HAL
open science

# Complications thrombo-emboliques du traumatisé crânien grave : intérêt de la thromboélastométrie

Julie Bardon

## To cite this version:

Julie Bardon. Complications thrombo-emboliques du traumatisé crânien grave : intérêt de la thromboélastométrie. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00813084

**HAL Id: dumas-00813084**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00813084v1**

Submitted on 15 Apr 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

# AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

# LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2013 N°

# Complications thromboemboliques du traumatisé crânien grave : Intérêt de la thromboélastométrie

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

**Julie BARDON**
Née le 22 Août 1983 à Dijon (21)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 05 avril 2013

Devant le jury composé de :

**Président du jury** : Monsieur le Professeur Jean-François PAYEN
**Membres du jury** : Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO
Monsieur le Professeur Charles-Marc SAMAMA
Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON
Monsieur le Docteur Julien PICARD (Directeur de thèse)

# Liste des Professeurs Universitaires et Maîtres de

# Conférence des Universités – Praticiens Hospitaliers

Université Joseph Fourier
Faculté de Médecine de Grenoble
Domaine de la Merci
38 700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté de Médecine :
Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET

| Nom - Prénom | Discipline |
|---|---|
| ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | chirurgie générale |
| BACONNIER Pierre | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| BAGUET Jean-Philippe | Cardiologie |
| BALOSSO Jacques | Radiothérapie |
| BARRET Luc | Médecine légale et droit de la santé |
| BAUDAIN Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| BEANI Jean-Claude | Dermato-vénéréologie |
| BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| BERGER François | Biologie cellulaire |
| BLIN Dominique | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| BOSSON Jean-Luc | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| BRAMBILLA CHRISTIAN | Pneumologie |
| BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |

| | |
|---|---|
| CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| CHIQUET Christophe | Ophtalmologie |
| CHIROSSEL Jean-Paul | Anatomie |
| CINQUIN Philippe | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| COHEN Olivier | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| DE GAUDEMARIS Régis | Médecine et santé au travail |
| DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| DEMONGEOT Jacques | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| FAUCHERON Jean-Luc | chirurgie générale |
| FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| FONTAINE Eric | Nutrition |
| FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| GAVAZZI Gaetan | Gériatrie et biologie du vieillissement |

| | |
|---|---|
| GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| HALIMI Serge | Nutrition |
| HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| HOMMEL Marc | Neurologie |
| JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| JUVIN Robert | Rhumatologie |
| KAHANE Philippe | Physiologie |
| KRACK Paul | Neurologie |
| KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| LABARERE José | Département de veille sanitaire |
| LANTUEJOUL Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| LE BAS Jean-François | Biophysique et médecine nucléaire |
| LEBEAU Jacques | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénéréologie |
| LEROUX Dominique | Génétique |
| LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| LETOUBLON Christian | chirurgie générale |
| LEVY Patrick | Physiologie |
| LUNARDI Joël | Biochimie et biologie moléculaire |
| MACHECOURT Jacques | Cardiologie |
| MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |

| | |
|---|---|
| MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| MORO Elena | Neurologie |
| MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie |
| PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PASSAGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PISON Christophe | Pneumologie |
| PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| POLACK Benoît | Hématologie |
| PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| REYT Emile | Oto-rhino-laryngologie |
| RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| ROMANET J. Paul | Ophtalmologie |

| | |
|---|---|
| SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| SCHWEBEL Carole | Réanimation médicale |
| SERGENT Fabrice | Gynécologie obstétrique |
| SESSA Carmine | Chirurgie vasculaire |
| STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| TIMSIT Jean-François | Réanimation |
| TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

## Liste des Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers 2012-2013

| Nom - Prénom | Discipline |
|---|---|
| APTEL Florent | Ophtalmologie |
| BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| BOUTONNAT Jean | Cytologie et histologie |
| BOUZAT Pierre | Réanimation |
| BRENIER-PINCHART M.Pierre | Parasitologie et mycologie |
| BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| CALLANAN-WILSON Mary | Hématologie, transfusion |
| DERANSART Colin | Physiologie |
| DETANTE Olivier | Neurologie |
| DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| GILLOIS Pierre | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine | Physiologie |
| MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| MC LEER (FLORIN) Anne | Cytologie et histologie |
| MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MOUCHET Patrick | Physiologie |
| PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |

| | |
|---|---|
| PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| RAY Pierre | Génétique |
| RIALLE Vincent | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| SATRE Véronique | Génétique |
| STASIA Marie-Josée | Biochimie et biologie moléculaire |
| TAMISIER Renaud | Physiologie |

