

Transfusion massive et coagulopathie

Jean-Stéphane David¹, E. Imhoff¹, M. Durand², P. Gibault¹, L. Augey¹, Pierre-Yves Gueugniaud², Karim Tazarourte²

¹ Service d'Anesthésie Réanimation, Bloc des Urgences Chirurgicales - Déchocage, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon (HCL), 69495 Pierre-Bénite cedex

² Pôle Urgences - Réanimation Médicale - Anesthésie-Réanimation – SAMU, Hôpital Edouard Herriot (HCL), 69437 Lyon cedex 03

Auteur correspondant : Jean-Stéphane David (js-david@univ-lyon1.fr)

Points Essentiels

- La transfusion massive (TM) se définit par l'administration de plus de 10 CGR les 24 premières heures ou de plus de 4 CGR en moins de 1 heure.
- Les protocoles de TM doivent être activés sur des critères cliniques (état de choc) et paracliniques (échographie FAST, hémoglobine capillaire, mobilité du bassin ...).
- L'utilisation d'un score de TM améliore la précision de la décision.
- Un protocole de transfusion massive doit associer des CGR, des PFC, des concentrés plaquettaires, du fibrinogène, de l'acide tranexamique et une supplémentation en calcium.
- Les objectifs de l'administration de produits sanguins sont de maintenir :
 - o hémoglobine > 7 g.l⁻¹,
 - o fibrinogène > 1,5 g.l⁻¹,
 - o plaquettes > 50.10⁹.l⁻¹,
 - o TP > 40 %.
- En l'absence de concentrés de fibrinogène, il est proposé d'administrer les PFC avec les CGR dans un ratio de 1/1.
- L'utilisation de concentrés de facteur et/ou d'un monitoring de l'hémostase par techniques viscoélastique pourrait permettre de diminuer la fréquence de TM.
- Une TM rentre systématiquement dans le cadre d'une stratégie de type « Damage Control »
- En même temps qu'une transfusion massive doit être entreprise la correction de l'hypothermie et de l'acidose.

INTRODUCTION

Au bloc opératoire ou en salle d'accueil des urgences vitales (« déchocage »), les hémorragies graves sont des complications régulièrement observées qui font le plus fréquemment suite à un acte chirurgical, un traumatisme sévère, une hémorragie d'origine digestive ou obstétricale. Ces hémorragies graves peuvent nécessiter une transfusion massive (TM), qui se définit classiquement par le recours à la transfusion de plus de 4 CGR en 1 heure ou au moins 10 CGR par 24h. Cette TM représente cependant une option thérapeutique assez rarement mise en œuvre puisque l'on estime que moins de 2 % des patients victimes d'un traumatisme sévère vont en bénéficier [1, 2].

Au-delà de la définition de la TM, il importe de pouvoir reconnaître précocement les patients qui vont pouvoir bénéficier de cette modalité thérapeutique. Cette reconnaissance se fait sur le contexte (traumatisme, chirurgie...), la présence d'un état de choc, d'une hémorragie extériorisée ou non (hémopéritoine, hémothorax) et d'éléments paracliniques obtenus rapidement traduisant la sévérité du choc (base excess, lactate), la présence d'une anémie ou celle d'anomalie de la coagulation (augmentation de l'INR, anomalie de la cinétique de formation du caillot (TEG[®], ROTEM[®])). Des scores sont également proposés qui peuvent aider le clinicien dans sa prise de décision (score ABC, TASH, McLaughlin...) [3-5].

Le déclenchement d'un protocole de TM a pour objectif de corriger les troubles de l'hémostase (en respectant des objectifs précis) et d'améliorer l'oxygénation tissulaire. Ce protocole de TM va représenter l'une des modalités thérapeutiques mises en œuvre dans le cadre de la stratégie plus globale du *Damage Control Resuscitation* en association avec l'hypotension permissive, la diminution des volumes de remplissage et le contrôle chirurgicale et/ou radiologique de l'hémorragie.

L'objectif de cette synthèse est de revoir les conditions de mise en œuvre des protocoles de TM, leur composition et les objectifs transfusionnels.

