



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

TRANSFUSION
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Transfusion Clinique et Biologique 23 (2016) 205–211

Mise au point

Intérêt de la thromboélastographie pour guider la correction de la coagulopathie post-traumatique : plus de MDS, moins de PSL ?

Use of thrombelastography to guide posttraumatic hemostatic therapy: More coagulation factor concentrates and less allogenic blood transfusion?

J.S. David^{a,*}, E. Imhoff^{a,b}, S. Parat^c, L. Augey^d, M.-O. Geay-Baillat^e,
P. Incagnoli^a, K. Tazarourte^{b,f}

^a Service d'anesthésie réanimation, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, chemin du Grande-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^b Faculté de médecine Lyon Sud, université Claude-Bernard – Lyon 1, 69921 Oullins, France

^c Pharmacie, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^d Unité d'hémovigilance, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^e Laboratoire d'hémostase, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^f Service des urgences, SAMU/SMUR, hospices civils de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon cedex 03, France

Disponible sur Internet le 5 septembre 2016

Résumé

Les techniques viscoélastiques sont utilisées depuis une dizaine d'année et comprennent le ROTEM[®] et le TEG[®]. Ces outils en utilisant les propriétés viscoélastiques du caillot vont permettre un diagnostic rapide des troubles de l'hémostase mais également une analyse globale de l'hémostase prenant en compte les phénomènes intercurrents tels que l'inflammation. L'utilisation de ces techniques dans des situations variées telles que la traumatologie, les hémorragies du post-partum ou digestive, la chirurgie cardiaque, vont réduire la consommation de produits sanguins labiles, diminuer le coût de la prise en charge et peut être améliorer le pronostic des patients. De plus, ces techniques permettant un diagnostic ciblé des troubles de l'hémostase, vont autoriser le développement de traitement ciblé avec des concentrés de facteurs de coagulation.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hémostase ; Thromboélastométrie ; Fibrinogène ; Facteurs de coagulation

Abstract

Viscoelastic technics are used for 10 years and include the ROTEM[®] and the TEG[®]. These devices that exploit the viscoelastic properties of the clotting blood, allow a rapid and global analysis of the haemostatic process taking into account all the process interfering with haemostasis such as inflammation. It has been shown that the use of these technics in clinical situations such as trauma, postpartum haemorrhage, gastrointestinal bleeding or cardiac surgery may reduce the need for blood product, the cost and perhaps may improve the outcome of the patients. Thanks to a rapid identification of the underlying coagulation deficit, these technics facilitate decision-making during acute care and help to guide the treatment, particularly with coagulation factor's concentrate.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Haemostasis; Thromboelastometry; Fibrinogen; Coagulation factors

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : js-david@univ-lyon1.fr (J.S. David).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2016.07.002>

1246-7820/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Lors de la survenue d'un état de choc hémorragique, une coagulopathie est très fréquemment observée. On estime ainsi que chez les traumatisés sévères, elle serait observée chez 20 à 30 % des patients [1,2]. Quand cette coagulopathie est présente, elle aggrave considérablement le pronostic des patients [3]. Il est donc important de la diagnostiquer et de la traiter rapidement au même titre que l'origine du saignement.

Si le diagnostic de la coagulopathie peut paraître évident dans certaines situations (état de choc, saignement massif extériorisé), dans d'autres situations, la symptomatologie clinique est beaucoup plus fruste avec des présentations cliniques trompeuses laissant un doute sur l'absence ou la présence d'une coagulopathie. Dans ces situations, la biologie standard qui n'est en générale obtenue que tardivement (> 1 h) ne permet pas d'adapter la thérapeutique initiale et donne parfois un aspect trompeur de la réalité de l'hémostase en raison de la complexité des mécanismes interférents avec celle-ci [4,5]. Les outils de biologie déportée et en particulier les techniques viscoélastiques (TEG[®] et ROTEM[®]) prennent ici toute leur importance car ils permettent un diagnostic précis et rapide de la coagulopathie, permettant de cibler précisément le déficit responsable de la coagulopathie, et son traitement grâce à des concentrés de facteur (concentrés prothrombinique, concentrés de fibrinogène, facteur XIII) [6–8]. Cette stratégie permettrait d'améliorer le pronostic des patients, de réduire l'utilisation et le coût des produits sanguins labiles (PSL) et même si cela reste à démontrer formellement, de réduire la morbidité liée à l'utilisation des PSL (défaillance multiviscérale, infection, SDRA, TRALI et TACO).

