Octaplex®, Beriplex®, Confidex®) contiennent des facteur 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. Cependant 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 sont fait l'objet de peu de publications et aucun essai randomisé n'a fait la preuve de 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 [68]. 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. Une étude rétrospective rapporte l'intérêt de l'association des CCP aux PFC sur la correction plus rapide de l'INR et une épargne sanguine [72]. Néanmoins les compositions différentes en facteurs pro et anticoagulant des CCP implique un risque thrombotique et une action sur la génération de thrombine variable [73]. Des études complémentaires, évaluant et comparant les CCP sur des critères de jugement robustes et prédéfinis avec rigueur sont nécessaires.

Facteur XIII

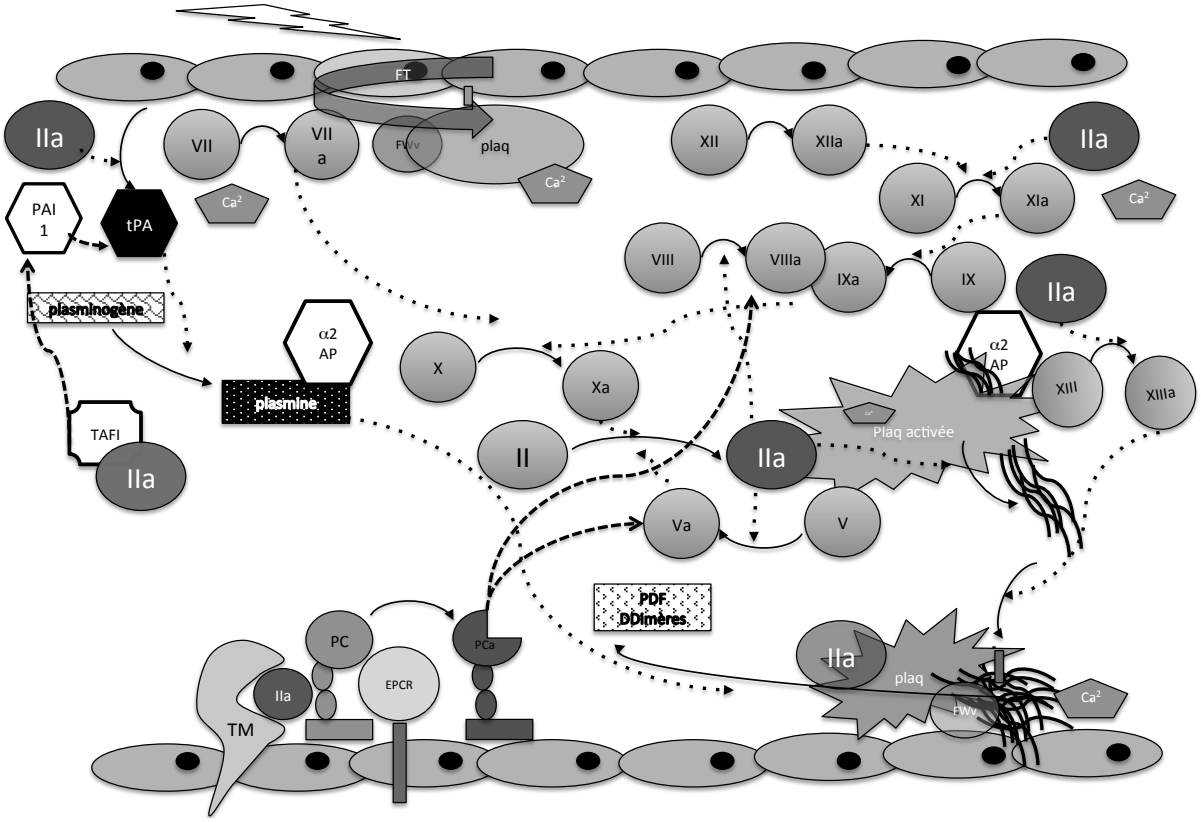
Activé par la thrombine, le facteur XII est responsable de la stabilité du caillot de fibrine. Il est impliqué dans les systèmes hémostatiques et fibrinolytiques. Dans des modèles ex vivo, il inhibe la fibrinolyse via la voie du tPA [74]. Utilisé par certaines équipes à la phase aiguë du choc hémorragique, son rôle et son bénéfice propre ne sont pas démontrés [68].

Facteur VIIa recombinant (rFVIIa)

Le rFVIIa est indiqué hors AMM lorsqu'un état réfractaire à une chirurgie ou une radio-embolisation couplée à une réanimation bien conduite apparaît [20]. Ses effets indésirables thrombotiques et son efficacité thérapeutique discutée limitent son indication [75,76].