POURQUOI UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE ?

- *Intérêt de mettre en place un protocole de TM*

Différents travaux ont suggéré que la mise en place d'un protocole de TM s'accompagnait d'une amélioration de la survie des patients mais également d'une réduction de la fréquence des défaillances multiviscérales [2]. Ainsi, Cotton et al. ont montré que la mise en place d'un tel protocole avec un ratio préétabli de CGR/PFC/CP (4/2/2) s'accompagnait d'une réduction de la consommation totale de PSL et d'une diminution de la mortalité (66 % à 50 %) à 30 jours [6]. Dente et al. [7] ont observé pour leur part une diminution de la mortalité (34 % au lieu de 55 % dans une série historique pré protocole).

- *Composition du protocole de TM en l'absence de concentrés de fibrinogène*

Si pendant des années, un doute a plané quand à l'utilisation des ratios, en raison du fameux « biais temporel », désormais le bénéfice des ratio élevés PFC/CGR/CP (plaquette) est admis et démontré dans plusieurs travaux tels que les études PROMMT et PROPPR chez les patients qui bénéficient d'une transfusion massive [8, 9]. À noter que ceci doit être interprété en tenant

compte du fait que l'utilisation de concentrés de facteurs est peu répandue en Amérique du Nord, ce qui n'est pas le cas en Europe. Notons également qu'aucun bénéfice n'est observé avec les ratios élevés chez les patients qui reçoivent moins de 10 CGR/24h [10].

Dans l'étude PROMMT, étude prospective multicentrique observationnelle réalisée aux USA, ayant inclus 905 patients, un ratio élevé PFC/CGR et CP/CGR est associé de manière indépendante avec la survie précoce (6 h), mais pas à 24 h [8]. Les cryoprécipités (soluté riche en fibrinogène) n'étaient utilisés que chez moins de 40 % des patients [11]. Le fibrinogène n'est ainsi corrigé que si sa valeur devient inférieure à 1 g.l⁻¹, ce qui était la situation rencontrée en France jusqu'au milieu des années 2000.

Dans l'étude PROPPR, 680 patients ont été randomisés selon 2 ratios de PFC/CGR/CP qui ne différaient que par l'apport de plaquette (1:2 versus 1:1) alors que le ratio de PFC/CGR était de 1:1 dans les 2 groupes. Dans ce travail, les auteurs ont montré que si la mortalité ne différait pas à 24 h (12.7 % groupe 1:1:1 vs. 17.0 % groupe 1:1:2; P=0,12) ou à J30 (22.4 % vs 26.1%, P=0,26), un bénéfice était retrouvé dans le groupe 1:1:1 sur la réduction des exsanguinations (9,2 % vs. 14,6 %, P= 0.03) et l'arrêt du saignement (86 % vs. 78 %, P= 0.006) [9]. Aucune différence n'a été observée en ce qui concernait les complications. Enfin, il semble qu'aucun patient n'a reçu du fibrinogène (cryoprécipité), ce qui diffère considérablement de l'attitude observée en Europe.

En somme, en l'absence de concentrés de fibrinogène, il est actuellement possible de dire qu'un protocole de TM doit comporter un ratio de PFC:CGR de 1:1 et probablement la même chose avec les plaquettes.

- *Protocole de TM en présence de concentrés de fibrinogène*

Dans la situation française et européenne, afin de coller aux recommandations et de maintenir une valeur de fibrinogène au moins égale à 1,5 g.l⁻¹, l'utilisation des concentrés de fibrinogène apparaît impérative et doit être débutée en même temps que les autres produits sanguins [12, 13]. Cette administration doit aussi dépendre du poids du patient en se basant sur une moyenne de 50 mg/kg (< 50 kg : 1,5 g ; 50-80 : 3 g ; > 80 kg : 4,5 g). S'il n'existe pas de travaux montrant le bénéfice d'une telle attitude (ratio plus fibrinogène), des travaux utilisant des concentrés de facteurs ont montré, sur une population de traumatisés sévères, que cela permettait de réduire l'incidence de TM [14]. On peut également supposer que si le patient présente des critères de TM, il présentera une coagulopathie avec très probablement déjà un déficit en fibrinogène qu'il faudra corriger.