Nous décrirons dans cet article l'intérêt des techniques viscoélastiques dans la prise en charge des coagulopathies combinées avec l'utilisation des concentrés de facteurs.

2. Principes et utilisation de la thromboélastographie

Deux machines sont disponibles actuellement : le ROTEM[®] (Tem GMBH, Munich, Allemagne) et le TEG[®] (Haemoscope Corporation, Niles, Illinois, États-Unis). Ces outils fournissent des informations sur la dynamique de formation d'un caillot,

sa stabilisation et sa dissolution (fibrinolyse) [8–12]. Les paramètres mesurés sont des temps (CT : *clotting time* [ROTEM[®]] et R [TEG[®]]), des amplitudes (A : amplitude) ou des angles (Fig. 1). Les mesures se font sur sang total après recueil sur un tube citraté. Le sang total est ensuite placé sur une cupule chauffée à 37 °C (ou à celle du patient) sur laquelle vient se poser un axe. La vitesse de rotation de celui-ci dépendra alors de la viscosité du sang sachant que selon la technique, c'est soit la cupule qui tourne (TEG[®]) soit l'axe (ROTEM[®]). Il est à noter que sur la dernière version du TEG[®], les mesures se font désormais par une technique électro-optique. Afin d'accélérer la technique et de différencier les phénomènes impliqués dans les troubles de l'hémostase, des activateurs ont été rajoutés. Ils dépendent du type de techniques utilisées [8] :

- le ROTEM[®] se fait classiquement sur 4 canaux après ajout de 4 activateurs : *INTEM* : ajout d'acide ellagique pour explorer la voie intrinsèque, *EXTEM* : ajout de facteur tissulaire recombinant humain pour explorer la voie extrinsèque, *FIBTEM* : ajout de cytochalasine D qui inhibe les plaquettes pour explorer le fibrinogène, *APTEM* : ajout d'aprotinine qui est un inhibiteur de la fibrinolyse associé au facteur tissulaire pour explorer la fibrinolyse. On décrit également l'*HEPTEM* (INTEM + héparinase pour démasquer l'effet de l'héparine), l'*ECATEM* (ajout d'ecarin pour dépister la présence d'anticoagulant direct). En dehors de la chirurgie cardiaque, les deux canaux les plus utiles sont l'*EXTEM* et le *FIBTEM* et suffisent à faire face à l'immense majorité des situations hémorragiques rencontrées en pratique clinique. L'ajout de ces activateurs permet ainsi de différencier une baisse du TP, un déficit en fibrinogène et une thrombopénie. Ainsi, un *EXTEM* avec un CT court (génération de thrombine satisfaisante) avec une amplitude maximum de caillot diminuée mais une amplitude maximum de caillot normale en *FIBTEM* sera évocatrice d'une thrombopénie ;
- le TEG[®] se fait classiquement sur un seul canal après activation par du kaolin (équivalent de l'*INTEM*). Cependant, différents travaux ont montré qu'il n'était pas alors possible de différencier de manière satisfaisante la contribution des plaquettes de celle du fibrinogène sur la fermeté du caillot