# Remerciements

*Au Président de thèse,*

***Monsieur le Professeur Jean-François Payen,***

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Merci d'avoir accepté notre soutenance un peu particulière qui nous était si chère à Lucie et moi.
Pour votre pédagogie, votre disponibilité, votre proximité auprès de vos internes malgré votre planning surchargé, pour votre présence active aux pots de thèse de chacun et surtout pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu au cours de ses cinq années dans votre département, je vous remercie.
Les débriefing hebdomadaires aux cours du lundi, confortablement installées au fond de la salle de cours du PAR ainsi que vos remontrances régulières (et justifiées !!) à ce sujet vont me manquer…Je vous souhaite d'avoir de futures internes moins bavardes et plus disciplinées dans les années à venir, en sachant que la race des pintades est en voie d'extinction d'ici les mois à venir !

*Aux membres du Jury,*

***Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,***

Pour votre pédagogie, votre enseignement, vos conseils lors de ces cinq années d'internat et pour votre participation à mon jury, je vous remercie.

***Monsieur le Professeur Charles-Marc Samama,***

Votre présence dans mon jury est un honneur. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette soutenance pour apporter votre avis d'expert sur mon travail.

***Monsieur le Professeur Jean-Luc Bosson,***

Pour votre aide dans l'élaboration de ce projet avec le CIC et pour me faire l'honneur de juger ce travail, je vous remercie.
Merci également à Monsieur Jean-Louis Quesada pour sa gentillesse, son implication et sa disponibilité pour la réalisation de mes statistiques.

***Monsieur le Docteur Julien Picard,***

Pour ton investissement et ton dynamisme dans ce projet, pour la confiance (ou l'inconscience !!) que tu m'as accordé en m'associant à ce travail, pour ton perfectionnisme qui m'a poussé dans mes retranchements, pour m'avoir forcé à soumettre des abstracts en français puis en anglais et ainsi me permettre de progresser, je te remercie grandement.
Merci aussi pour ton amitié et ta patience pour supporter deux pintades…Ca n'a pas du être facile tous les jours et tu as du regretter ton choix plus d'une fois !
Ne change pas et reste toujours le gentil CCA de l'URC sur qui ma promo a pu compter à ses débuts houleux.

*Aux impliqués dans ce projet,*

***A Monsieur le Docteur Philippe Declety,***

Tu aurais pu figurer dans le paragraphe supérieur mais tu as tenu à laisser ta place à d'autres membres de jury… J'aurai pourtant adoré te voir en robe !
Merci de m'avoir permis de faire partie de cette belle aventure « ROTEM » en acceptant les choix de Julien, pour ta présence à chacune de mes présentations (avec ou sans gestes…), bref pour ton soutien dans ce long projet, même si tes coups de gueule m'ont parfois déroutés. Tu seras bientôt débarrassé d'une des pintades…courage il n'en restera qu'une à supporter!

***A Lucie, ma Lulu Pintadas adorée,***

Il me faudrait trop de lignes pour te dire tout ce que j'ai à te dire alors…merci d'être toi, merci pour ton aide dans ce lourd projet, merci pour tes « plans de batailles des pintades », merci pour tes mails et tes appels remontent-moral, merci pour tout !
Encore une fois merci pour ta présence si réconfortante à mes côtés pour ce jour qui devait être si heureux…Je te serai éternellement reconnaissante et avec une dette éternelle (Et encore désolée pour ton ulcère d'un soir !)
Mais je suis si heureuse d'avoir mené ce travail avec toi et de l'avoir soutenu à tes côtés. J'espère que ta présence m'aura empêché de virer fontaine et surtout…que la fête sera terrible !

***Au téléphone rouge,***

Tu nous as accompagné pendant ces deux années et demi d'inclusion et je tenais à te remercier pour tes bons et loyaux services. C'est avec une grande joie que je me débarrasse de toi tout de même : tes sonneries nocturnes, tes appels manqués du 04.76.76.75.75 (sans message vocal bien sûr !), ta présence dans les poches trop petites des blouses ne me manqueront pas !!! Bonne retraite !

## *Aux Chefs et aux équipes*

***A la RPC…***

Stage difficile pour tout interne d'anesthésie-réa, ce semestre à vos côtés restera un bon moment malgré l'absence de fenêtres ! Alors merci à vous Pierre, Dominique, Marie-Christine, Jérôme, Christophe pour vos enseignements et votre tolérance envers la pintade que je suis. Merci à Chaton alias le Docteur Pierre Bouzat, MCU de son état, qui a été un co-interne un peu particulier (interne ou chef ? On ne savait plus trop !) et un CCA bien sympathique !!
Un grand hommage à l'équipe paramédicale de ce service qui en fait un service humain où il fait bon faire ses gardes pour profiter des folles nuits urciennes !