D'un point de vue pratique, la première commande comportera :

- CGR O⁻ : nombre dépendant de l'hémoglobine d'arrivée (Hemocue®)
- Fibrinogène : 50 mg/kg
- PFC : selon un ratio PFC:CGR de 1:2 avec des PFC AB⁻
- Plaquette : supplémentation systématique tous les 6 CGR puis adaptée selon la numération plaquettaire (posologie selon le CTS, 1 UI/7-10 kg)
- Calcium : supplémentation systématique à l'admission puis tous les 6 CGR
- Acide tranexamique : supplémentation systématique à l'admission si pas réalisée par l'équipe de Smur (1 g puis soit 1g en 8 heures, soit 1 g/3h en période hémorragique).

La transfusion sera ensuite adaptée sur le bilan de biologie mais également en fonction de l'évolution clinique, en particulier la persistance ou non d'un saignement.

DÉCLENCHEMENT D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE

Si l'anticipation est un élément important en traumatologie, il faut reconnaître que nous manquons de critères fiables de prédiction de TM dès la phase préhospitalière. Le Shock Index pourrait être utile, mais n'a pas été validé en préhospitalier. Le MGAP et le *Revised Trauma Score* ont une assez bonne capacité à prédire le recours à une transfusion de plus de 6 CGR [15]. Un travail récent a décrit un score intitulé « *Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score – TICCS* » et qui vise à identifier en préhospitalier les patients qui vont nécessiter une stratégie de type « *Damage Control* » [16]. Il est destiné au Paramedics et comporte : l'évaluation globale de la sévérité, la pression artérielle et l'évaluation des lésions traumatiques. Selon les auteurs, le score TICCS permettrait de prédire correctement le recours au *Damage Control*. En France, grâce à la présence de médecin en préhospitalier, ce type de score est probablement moins utile et l'on devrait se rapprocher de score du type ABC en raison de la diffusion des techniques échographiques de type FAST (*Focused Assessment of Sonography for Trauma*) et de l'apport de la mesure déportée de l'hémoglobine.

À l'hôpital, le protocole de TM peut être déclenché selon l'impression clinique ou à l'aide d'un score de TM. Ce qui semble acquis c'est que l'utilisation d'un score est supérieur au jugement du clinicien [17]. L'utilisation d'une mesure déportée de l'INR pourrait également être très utile, car à l'admission un INR > 2 sera fortement évocateur du recours à la TM. Différents scores sont disponibles (TASH, McLaughlin, ABC,...). Le score ABC qui comprend le type de trauma (pénétrant vs. fermé), la fréquence cardiaque (> 120 b.min⁻¹), la pression artérielle systolique (< 90 mmHg) et la présence à la FAST d'un épanchement péritonéal est l'un des scores les plus précis et faciles à calculer. On estime que pour prédire le recours à une TM, un score ABC > 2 a une sensibilité de 75 % et une spécificité de 86 % [18].

Une fois les critères de déclenchement définis, il importera de vérifier que tout le processus de délivrance des produits sanguins est prêt et organisé, du centre de transfusion sanguine jusqu'au patient, y compris la répétition des examens de biologie pour évaluer l'effet de l'administration des produits sanguins.

Dans ce cadre et compte tenu de la difficulté de la gestion de telle situation au déchocage ou au bloc opératoire, nous proposons une check-list à suivre au cours de la prise en charge et qui récapitule tous les points clefs de la gestion du choc hémorragique (Figure 1).