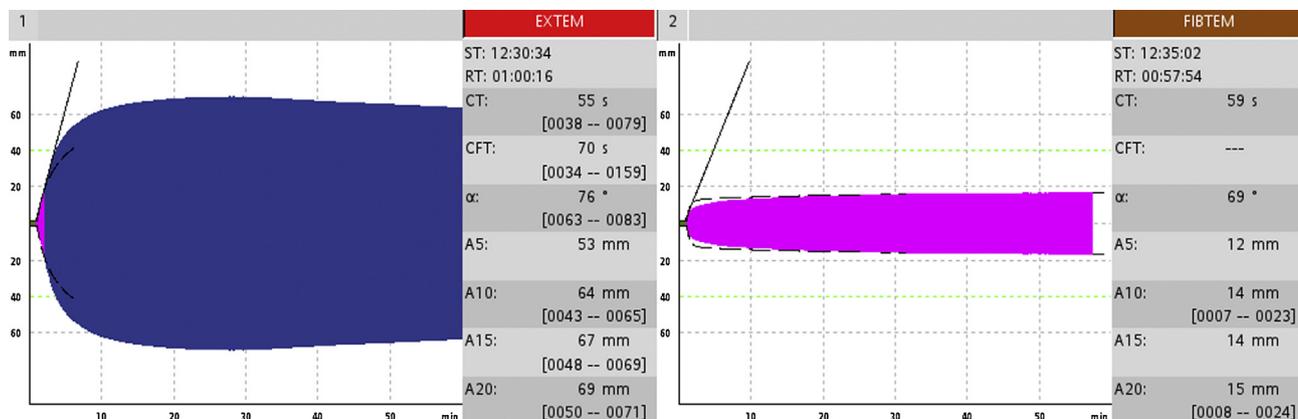


Fig. 1. Tracé ROTEM[®] normal chez un patient traumatisé, après ajout d'un activateur (facteur tissulaire, EXTEM) puis après inhibition des plaquettes (FIBTEM). Valeur normale entre crochet.

[13]. Il est ainsi proposé actuellement de réaliser le TEG[®] après ajout de facteur tissulaire au kaolin (rapid-TEG) pour explorer la voie extrinsèque et après inhibition des plaquettes par de l'abciximab pour explorer le fibrinogène (fibrinogène fonctionnel) [14].

Il existe une bonne corrélation entre les résultats de la biologie standard et certains paramètres du ROTEM[®], par exemple entre le CT (EXTEM) et le TP, ou entre l'amplitude du caillot (FIBTEM) et la fibrinogénémie [2,15]. De manière similaire, avec le TEG[®], des corrélations ont été observées entre le paramètre R (équivalent au CT) et le TP [16,17]. Cependant, cette corrélation entre la biologie standard et les techniques viscoélastiques, si elle est bonne à l'admission du patient, est susceptible de varier au cours de la prise en charge. Ainsi une diminution de la corrélation entre le CT EXTEM et le TP a été observée après administration de traitement de la coagulopathie et/ou en fonction de certaines conditions physiopathologiques (acidose, hypothermie...) [5]. La biologie standard qui ne donne qu'une estimation de la concentration de facteur de la coagulation, ne prend pas non plus en compte l'effet de l'inflammation qui se développe dans les heures qui suivent le traumatisme et qui active l'hémostase. Ainsi, seules les techniques viscoélastiques qui prennent en compte tous ses phénomènes permettront d'avoir une idée juste de la réalité de l'hémostase [5].

Certains auteurs ont montré qu'il était également possible de prédire le recours à une transfusion massive avec le ROTEM[®] [15,18,19] comme avec le TEG[®] (rapid-TEG) [20]. De multiples algorithmes ont ainsi été proposés pour prendre en charge les troubles de l'hémostase. Il faut toutefois noter que ces algorithmes sont spécifiques de chaque techniques et non interchangeables.

3. Application en traumatologie

La principale indication des techniques viscoélastique (TVE) est de diagnostiquer rapidement les troubles de l'hémostase et de guider leur traitement dans des contextes où une coagulopathie est fortement probable et/ou le risque d'hémorragie important [8]. Ces situations ont été décrites essentiellement en chirurgie cardiaque, traumatologie, obstétrique et en transplantation hépatique.

3.1. Place des techniques viscoélastiques

Selon les dernières recommandations européennes, il est suggéré d'utiliser des TVE (à défaut la biologie standard) pour guider le traitement de la coagulopathie post-traumatique (grade 2C) (Fig. 1 et 2) [21]. Cette coagulopathie est complexe et comprend des phénomènes de déperdition, dilution, thrombopénie, thrombopathie, consommation et fibrinolyse [22]. Parmi les déficits en facteur celui qui sera le plus souvent observé est le déficit en fibrinogène. Par ailleurs, un point important à considérer est le relargage massif de facteur tissulaire qui va activer l'hémostase et augmenter la génération de thrombine. Ainsi, on s'aperçoit que chez des patients présentant ou non une

coagulopathie, la génération de thrombine reste augmentée jusqu'à des niveaux de facteurs < 30 % [23]. Cette augmentation de la génération de thrombine associée à l'observation d'un déficit fréquent en fibrinogène doit ainsi nous faire réfléchir sur l'ordre d'administration des produits de l'hémostase avec selon nous l'administration première des concentrés de fibrinogène puis dans un deuxième temps et idéalement de manière documentée (biologie ou TVE) les PFC et concentrés plaquettaires. Bien sur en situation de choc hémorragique sévère, la transfusion devra d'emblée associer fibrinogène, PFC et concentrés plaquettaires.