***A la RNC,***

A Bertrand Fauvage et ses enseignements précieux,
A Gilles, Merci pour ta gentillesse, ton humanisme, ton intelligence…Je ne sais pas comment te remercier pour ta grande contribution à la réussite de cette étude : tu as rattrapé les inclusions oubliées, pensé à faire les bilans de suivi (sans qu'on ai eu à te harceler !), demandé les EDV, motivé les autres pour notre cause, fais une petite mallette « ROTEM » pour nous aider dans nos prescriptions…bref MERCI ! Reste toi même et ne change pas !
A Bashar, Marco, Sam, François, Charles, pour vos implications dans ce travail et votre gentillesse à chaque passage au 5$^{e}$ étage
Un grand merci à toute l'équipe paramédicale pour votre aide précieuse à mes débuts en garde sénior et lors de mon stage parmi vous…Toutes aussi folles les unes que les autres mais quelle ambiance et quelle qualité de travail vous faisiez !

***A la Réa 9,***

Merci à Michel, Joël, Daniel, Sylvaine, Damien, Myriam, Maria pour ce super stage passé à vos côtés ! Merci de m'avoir épargné la MAP grâce à votre gentillesse et de nous avoir supporté avec Améloche !
Merci également à toute l'équipe paramédicale qui était, comme dans toutes les réa, très joyeuse et performante.

***Aux formidables secrétaires du PAR,***

Ovation à Jocelyne, notre Maman du PAR qui veille sur chaque interne et qui nous résout en deux clics de souris bien des problèmes (habilitations, paperasse en tout genre…)
Merci à Corinne et Sandrine pour votre amitié et votre grain de folie (surtout Sandrine !)
Merci à vous et à Stéphanie également pour votre disponibilité et votre rapidité pour récupérer nos dossiers perdus.

***Aux Anesthésistes du CHU,***

A Martine et à ton amitié et ton soutien pour la réalisation de mon mémoire,
A Françoise, Julien, Séb, Franck, Jean-Paul, Ana, Luis, Bruno, Yves et tous ceux que j'ai croisé au cours de mon internat
Merci à tous pour vos enseignements, votre sympathie et votre bonne humeur, j'ai apprécié de travailler avec vous.

***Aux anesthésistes et réanimateurs des périph',***

A Stéphane F., Rim, Cyrille, Michel B., Bernard, Alexis, Jean-Marc, Vincent, Philippe,
J'ai reçu un accueil chaleureux et une formation de qualité au sein des hôpitaux périphériques et je vous en remercie.

***Aux anesthésistes et IADE de la Mut (et aux autres « Mutualistes »),***

Merci pour ces 6 mois formidables que j'ai passé à vos côtés et surtout…Merci de m'accueillir au sein de votre équipe ! Il me tarde d'être à début mai pour enfin vous rejoindre!

*A ceux qui m'ont entouré durant toutes ces années*

***A Romain,***

Tu as subi et affronté toutes ces années de médecine : ma P1 et mon attaque virale, ma joyeuse P2 et ses soirées, ma D4 et ses sacrifices et enfin, tu as accepté de te déraciner pour me permettre de finir ma formation à Grenoble…et tu es toujours là !
Merci d'être à mes côtés et de me soutenir en toutes circonstances dans mes projets,
Merci d'être un si bon Papa pour Pierre : tu m'as bien montré que tu pouvais faire face à toutes les situations et j'espère que tu assureras autant avec le(s ?!) prochain(s) !
Je suis fière d'être désormais une Madame Chaux !

***A mes Parents,***

Vous m'avez éduqué dans le respect de l'autre et j'espère toujours garder cette dimension humaine dans mon travail… Ne craignez donc pas ma « brutalité » légendaire pour les patients, je n'ai encore aucune plainte en ce sens à mon actif !
Merci pour votre éducation, votre présence, votre soutien dans la plupart de mes projets (si l'on omet mon permis moto…)

***A Pierre,***

Merci de nous apporter ton amour, tes sourires, tes câlins moelleux, tes petites blagues malgré ton caractère déjà bien affirmé…Tu es la plus belle chose qui nous soit arrivée et je suis certain que tu seras un grand frère formidable !

***A ma grande soeurette Do,***

Merci de ton soutien en toutes circonstances et de tes précieux conseils. Nous sommes loin géographiquement mais je sais que tu n'es jamais bien loin quand même !