OBJECTIFS TRANSFUSIONNELS

Les objectifs transfusionnels sont ceux suggérés par les récentes recommandations françaises sur le choc hémorragique et rejoignent les recommandations européennes. Les produits sanguins devront être administrés si :

- *Selon la biologie standard*

- TP < 40 %.
- Fibrinogène < 1,5 g.l⁻¹ voir 2 g.l⁻¹ pour certains auteurs.
- Plaquette < 100.10⁹.l⁻¹ (choc hémorragique).
- ***Selon une technique viscoélastique***
 - Seuils selon les centres, en se basant à partir du ROTEM[®] sur l'EXTEM et le FIBTEM.
- ***A ces objectifs***, doit s'associer le contrôle des autres éléments de la triade létale, comprenant l'acidose, l'hypothermie et l'hypocalcémie.

QUAND ARRÊTER UN PROTOCOLE DE TM ?

L'objectif de l'activation du protocole de TM est de réduire le délai de correction de l'anémie et des anomalies de l'hémostase. Cependant, si la première délivrance de produits sanguins doit être préétablie et suivre les règles établies dans le protocole en cas d'état de choc sévère, dès que la situation sera contrôlée, l'objectif sera d'adapter les thérapeutiques à l'aide d'examen de biologie. S'il existe un protocole d'initiation de la TM, il doit ainsi exister un protocole d'arrêt de TM. Celui-ci aura pour objectif d'éviter la surcorrection (administration inutile de produit) ou la sous-correction (retard thérapeutique). Il sera basé sur la clinique (arrêt du saignement, réchauffement du patient, diminution de la noradrénaline), diminution du base excess ou de la lactatémie, diminution des troubles de l'hémostase selon la biologie standard ou, ainsi que suggéré récemment par Johansson et al. [19], selon les résultats obtenus par les techniques viscoélastiques.

LIMITES DES PROTOCOLES DE TRANSFUSION MASSIVE

L'intérêt des protocoles de TM est comme indiqué précédemment de déclencher automatiquement la transfusion d'un patient selon des règles préétablies sans avoir à réfléchir et perdre du temps sur le type et le nombre de produits à administrer. Dans ce cadre, la correction de la coagulopathie occupe une place centrale avec l'intérêt démontré dans la littérature de l'administration précoce de PFC et de plaquette par rapport à des situations où l'on administrait des CGR puis secondairement des PFC et des plaquettes. Les travaux qui tournent autour des ratios montrent ainsi que la précocité de l'administration en produits sanguins labiles est aussi importante que la quantité délivrée. A ce sujet de vraies interrogations persistent sur la quantité de PFC à délivrer.

- ***Quantité à administrer et efficacité des PFC***

Les PFC sont disponibles depuis le début des années 40. Ils ont été initialement utilisés comme produit de remplissage. La plupart des recommandations proposent de les utiliser pour traiter les troubles de la coagulation rencontrés dans les chocs hémorragiques à la posologie de 10 à 15 ml/kg [12, 13]. Néanmoins leur efficacité est très discutable et de très nombreux effets secondaires sont désormais répertoriés : TRALI, infection, défaillance

multiviscérale, aggravation de l'hypothermie et/ou de l'hémodilution, hypocalcémie, choc anaphylactique au bleu de méthylène, ... [20, 21]. En ce qui concerne leur efficacité, celle-ci est discutée et des travaux cliniques et expérimentaux ont montré que les PFC avaient un effet limité sur l'hémostase [20, 22]. Les posologies qui permettraient d'obtenir un effet dans 100 % des cas, dans une situation de coagulopathie sur choc septique, seraient ainsi de 30 ml/kg [23]. Il a également été récemment suggéré que l'effet des PFC était variable d'une poche à une autre avec des INR pouvant varier de 1 à plus de 1.3. De plus et compte tenu de ce phénomène, l'effet des PFC va dépendre également de l'INR du patient [22]. Cet effet sera d'autant plus important que l'INR est élevé. Par exemple, si l'INR est de 1.5 et que suffisamment de facteurs sont donnés pour augmenter leur concentration de 10 %, l'INR diminuera à seulement 1.4. A l'opposé, si l'INR de départ est à 3.0, il diminuera à 2.3 [20]. Enfin, on considère également qu'une poche de PFC permet d'augmenter en moyenne de 2,5 % les concentrations de facteurs chez un adulte de 70 kg [20].