La recherche basée sur la compréhension de la physiologie et physiopathologie post-traumatique : les travaux menés sur la protéine C, la dysfonction endothéliale ou plaquettaire, les DAMS et l'hyper fibrinolyse permettront probablement le développement de thérapeutiques et de méthodes diagnostiques plus ciblées. Actuellement, la prise en charge d'une coagulopathie aiguë du traumatisé doit s'inscrire dans le cadre du *Damage control resuscitation*, de protocole de transfusion massive et d'un réseau de soin.

Schéma 1 : Principes physiologiques de l'hémostase

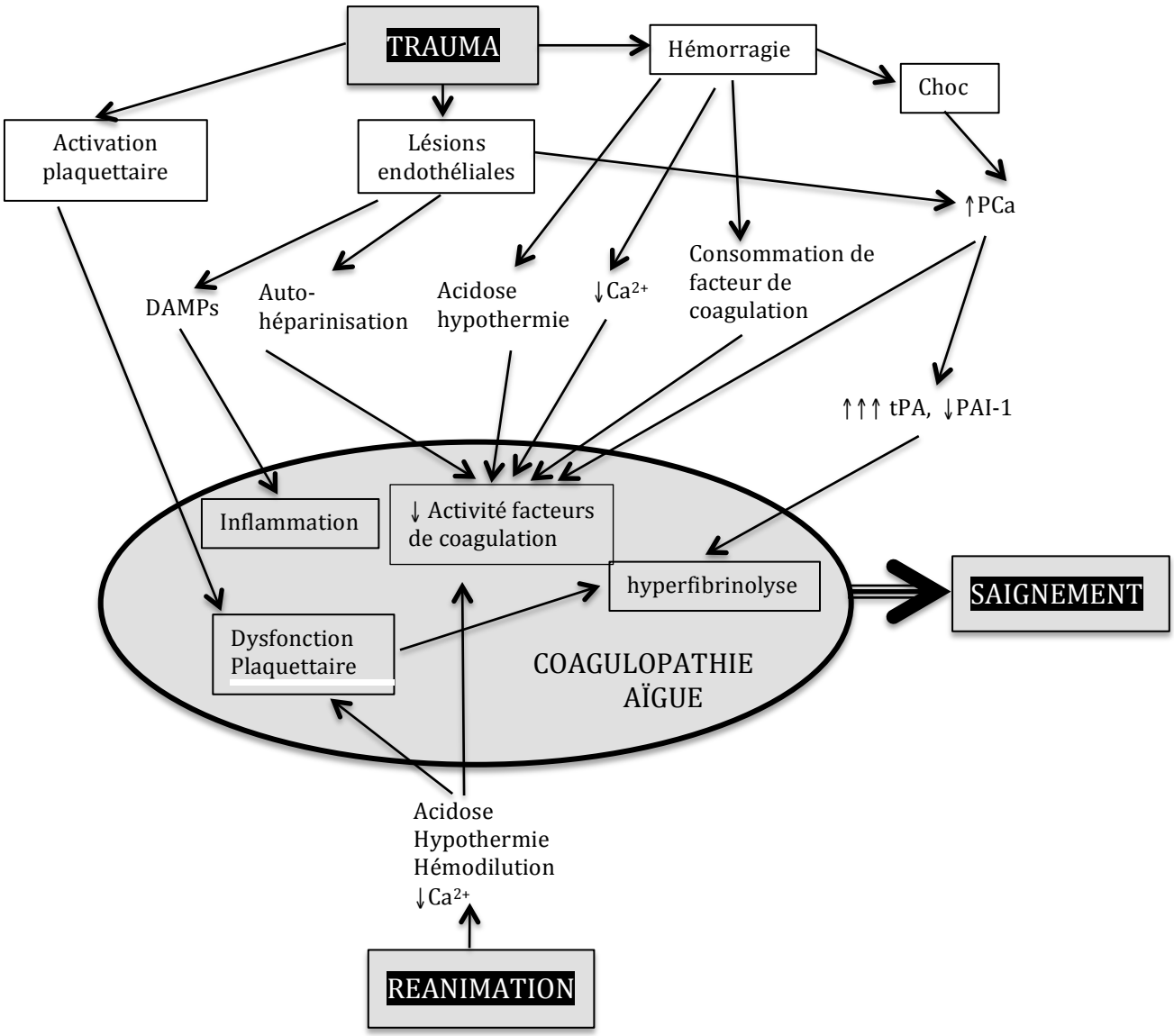


FT : facteur Tissulaire ; Plaq : plaquette ; Ca^{2+} : calcium ionisé ; tPA : activateur tissulaire du plasminogène : PAI-1 : *plasminogène activator inhibitor-1 ;* α2AP : α2-antiplasmine ; TAFI : *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* ; TM : thrombomoduline ; PC : protéine C ; PCa : protéine C activée