Merci au p'tit Nico qui te rend si heureuse, à Chloé ma nièce préférée (normal c'est la seule) et à la 2e mini Belette ♀ / ♂ en préparation !!

***A Jean,***

Merci pour ta joie de vivre, pour tes SMS et ton profil Facebook à 80 ans passés, pour ta présence à mon mariage malgré ta grande fatigue,
Je sais que tu aurais adoré être là pour ma thèse et j'espère avoir la joie de vieillir aussi bien que toi ! Tu me manques tant !

***A Yves,***

Je me plais à penser que tu aurais été fier d'avoir une consoeur parmi tes petits-enfants d'adoption. Tu as toujours été avec moi à chaque étape de ces longues études. Tu me manques…

***A toute la famille Bardon / Bohley and Co***

Nos (trop rares !) fêtes de famille sont toujours des bons moments et je suis fière de faire partie de ces belle troupe de cousins déjantés !
Merci à toi aussi Mémé de rester si joyeuse et dynamique en Doyenne vénérée et respectée par chacun…Tu es aussi un bel exemple de « vieillerie réussie ! »

*Aux Amis et Copains internes anesthésistes Grenoblois*

***A Améloche,***

Mon stage en réa 9 avec toi restera un moment clé de mon internat. Tu as été là avant, pendant (!) et après la naissance de Pierre et je t'en suis à jamais reconnaissante. Merci pour ta bonne humeur permanente (ponctuée de quelques coups de gueule dont je n'ai jamais à subir les foudres !!ouf !) et ton amitié qui m'es si chère. Nos retrouvailles quotidiennes au vestiaire vont me manquer au plus haut point !
Merci également à Simon et ses grognes anti-Grenoble…mais arrête de remonter Romain !!!
Vous aurez quand même toujours un lit prêt à vous accueillir chez nous quand tu auras fini par avoir le dernier mot, pour perpétuer nos soirées funky…(à plus que 5 je le souhaite !)

***A Amélache,***

Réservée au premier abord, tu es en fait aussi barjot que nous toutes…Alors, Merci pour ces 6 mois à tes côtés et nos blabla quotidiens dans le train/bus au lieu de travailler nos thèses respectives ! Tu imagines le temps qu'on aurait gagné sinon ?! Mais qu'est ce que c'était plus sympa!
A l'heure où tu liras ces lignes, mini-Amélache ou mini-Brice sera là…Profitez en surtout !

***A Christine,***

La troisième pintade officielle du PAR…Il n'a pas toujours été simple de travailler avec toi, tant tu es performante mais ce stage à l'URC avec Lulu et toi restera un très bon souvenir !

***A Isa, Julien et Sylvain,***

Les trois non-en-retard de la promo…et déjà partis (ou presque) pour d'autres cieux professionnels. Merci à toi Isa, tu as été une super co-interne et Merci à mes deux mecs de la promo, pour qui les soirées n'ont pas dû être toujours de tout repos…Oui je sais, des pintades ça glousse et ça fait du bruit…

***A Clothilde, Noémie, Evodie, Marine, Géraldine***

Merci à toutes pour votre soutien en toutes circonstances, pour votre joie de vivre, pour vos caractères bien trempés (mais il faut !), pour nos soirées girly ragots-du-PAR.
Spéciale dédicace à Marine qui a été une super CCA en réa 9, une super chef au vasculaire et de tes précieux conseils issus de la LLL ;-)

***A tous les internes*** : Yvo, Tibo, Luc, Marion, Perrine, Fanny et tous les autres !!!

***Aux copines infirmières,***

A Amand', Isa, Marion, Laure-Anne, Nat, Faf, Marie, Céline,
Merci pour nos soirées fiiiiiiiiiiiiiiiles…c'est toujours un plaisir de remplir le Doodle ! Nos rencontres dans les couloirs du 1e étage vont me manquer mais je tiens à rester sur la mailing list !!!
A Marie-Annick, Evelyne, Charlotte, Maria, Luc, Daniel, Régis, Olivier, David, Aline, Mathieu, et tous les autres : travailler avec vous comme IADE à mes côtés a été un plaisir. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour la bonne humeur qui vos habite !

*Aux Amis externes Dijonnais,*

***A Maud, La Béac' alias le clone,***

Une amie sur qui je peux compter…Merci pour toutes ces années avec toi, ces soirées à s'occuper l'une de l'autre (no comment), les soirées pyjamas, les soirées révisions, les AM piscine (quand l'eau est chaude…), les Corposki, le camping du Val d'Amour, et j'en passe ! Désolée pour t'avoir empêché de dormir tant de fois à cause de mes décibels ! On s'appelle moins mais tu restes tout aussi importante et présente dans mon cœur.