Le ROTEM[®] a été évalué en traumatologie essentiellement à travers des travaux rétrospectifs ou prospectifs observationnels. Le niveau de preuve reste ainsi relativement faible. Schochl et al. ont suggéré dans un premier travail que l'utilisation du ROTEM[®] combiné aux facteurs de coagulation permettait d'améliorer la survie des patients en comparaison avec un score prédictif de mortalité (TRISS) [24]. La même équipe a montré que lorsque l'on comparait des patients traités avec des concentrés de facteurs guidés par le ROTEM[®] avec des patients traités par des produits sanguins labiles guidés par de la biologie standard, on diminuait de manière significative l'utilisation des PSL mais également l'incidence de défaillance multiviscérale sans pour autant modifier la survie [25]. Dans un travail récent, une équipe italienne a confirmé la réduction de l'utilisation de produits sanguins labiles de manière importante avec une diminution des coûts associés de plus de 23 % mais toujours sans modification de la survie [26]. Le problème de toutes ces études, mais ce qui peut aussi être considéré comme un avantage, c'est qu'elles combinent l'utilisation du ROTEM[®] avec celle des concentrés de facteurs rendant difficile de savoir ce qui au final importe le plus [27]. Un travail randomisé européen qui devrait bientôt débuter comparera la biologie standard avec le ROTEM[®] en utilisant des PSL dans un même ratio initial (iTACTIC Study, NCT02593877, trial.gov).

En ce qui concerne le TEG[®], un travail rétrospectif portant sur 1974 patients a montré que le TEG[®] pouvait parfaitement se substituer aux examens de biologie standard [28]. Surtout, dans un travail récent, randomisé, il a été montré que l'utilisation du TEG[®] en comparaison avec la biologie standard s'accompagnait d'une amélioration de la survie des patients à 28 jours sans que cela soit associé à une modification de la consommation des PSL à 24 h sauf pour les cryoprécipités (paradoxalement plus important dans le groupe biologie standard). Tout au plus peut-on noter une consommation plus importante de PFC et de concentrés plaquettaires dans le groupe biologie standard dans les premières heures [29]. Pour les auteurs, ce résultat était en relation avant tout avec une baisse de la mortalité liée aux hémorragies et une baisse de la mortalité précoce. Il était également observé une réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation et une augmentation du nombre de jours sans respirateur.

Enfin, dans ces situations de traumatisme sévère, il est possible d'observer des situations d'hyperfibrinolyse dont le pronostic est catastrophique. Le TEG[®] comme le ROTEM[®] permettront alors un diagnostic rapide et précis des hyperfibrinolyse [30], mais manqueront de sensibilité pour évaluer

traditionnelle (PFC et biologie standard), l'utilisation combinée de facteurs de la coagulation associée au ROTEM[®] permet de diminuer de manière significative l'utilisation des PFC et concentrés de plaquettes [40]. En situation de choc hémorragique réfractaire peropératoire ou, après l'échec de PFC et de CP, il a été observé que l'injection de CCP permettait d'obtenir une hémostase chez 78 % des patients et était associée à une diminution des besoins en transfusion [42]. L'utilisation des CCP, qui sont immédiatement disponibles, est aussi proposée dans les dernières recommandations sur le choc hémorragique lorsque les PFC sont disponibles avec un délai non compatible avec l'urgence de la situation.

Un certains nombres de limites sont néanmoins liées à l'utilisation des CCP et font se poser des questions. En effet, les CCP disponibles sur le marché présentent des compositions différentes en facteurs pro- et anticoagulants avec comme résultante un effet différent sur la génération de thrombine et un impact potentiel sur le risque thrombotique post-administration [43]. Par exemple, certains CCP contiennent de l'héparine à faible (Beriplex[®]) ou plus forte dose (Octaplex[®]) alors que d'autres en sont dépourvus et contiennent de la Protéine C et S (Kanokad[®]). Les CCP à faible concentration d'héparine pourraient ainsi avoir un effet plus important sur la génération de thrombine [43], et dans certaines situations telles que l'état de choc hémorragique, induire un déséquilibre entre les facteurs pro- et anticoagulants. Grottke et al. ont ainsi montré que sur un modèle de choc hémorragique par lésions hépatiques chez le cochon, l'administration de 50 UI/kg de CCP (CoFact, laboratoire Sanquin) dépourvu d'héparine entraînait des thrombi chez tous les animaux et une CIVD chez 44 % d'entre eux [44]. Chez les animaux qui recevaient 35 UI/kg, une diminution des pertes sanguines et une augmentation de la génération de thrombine étaient observées sans complications thromboemboliques. L'hypothèse avancée était celle d'un déséquilibre entre facteurs pro- et anticoagulants induit par l'apport massif de facteurs pro-coagulants. Enfin, à l'admission des patients les plus graves, le déficit en facteur peut être sévère (<20 %). Dans ces conditions, l'apport de CCP fera augmenter les facteurs vitamine-k dépendants mais pas le facteur V, pouvant aboutir à une situation théorique de para-hémophilie V et limiter l'effet des CCP. Toutes ces raisons ont conduit, dans notre centre, à limiter l'utilisation des CCP chez le traumatisé sévère, à les réserver aux patients les plus sévères, en association avec les PFC (500 UI/PFC) pour faire des « super-PFC ».