Ce phénomène permet d'entrevoir clairement les limites de la stratégie basée sur les ratios. En effet, pour un patient présentant une coagulopathie sévère avec un TP < 20 % et une hémoglobine à 5 g.dL⁻¹, on imagine que la commande initiale de CGR pourrait être de 5 à 6 poches, associé à 5 ou 6 PFC. Avec 6 PFC, l'augmentation de TP ne serait que de 15 %, ne permettant pas au TP de remonter au-delà de 40 %, à condition toutefois que les phénomènes hémorragiques et/ou de consommation soient contrôlés, car sinon l'augmentation serait moindre.

Ces limites ont été récemment rapportées dans une étude prospective observationnelle européenne ayant permis l'inclusion de 106 patients présentant un traumatisme sévère. Les auteurs ont suggéré que malgré une stratégie de ratio PFC:CGR élevé (1:1 à 2:3 selon les centres), ils observaient au mieux une stabilisation des paramètres mais le plus souvent une dégradation du bilan d'hémostase en biologie standard ou avec le TEG[®]. Il n'y avait que lorsque du fibrinogène (cryoprécipité) était apporté qu'une amélioration des paramètres de l'hémostase était observée. L'ensemble de ces éléments nous a conduits depuis plusieurs années à limiter l'utilisation des PFC aux patients les plus graves (TP < 20-30 %), en les utilisant à des plus grandes posologies (20-30 ml/kg) ou en les associant aux concentrés prothrombiniques (CCP), et en utilisant le ROTEM[®] pour adapter le traitement.

PLACE DES COMPLEXES DE CONCENTRES PROTHROMBINIQUES (CCP)

Les CCP (Kanokad[®], Octaplex[®] et Beriplex[®]) contiennent des facteurs de coagulation (F II, FVII, FIX et FX) essentiels pour la génération de thrombine. Si les CCP sont utilisés pour antagoniser l'effet des AVK depuis plusieurs années, ils sont utilisés désormais par certaines équipes pour traiter des déficits acquis de l'hémostase comme observés chez le traumatisé sévère ou en chirurgie cardiaque [14, 24, 25].

Plusieurs travaux expérimentaux chez le cochon en état de choc hémorragique et avec une coagulopathie (déperdition/dilution) ont permis d'observer la normalisation des paramètres de la coagulation par l'injection de CCP [26]. En clinique humaine, les travaux sont surtout le fait d'équipes autrichiennes et allemandes. Ils montrent que l'utilisation des CCP, en particulier lorsqu'elle est guidée par le ROTEM, est efficace et permet de réduire la transfusion sanguine [14, 24]. En comparaison avec une série de patients traitée de manière 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 plaquette [14]. En situation de choc hémorragique réfractaire périopératoire ou, après l'échec de PFC et de CP, il a été observé que l'injection de PCC permettait d'obtenir une hémostase chez 78 % des patients et était associée à une diminution des besoins en transfusion [27].

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.

- *Limites de l'utilisation des CCP*

L'utilisation des CCP pose néanmoins certaines questions. En effet, les CCP disponibles sur le marché présentent des compositions différentes en facteurs pro- et anticoagulant avec comme résultante un effet différent sur la génération de thrombine et un impact potentiel sur le risque thrombotique post administration [28]. 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 [28], et dans certaines situations telles que l'état de choc hémorragique, induire un déséquilibre entre les facteurs pro- et anticoagulants. Grottke et al. [29] 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 thrombus chez tous les animaux et une CIVD chez 44 % d'entre eux. 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 anticoagulant induit par l'apport massif de facteurs procoagulants. 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-dépendant mais pas le facteur V, pouvant aboutir à une situation théorique de parahémophilie 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 ».