***A Cac, la Flam's, Touc-Touc, Benbeck, Pascal, La Françoise, Giet, Angue…***

Ces folles années de Domby étaient si terribles…On avait hâte d'être internes, mais qu'est ce qu'on était bien externes !! Merci pour ces soirées, ces fêtes intégrales, ces vacances, ces fous rires, vos maxi compil…et puis pour ces révisions à la BU, pas toujours très productives !
Spéciale dédicace à Misou-Misou qui ne viendra probablement pas à ma thèse…mais vu qu'on ne sait toujours pas qui c'est ;-)))

*Aux Amis d'avant et d'après, non « médicaux »*

***Aux Moulette,***

Notre exemple permanent de réussite familiale pour Romain et moi…Merci pour votre simplicité et votre amitié. Maururu roa !

***A Nat,***

A nos folles soirées complètement déjantées dans le sous-sol de Quétigny ou à Chambéry…Trop de choses à dire ! Merci pour ton amitié qui compte énormément pour moi. On ne se voit pas assez mais je ne t'oublie pas.

***A Alex' et Jérôme,***

Si il y a une chose de bien au 1015 avenue des JO (et sur laquelle même Romain sera d'accord), c'est de vous avoir eu comme voisin ! Merci pour votre amitié à tous les deux qui est très importante pour nous. Et Merci pour les échanges de garde…de chat !

# Résumé


***Introduction***

Les traumatisés crâniens graves (TCG) sont à haut risque d'évènements thromboemboliques (ETE), définis par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP). Il n'existe pas de recommandations consensuelles quant aux modalités de prévention et de traitement des ETE chez ces patients initialement à haut risque d'aggravation hémorragique. L'hypercoagulabilité est mal définie par les paramètres clinico-biologiques classiques (thrombocytose, hyperfibrinogénémie) et la thromboélastométrie offre une alternative.

***Matériels et méthodes***

Nous avons étudié de manière prospective les ETE et l'évolution des paramètres biologiques classiques et thromboélastométriques (ROTEM) chez le TCG. Le suivi comprenait un examen clinique quotidien, des bilans biologiques classiques et thromboélastométriques à H0, H12, H24, J7, J14 et J28 et la réalisation d'écho-doppler veineux hebdomadaires à la recherche d'ETE.

***Résultats***

Un ETE a été diagnostiqué chez 13% des 93 patients inclus (6 TVP et 6 EP). Le délai médian de survenue d'un ETE était de 11 jours (TVP 14 jours – EP 5 jours) avec un délai médian d'instauration d'un traitement anticoagulant à 6,5 jours. La thromboélastométrie a montré une augmentation de la fermeté du caillot au cours du temps avec un profil d'hypercoagulabilité dès J7. Il n'a néanmoins pas été observé de différence statistiquement significative en termes de paramètres biologiques classiques et thromboélastométriques entre les groupes ETE+ et ETE-.

***Conclusion***

La thromboélastométrie associée à la biologie classique est un outil pouvant améliorer la qualité et la précocité du diagnostic d'hypercoagulabilité et aider à l'instauration d'un traitement anticoagulant chez les TCG.

# Abstract

***Introduction***

Traumatic brain injuried (TBI) patients are at high risk of thromboembolic events (TE) as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). There is no consensual recommendations about prevention and treatment of TE in this population at high risk of intracranial hemorrhage. Hypercoagulability is not properly defined by usual clinical and biological data and thromboelastometry can be an alternative.

***Materials***

We prospectively studied TE and evolution of usual clinico-biological and thromboelastometric (ROTEM) data in severe TBI patients. The follow-up included a daily clinical examination, classical and thromboelastometric blood samplings on H0, H12, H24, D7, D14 and D28 combined with a weekly venous ultrasound test to investigate TE.

***Résultats***

Diagnosis of TE was done in 13% of the 93 patients included in the study (6 DVT, 6 PE). Median onset of TE was 11 days (14 days for DVT, 6 days for PE) with a median delay of anticoagulation onset of 6,5 days. There was no significant difference between TE+ and TE- patients in terms of usual nor thromboelastometric tests but thromboelastometric data analysis showed an increase of maximal clot firmness with apparition of a hypercoagulable profile on D7.

***Conclusion***

Thromboelastometry associated to usual biological tests can provide informative data on early hypercoagulable state diagnosis and help the clinician in anticoagulation onset decision in severe TBI patients.