3.2.3. Place des concentrés de fibrinogène

Comme évoqué précédemment, le fibrinogène occupe une place essentielle. Il est le facteur qui en situation d'hémorragie traumatique connaît la diminution la plus précoce et la plus importante [45,46]. Cette diminution est liée à la sévérité du traumatisme mais également au pronostic [46–48]. Le fibrinogène est susceptible de diminuer en raison de phénomènes de déperdition, dilution, consommation, fibrinolyse mais aussi à cause de l'hypothermie et de l'acidose [49].

Le fibrinogène est avec les plaquettes, l'un des substrats du processus de la coagulation, et à condition que suffisamment de thrombine soit générée, celui-ci est transformé en fibrine et donc

en caillot stable. Cette stabilité étant reflétée par la fermeté du caillot avec les TVE.

Selon les dernières recommandations françaises ou européennes, le seuil de fibrinogène doit être maintenu >1,5 g/L [21,32]. La supplémentation en fibrinogène pouvant se faire par les PFC ou les concentrés de fibrinogène (CF), les cryoprécipités n'étant pas disponibles en France. Cependant, il apparaît selon une publication récente que les PFC sont une mauvaise source de fibrinogène en raison de leur faible concentration (0,4–0,5 g/L). Il faudrait ainsi administrer des quantités très importantes de PFC pour atteindre des objectifs de 1,5 voir 2,0 g/L [50]. À l'opposé, les CF (Clotfact[®], laboratoire LFB, Les Ulis, France ; Haemocomplettant[®], laboratoire CSL Behring, Paris) permettent grâce à leur concentrations de 20 g/L d'obtenir facilement les objectifs demandés. Il reste cependant à définir la dose optimale à administrer en fonction du poids estimé du patient, de la situation clinique (coagulopathie ou choc hémorragique) et des objectifs à atteindre (1,5 ou 2 g/L ou seuil de FIBTEM) ; la prescription ne devant pas se faire en nombre de flacon (attitude traditionnelle) mais en mg/kg (25 à 75 mg/kg).

En raison du rôle clef du fibrinogène et des plaquettes dans la formation du caillot, il devrait être possible de ne traiter la plupart des coagulopathies post-traumatique qu'avec des CF, en particulier, comme cela est fréquemment le cas, lorsque la génération de thrombine reste augmentée. Cependant, cette attitude, qui ne repose actuellement que sur des cas cliniques et un petit nombre d'étude nécessite aussi l'usage systématique de TVE [51]. Une revue systématique des études publiées entre 1995 et 2010, concernant l'utilisation des PFC et des CF, a suggéré que les CF pourraient être une vraie alternative aux PFC et que leur utilisation ne s'associait à aucun effet secondaire [52]. Dans le travail de Rourke et al., l'utilisation précoce de cryoprécipités s'accompagnait d'une amélioration de la survie [48]. Enfin, dans 2 travaux portant sur des cohortes rétrospectives, l'utilisation de fibrinogène était associée à une diminution de la mortalité précoce [53,54]. Ces résultats devront être néanmoins confirmés par des travaux bien construits.

4. Conclusion

Le développement depuis une dizaine d'année des TVE a permis un monitoring beaucoup plus efficace des troubles de l'hémostase dans des situations cliniques très variées mais toutes caractérisées par l'urgence de l'administration d'une thérapeutique correctrice. Le ROTEM[®] comme le TEG[®] offrent dans ce cadre une évaluation rapide et globale des troubles de l'hémostase, permettant de définir des stratégies de traitement ciblé en utilisant des concentrés de facteurs afin de réduire l'utilisation des PSL et peut être les effets secondaires qui les accompagne. Néanmoins, des travaux prospectifs devront confirmer ces hypothèses.