- - - - - - → Inhibiteur

· · · · · · · · · · → Activateur

Schéma 2 : Principales interactions physiologiques et physiopathologiques favorisant la coagulopathie du traumatisé



↓ Diminution ; ↑ Augmentation ; Ca^{2+} : Calcium ionisé ; tPA : Activateur tissulaire du plasminogène ; PAI-1 : le *plasminogène activator inhibitor-1* ; DAMPs : *damage-associated molecular pattern molecules* ; PCa : protéine C activée

Tableau 1 : Principaux scores prédictifs de transfusion massive :

	ABC		ETS		PWH		TASH		TBS		Vandromme		Larson		Schreiber		TICCS		MTS	
Mecanisme pénétrant	oui	1													oui	1			oui	1
PAS (mmHg)	< 90	1	0 à 90	2,5	< 90	3			< 110	4	< 110	1	< 110	1			< 90	5	< 90	1
			90 à 120	1,5					< 100	8										
									< 90	12										
Fréquence cardiaque (bpm)	> 120	1			> 120	1	> 120	2			> 105	1	> 110	1					> 120	1
FAST echo +	oui	1	oui	2			oui	3	par site	+3									oui	1
sexe							homme	1												
âge (ans)			2 à 60	0,5					> 60	6										
			> 60	1,5																
admission déchocage			oui	1													oui	2		
type d'accident			AVP	1																
			chute> 3m	1																
Glasgow					< 8	1														
type de lésion			Bassin	1,5	Bassin	1	Bassin	6	Bassin A /B/C	3							crâne	1		
										6							Thorax	2		
							Fémur	3									abdo	2		
										9							bassin	2		
																	4 extrémités	+1		
hémoglobine (gr/dl)					≤ 7	10	< 7	8			<11	1	<11	1	<11	1			<11	1
							< 9	6												
							< 10	4												
					7 à 10	1	< 11	3												
							< 12	2												
base excès					< 5	1	< 10	4					< 6	1					< 6	1
							< 6	3												
							< 2	1												
lactates mmol/l									< 2,5	0	≥ 5	1								
									< 5	4										
									< 7,5	8										
									> 7,5	12										
rTQ											> 1,5	1			> 1,5	1			> 1,5	1
risque transfusion massive si	> 2		> 4		> 6		> 16		> 15		> 5		> 2		> 3		> 10		> 2	
Spécificité %	86				97,5				96,2								95,9			
Sensibilité %	75				31,5				97,4				69				100			
VPN %			99,7																95	
VPP %			22																	

Abréviation : score ABC, *assessment of blood consumption score ;* score ETS, *Emergency room transfusion score,* score PWH, *Prince of whales hospital/rainer score ;* score TASH, *Trauma-associated severe hemorrhage score ;*score TBS, *The traumatic bleeding severity score ;* score TICCS, *the trauma-induced coagulopathiy clinical score ;*score MTS, *the massive transfusion score.* PAS, pression artérielle systolique ; bassin A/B/C, score de lésion du bassin selon Tyle ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative

Références

1. Brohi K, Singh J, Heron M and Coats T. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma 2003, 54 : 1127-1130.
2. Floccard B, Rugeri L, Faure A et al. Early coagulopathy in trauma patient : an on-scene and hospiatl admission study. Injury 2012, 43 :26-32.
3. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003, 55:39-44.
4. Frith D, Goslings JC, Gaarder C et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost 2010, 8:1919-1925.
5. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001, 85: 958–65.
6. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR et al. TAFIa, PAI-1 and α2-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. J Thromb Haemost 2007,5 :812-7.
7. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma : mechanism, identification and effect. Curr Opin Crit Care 2007,13 :680-685.
8. Davis JW, Parks SN, Kaups KL et al. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. J Trauma 1996, 41 :769-774.
9. 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.
10. 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 2012,255:379-85.
11. Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathiy : from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. J Trauma 2001, 70 : 47-9.
12. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. Anesthesiology 2017,126 :115-27.
13. Chapman MP1, Moore EE, Moore HB et al. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. J Trauma Acute Care Surg 2016,80(1):16-23.
14. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecienski RM et al. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. Anesth Analg 2012, 114: 261–74.
15. 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.
16. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ et al. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. Surgery 2015,158:386-92.
17. 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.
18. Ker K, Roberts I, Shakur H et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database syst Rev 2015,5(5) :CD004896.
19. National institute for health and acre excellence (NICE). Major trauma : assessment and initial management. 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng39. Accès le 5 aout 2017.
20. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al.The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : fourth edition. Crit Care 2016,2 :100.
21. 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.
22. Chang R, Cardenas JC, Wade CE et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. Blood 2016,128:1043-9.
23. Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. Blood 2015,125:2558-67.
24. 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 2016,222:347-55.

25. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E et al. Rationale for theselective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. Transfusion 2016,5 :110-4.
26. Roberts I. Fibrinolytic shutdown: fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. Transfusion 2016,56:115-8.
27. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg 2012,73:60-6.
28. Haywood-Watson RJ1, Holcomb JB, Gonzalez EA et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. PLoS One 2011,6:e23530.
29. 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 :1080-6.
30. 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 2017,15. [Epub ahead of print]
31. 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.
32. 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, 71:337–42.
33. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. J Trauma Acute Care Surg 2012, 73: 13–9.
34. Wohlauer 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.
35. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E et al. Hemolysis exacerbates hyperfibrinolysis, whereas platelolysis shuts down fibrinolysis: evolving concepts of the spectrum of fibrinolysis in response to severe injury. Shock 2015, 43:39–46.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Hippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM et al. Hemostatic factors and remplacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg 1995, 81:360-5.
41. 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.
42. 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.
43. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis : mechanisms of thrombine generation and fibrinogen availability. J Trauma 2009,67 :202-8.
44. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE et al. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine ? J Trauma 2006, 61:99-106.
45. Shenkman B, Budnik I, Einav Y et al. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function. J Trauma Acute Care Surg 2017,82:287-92.

46. Christie SA, Kornblith LZ, Howard BM et al. Characterization of distinct coagulopathic phenotypes in injury: Pathway-specific drivers and implications for individualized treatment. J Trauma Acute Care Surg 2016, 82:1055-62.
47. 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 2015,313:471–82.
48. Savage SA, Zarzaur BL, Brewer BL et al. 1: 1 Transfusion strategies are right for the wrong reasons. J Trauma Acute Care Surg 2017,82:845-52.
49. Chin TL, Moore EE, Moore HB et al. A principal component analysis of postinjury viscoelastic assays: clotting factor depletion versus fibrinolysis. Surgery 2014, 156:570-7.
50. Hubbard A, Munoz ID, Decker A et al. Time-dependent prediction and evaluation of variable importance using superlearning in high-dimensional clinical data. J Trauma Acute Care Surg. 2013,75:53–60.
51. 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.
52. Tonglet ML. Early prediction of ongoing hemorrhage in severe trauma : presentation of the existing scoring systems. Arch Trauma Res 2016, 5:1-5.
53. Godier A, Bacus M, Kipnis E et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. Br J Anaesth 2016, 117 :592-600.
54. 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 aout 2017.
55. 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.
56. 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 aout 2017.
57. Chowdhury P et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostatic in critically ill patients. BJH 2004, 125 :69-73.
58. Khan et al. Hemostatic resuscitation in neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. J Trauma Acute Care Surg 2014, 76: 561-7.
59. 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.
60. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. Transfusion 2016,56:S128-39.
61. 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 :1047-53.
62. 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 aout 2017.
63. 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, 27 : [Epub ahead of print]
64. 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.
65. 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.
66. Balvers K, van Dieren S, Baksaas-Aasen K et al; Targeted Action for Curing Trauma-Induced Coagulopathy (TACTIC) Collaborators. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of coagulopathy. Br J Surg 2017,104:222-9.

67. Winearls J, Campbell D, Hurn C et al. Fibrinogen in traumatic haemorrhage: A narrative review. Injury 2017,48:230-42.
68. 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 :258-71.
69. Mengoli C, Franchini M, Marano G et al. The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. Blood Transfus 2017,15:318–24.
70. Maegele M, Zinser M, Schlimp C et al. Injectable hemostatic adjuncts in trauma: Fibrinogen and the FIinTIC study. J Trauma Acute Care Surg 2015,78:76-82.
71. Winearls J, Wullschleger 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.
72. 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 2014,38:1875-81.
73. 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.
74. 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 2012,114:1182-8.
75. 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 :12-9.
76. 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 :605-17.