# Sommaire

Remerciements ..... 10

Résumé ..... 16

Abstract ..... 17

Glossaire des termes utilisés ..... 20

Introduction ..... 21

Matériels et Méthodes ..... 25

1. Type d'étude ..... 26

2. Sélection des patients ..... 26
. Critères d'inclusion ..... 26
. Critères d'exclusion ..... 27

3. Protocole de l'étude ..... 27
. Caractéristiques de la population ..... 27
. Suivi des patients ..... 27
. Données d'imagerie ..... 28
. Données de monitorage ..... 28
. Données de suivi thromboembolique ..... 29

4. Examens biologiques standards ..... 29

5. Analyse thromboélastométrique par ROTEM® (TEM International) ..... 30
. Principe du ROTEM® ..... 30
. Les tests et leur interprétation ..... 32
. Utilisation au cours de l'étude ..... 32

6. Analyse statistique ..... 33

Résultats ..... 34

1. Données démographiques ..... 35

2. Données de biologie standard ..... 37
. A l'admission ..... 37
. Au cours du suivi ..... 38

3. Analyse descriptive des évènements thromboemboliques ..... 42
. Incidence des évènements thromboemboliques (ETE) et délai du diagnostic ..... 42
. Type d'anticoagulation et délai de mise en place ..... 43

4. Analyse descriptive des paramètres ROTEM ..... 45
. Evolution des paramètres thromboélastométriques au cours du suivi ..... 45
. Evolution des paramètres thromboélastométriques et ETE ..... 50

Discussion ..... 51

1. Données démographiques ..... 52

2. Prévention des évènements thromboemboliques ..... 52
. Données épidémiologiques et Problématique ..... 52
. Délai d'introduction de l'anticoagulation ..... 53
. Type d'anticoagulation prescrite ..... 53
. Posologie des traitements anti-thrombotiques ..... 54
. Surveillance des évènements thromboemboliques ..... 54
. Problématique du filtre cave ..... 55

3. Intérêt de la thromboélastométrie ..... 55
. Revue de la littérature « Thromboélastométrie et Hypercoagulabilité » ..... 55
. Evolution des paramètres biologiques dans notre étude ..... 56
. Intérêt de la thromboélastométrie ? ..... 57

4. Perspectives ..... 57

Conclusion ..... 58

Références bibliographiques ..... 61

Annexes ..... 66

Serment d'Hippocrate ..... 69

# Glossaire des termes utilisés

- AIS : Abbreviated Injury Scale
- AVK : anti vitamine K
- CPI : compression pneumatique intermittente
- EDV : écho-doppler veineux
- EP : embolie pulmonaire
- ETE : événement thromboembolique
- GCS : Score de Glasgow (Glasgow Coma Scale)
- GOS : Glasgow Outcome Scale
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire
- HIC : hémorragie intra-crânienne
- HNF : héparine non fractionnée
- HTIC : hypertension intracrânienne
- IMC : indice de masse corporelle
- INR : international normalized ratio
- IP : index de pulsatilité
- ISS : Injury Severity Score
- PAM : pression artérielle moyenne
- PDF : produit de dégradation de la fibrine
- PFC : plasma frais congelé
- PIC : pression intracrânienne
- PPSB : complexe prothrombinique humain
- TCA : temps de céphaline activée
- TC : traumatisme crânien
- TCG : traumatisé crânien grave
- TDM : tomodensitométrie, scanner
- TVP : thrombose veineuse profonde
- Vd : vitesse diastolique

# Introduction

Les traumatismes crâniens (TC) sont responsables d'une lourde mortalité (principale cause de décès secondaire à un traumatisme) et d'une morbidité importante (incapacité et handicap secondaires aux lésions neurologiques) [1]. C'est une affection relativement fréquente : 150 à 300 / 100 000 habitants sont hospitalisés chaque année pour traumatisme crânien et 25 / 100 000 personnes pour traumatisme crânien grave (TCG). Cette incidence diminue jusqu'à 9 / 100 000 habitants si l'on considère uniquement les patients avec un score AIS (Abbreviated Injury Scale) tête et cou supérieur à 5 [2,3]. L'incidence des traumatismes crâniens graves (TCG) est par ailleurs plus élevée dans la population jeune (traumatologie routière, sports à risques) et chez les sujets âgés de plus de 65 ans (chute mécanique, malaise, traitement anticoagulant).

Cette affection nécessite une prise en charge multidisciplinaire à la phase aigue (concept de la Golden Hour) afin d'améliorer le pronostic, ainsi qu'à moyen terme dans les centres de rééducation et de réadaptation pour optimiser la récupération de l'état antérieur. L'évolution initiale des TCG est ainsi marquée par les phénomènes d'aggravation de leurs lésions cérébrales mais aussi par deux complications extra-cérébrales : les pneumopathies précoces et les évènements thromboemboliques.