Déclaration de liens d'intérêts

J.S. David et K. Tazarourte ont participé à des EPU pour le laboratoire LFB.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions la Fondation des Gueules Cassées pour son soutien financier à nos travaux portant sur l'hémostase des traumatisés sévères.

Références

- [1] Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680–5.
- [2] Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289–95.
- [3] Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127–30.
- [4] Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth* 2015;114:217–24.
- [5] David JS, Durand M, Levrat A, Lefevre M, Rugeri L, Geay-Baillat MO, et al. Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:319–27.
- [6] Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol* 2014;89:228–32.
- [7] Schochl H, Schlimp CJ. Trauma bleeding management: the concept of goal-directed primary care. *Anesth Analg* 2014;119:1064–73.
- [8] Hans GA, Besser MW. The place of viscoelastic testing in clinical practice. *Br J Haematol* 2016;173:37–48.
- [9] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haem* 2005;27:81–90.
- [10] Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 2010;150:501–14.
- [11] Jackson GN, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs. the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009;64:212–5.
- [12] Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:247–52.
- [13] Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology* 2011;115:294–302.
- [14] Solomon C, Schochl H, Ranucci M, Schlimp CJ. Can the viscoelastic parameter alpha-angle distinguish fibrinogen from platelet deficiency and guide fibrinogen supplementation? *Anesth Analg* 2015;121:289–301.
- [15] Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study'. *Brit J Anaesth* 2011;107:378–87.
- [16] Kashuk JL, Moore EE, Le T, Lawrence J, Pezold M, Johnson JL, et al. Non-citrated whole blood is optimal for evaluation of postinjury coagulopathy with point-of-care rapid thrombelastography. *J Surg Res* 2009;156:133–8.
- [17] Alexander DC, Butt WW, Best JD, Donath SM, Monagle PT, Shekerdemian LS. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res* 2010;125:387–92.
- [18] Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15:R265.
- [19] Leemann H, Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Bukur M, Brenni M, et al. The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. *J Trauma* 2010;69:1403–8.
- [20] Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011;71:407–14.
- [21] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- [22] David JS, Godier A, Dargaud Y, Inaba K. Case scenario: management of trauma-induced coagulopathy in a severe blunt trauma patient. *Anesthesiology* 2013;119:191–200.
- [23] Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* 2009;49:2652–60.
- [24] Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55.
- [25] Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schochl H, Attal R, Breitkopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs. coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011;42:697–701.
- [26] Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015;19:83.
- [27] David JS, Marchal V, Levrat A, Inaba K. Which is the most effective strategy: early detection of coagulopathy with thromboelastometry or use of hemostatic factors or both? *Crit Care* 2011;15:433.
- [28] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256:476–86.
- [29] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabian A, 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;263:1051–9.
- [30] Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792–7.
- [31] Raza I, Davenport R, Rourke C, Platon S, Manson J, Spoons C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:307–14.
- [32] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim* 2015;1:62–74.
- [33] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76.
- [34] Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2014;113:ii3–8.
- [35] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009;67:221–7.
- [36] Holland LL, Foster TM, Marlar RA, Brooks JP. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion* 2005;45:1234–5.
- [37] Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69–73.
- [38] Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury* 2013;44:209–16.
- [39] Lin DM, Murphy LS, Tran MH. Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2013;27:91–104.
- [40] Schochl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83.

- [41] Dickneite G, Doerr B, Kaspereit F. Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg* 2008;106:1070–7.
- [42] Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:R105.
- [43] Grottke O, Rossaint R, Henskens Y, van Oerle R, Ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model. *PLoS One* 2013;8:e64100.
- [44] Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R, et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood* 2011;118:1943–51.
- [45] Maegele M, Zinser M, Schlimp C, Schochl H, Fries D. Injectable hemostatic adjuncts in trauma: fibrinogen and the FliTIC study. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:S76–82.
- [46] Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26–32.
- [47] Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schochl H, Shulman I, Nelson J, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2013;216:290–7.
- [48] Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342–51.
- [49] Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009;67:202–8 [discussion 8–9].
- [50] Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014;113:585–95.
- [51] Brenni M, Worn M, Brüesch M, Spahn DR, Ganter MT. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:111–7.
- [52] Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess J, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 2011;15:R239.
- [53] Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008;64:S79–85.
- [54] Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Brockamp T, Mutschler M, Lendemans S, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:387–93 [discussion 93–5].