CONCLUSION

Un protocole de transfusion massive doit être prêt dans tous les services qui reçoivent des patients à risque de saignement important. Ce protocole doit, en plus de détailler l'utilisation des produits sanguins, comprendre toutes les étapes allant de la délivrance à l'évaluation de l'efficacité biologique et clinique, mais également les conditions de l'arrêt du protocole. En plus des CGR et des PFC, ce protocole doit comprendre impérativement de l'acide tranexamique, des concentrés de fibrinogène et de plaquettes. Enfin, une réévaluation du protocole et de son application doit être élaborée à travers une procédure d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

FIGURE 1. CHECK-LIST du choc hémorragique (CHU Lyon Sud, Pierre Bénite).

CHECK-LIST CHOC HEMORRAGIQUE	
EVALUATION	
• Evaluer Sévérité du Choc	PAS, FC, BE, Lactate, HemoCue
• Identifier Traiter Hémorragie Extériorisée	Suture, Sonde à ballonnet, Garrot
• Identifier Hémorragie non Extériorisée	FAST, Rx Pulm/Bassin, BodyScanner
• Identifier Coagulopathie - Hyperfibrinolyse	ROTEM / Hémostase Standard / Acide Tranexamique 1g
• Recherche Prise Anticoagulant / AAP	Interrogatoire, Dossier Médical
OBJECTIFS RÉANIMATION	
• Avant hémostase : PAS 70 – 90 mmHg (sauf TCG)	Cristalloïde, NADN si RV > 1500 ml
• Après hémostase : PAM 60-65	Monitorer hémodynamique
• Corriger Acidose = pH > 7,3	Bicarbonate (pH < 7,1), Correction Anémie / Hypovolémie
• Température ≥ 36° c	Réchauffer Solutés, Couverture Air Pulsée
• Hémoglobine 70-90 g.l ⁻¹	Titrer CGR, Répéter HemoCue
OBJECTIFS COAGULOPATHIE	
• A5 FIBTEM > 6 mm (ou Fibrinogène > 1,5 g.l ⁻¹)	Concentrés Fibrinogène 50-100 mg/kg
• CT EXTEM < 98 s et A5 EXTEM > 23 mm (ou TP ≥ 40 %)	TP < 25 % : PFC 20-30ml/kg TP 25-40 % : PFC 10-15 ml/kg (ou PCC 20-25 UI/kg)
• Plaquette > 50 G.l ⁻¹	MCP / CPA selon le poids
• Normocalcémie	Supplémentation Systématique / 4-6 CGR
ANESTHESIE	
• Hypnotique	Kétamine 2-3 mg/kg puis 3-5 mg/kg IVSE
• Morphinique	Dès que Situation Hémodynamique Contrôlée
• Curare (Célocurine / Esmeron)	Si Patient Champé et Chirurgien Prêt

RÉFÉRENCES

1. Murthi SB, Dutton RP, Edelman BB, Scalea TM, Hess JR. Transfusion medicine in trauma patients. *Expert Rev Hematol*. 2008;1(1):99-109.
2. Perkins J, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CE. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med*. 2008;36:[Suppl.]:S325-S39.
3. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins J, Cox DE, Wade C, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma*. 2008;64:S57-S63.
4. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009;66:346-52.
5. Yücel N, Lefering R, Maegele M, et al. Trauma associated severe hemorrhage (TASH)-score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60:1228-36.
6. 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.
7. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66:1616-24.
8. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127-36.
9. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. 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.
10. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackburne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010;210:957-65.
11. Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, White N, Wade CE, Cotton BA, et al. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1 Suppl 1):S31-9.
12. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanim* 2015;1:62-74.
13. 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.
14. 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.
15. Raux M, Sartorius D, Le Manach Y, David JS, Riou B, Vivien B. What do prehospital trauma scores predict besides mortality? *J Trauma*. 2011;71:754-9.
16. Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results

of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18:648.

17. Pommerening MJ, Goodman MD, Holcomb JB, Wade CE, Fox EE, Del Junco DJ, et al. Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury*. 2015;46:807-13.
18. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S33-9.
19. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood*. 2014;124:3052-8.
20. Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth*. 2014;113 Suppl 2:ii3-8.
21. 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.
22. 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.
23. 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. *Brit J Haematol*. 2004;125:69-73.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:R105.
28. 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.
29. 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.