Les évènements thromboemboliques (ETE) d'origine veineuse sont fréquents chez les sujets hospitalisés (thrombose veineuse profonde TVP, embolie pulmonaire EP) et représentent un problème de santé publique majeur. Plus d'un million d'ETE sont diagnostiqués en Europe chaque année, avec une issue fatale dans 12% des cas[4,5]. Malgré la prophylaxie, plus de 15% des patients en phase aigue de leur affection sont concernés par les ETE[6] du fait de facteurs de risque spécifiques à la réanimation[7,8] : alitement prolongé, polytraumatisme, défaillances d'organe associées, ventilation mécanique, sepsis, abord veineux central....

L'incidence des ETE chez les TCG se situe entre 7% et 25% suivant les études[8,9] lorsque la prévention thromboembolique est mécanique par simple port de bandes de contention veineuse (type Biflex) et/ou compressions pneumatiques intermittentes au niveau des membres inférieurs[10,11]. Leur taux de survenue diminue entre 1,5% et 4,5% lorsque les patients bénéficient d'une double thrombo-prophylaxie, mécanique et pharmacologique[7,12,13], réduisant ainsi la morbidité et la mortalité liées à cette complication. Les TCG sont donc une population à haut risque d'évènements thromboemboliques mais du fait du risque d'aggravation des lésions hémorragiques cérébrales, ils sont habituellement contre-indiqués à l'anticoagulation précoce[14].

En effet, les cérébro-lésés présentent une coagulopathie aigue, localisée, qui contribue à l'aggravation initiale de leurs lésions cérébrales[15-21]. Afin d'améliorer le pronostic neurologique, il faut corriger les troubles de la coagulation, diagnostiqués sur le bilan

sanguin[22,23] : International Normalized Ratio (INR) augmenté, temps de céphaline activée (TCA) allongé, taux de plaquettes abaissé, fibrinogène diminué, Produits de dégradation de la Fibrine (PDF) et D-dimères augmentés. Pour cela, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations claires même si de nombreux produits ont été proposés : plasma frais congelé (PFC), Facteur VIIa, PPSB (Facteurs du Complexe Prothrombinique Humain), Fibrinogène, anti fibrinolytiques[16,24,25] avec comme objectifs minimaux une hémoglobine à 7-9 g/l, un TP à 60%, des plaquettes à 100 G/l et un fibrinogène > 1.5 g/l. Pour le diagnostic et le suivi des lésions cérébrales, il est préconisé de réaliser une tomodensitométrie (TDM) cérébrale à l'admission puis à la 24e heure post traumatique afin d'objectiver la taille maximale des atteintes intracérébrales. Dans ce contexte, l'introduction d'une anticoagulation, même préventive, risque d'aggraver les lésions hémorragiques[26,27] mais devant une TDM cérébrale de contrôle stable, la balance bénéfice/risque bascule en faveur de la prophylaxie thromboembolique[28,29].

A l'heure actuelle, il n'existe ainsi pas de recommandations précises concernant l'introduction de la thrombo-prophylaxie pharmacologique chez les TCG et nous ne disposons pas de méthodes diagnostiques fiables et éprouvées qui mettraient en évidence un statut d'hypercoagulabilité.

L'utilisation de la thromboélastométrie (ROTEM/TEG) est intéressante pour la prise en charge des patients présentant une coagulopathie en permettant l'évaluation rapide de la vitesse et de la qualité de formation du caillot, au lit du patient. Les résultats de la thromboélastométrie peuvent aider à guider la transfusion grâce à des protocoles[30] développés en chirurgie cardiaque[31], pour la transplantation hépatique[32], en obstétrique[33], en traumatologie[34] mais, il n'existe chez le patient TCG ni données prospectives sur l'évolution des paramètres thromboélastométriques ni protocole de prise en charge. Seule une étude rétrospective menée par Schöchl en 2011 rapporte l'intérêt majeur de la thromboélastométrie sur sang total chez le TCG puisque les modifications des paramètres thromboélastométriques (ROTEM®, TEM International, Munich) apporteraient un critère précoce de mauvais pronostic des TCG[35].

La thromboélastométrie permet l'exploration de l'hypercoagulabilité : la revue de la littérature de Dai et al.[36] chez des patients en post opératoire (chirurgies aortique, abdominale ou orthopédique) retrouve une augmentation de l'amplitude maximale du caillot (MA TEG® / MCF ROTEM®), associée au risque de TVP mais n'aboutit pas à la définition de seuils. Pour la définir, on peut retenir la proposition de Savry, basée sur l'association de paramètres biologiques classiques (plaquettes > $500.10^9$/l, fibrinogène plasmatique > 5g/l) et thromboélastométriques (EXTEM Maximal Clot Firmness MCF > 73mm)[37]. La

thromboélastométrie peut être utilisée par le clinicien pour mettre en évidence de manière précoce le passage d'un état d'hypocoagulabilité à un état d'hypercoagulabilité, en association avec les paramètres biologiques usuels, en post opératoire[38], ou en post traumatique[39]. A l'heure actuelle, l'hypercoagulabilité secondaire des TCG est peu étudiée par la thromboélastométrie, en dehors des travaux expérimentaux de Barklin[40], chez le cochon.

Le but de cette étude est ainsi de décrire pour la première fois de façon prospective l'évolution des tests biologiques classiques de la coagulation et des paramètres thromboélastométriques par ROTEM® après un traumatisme crânien grave isolé. Nous avons analysé plus précisément le délai d'apparition d'un profil hémostatique d'hypercoagulabilité et son association avec la survenue d'évènements thromboemboliques (thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires).

# Matériels et Méthodes

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, chez des patients admis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble pour traumatisme crânien grave, entre septembre 2010 et janvier 2013.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes SUD-EST II en date du 5 mai 2010 et par le Comité d'Ethique du Centre d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne en date du 26 juillet 2010. Tous les patients ont été traités selon les recommandations de pratiques cliniques en cours au moment de l'étude.

Une information écrite a été remise aux patients ou à leurs proches à défaut, s'ils n'étaient pas en mesure de la recevoir au moment de leur inclusion (*Annexe*). L'étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

## 2. Sélection des patients

### *. Critères d'inclusion*

Tous les patients sur la période d'inclusion répondant à ces critères ont été inclus :

- admission au déchocage ou en réanimation pour traumatisme crânien datant de plus de 2h et de moins de 8h avec :
    - score de Glasgow < 9
    - ou TDM cérébrale TCDB > 1 **ET** doppler transcrânien pathologique (IP > 1,25 et Vd < 25 cm/s), après optimisation hémodynamique[41]
    - score AIS (tête et cou) > 3
    - score AIS (autres régions) < 3
- sexe indifférent
- majeur
- affiliation à lé sécurité sociale.

Le critère Glasgow < 9 permettait l'inclusion des traumatisés crâniens répondant à la définition de TC grave. Le critère TDM pathologique associée au doppler transcrânien pathologique autorisait l'inclusion de patients avec des Glasgow supérieurs à 8 mais à haut risque d'aggravation hémorragique, que l'on a définit pour la suite comme traumatisés crâniens sévères[41].

### *. Critères d'exclusion*

Les patients présentant à leur admission les critères ci dessous n'ont pas été inclus :

- traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire
- existence de troubles constitutionnels de l'hémostase
- femmes enceintes
- présence d'une instabilité hémodynamique majeure
- choc hémorragique nécessitant une poly-transfusion
- espérance de vie < 24h (risque d'évolution vers la mort encéphalique)
- défaillance hépatique sévère
- absence de couverture par la sécurité sociale

Les patients présentant une intervention neurochirurgicale avec craniotomie avant la première TDM cérébrale et ceux ne bénéficiant pas de leur deuxième TDM de contrôle, ont été exclus en cours d'étude.

## 3. Protocole de l'étude

### *. Caractéristiques de la population*

Les données démographiques étaient recueillies à l'admission : âge, sexe, poids, taille, IMC, antécédents médico-chirurgicaux et traitement habituel.

Il était également collecté les circonstances de survenue du TC, le délai entre TC et inclusion, le score de Glasgow initial, la température corporelle, l'IGS II, l'ISS, l'AIS tête de cou et le Glasgow Outcome Scale (GOS) à la sortie de réanimation.

Le suivi concernait également le nombre de jours de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ainsi que le nombre de jours sans ventilation mécanique.

### *. Suivi des patients*

Chaque patient inclus bénéficiait d'un suivi à :

- l'inclusion, définissant H0,
- la 12$^{e}$ heure post inclusion, définissant H12,
- la 24$^{e}$ heure post inclusion, définissant H24,
- au 7$^{e}$ jour post traumatique, définissant J7,
- au 14$^{e}$ jour post traumatique, définissant J14 et
- au 28$^{e}$ jour post inclusion, définissant J28.

Les patients quittant le service de réanimation avant la fin de la période de suivi prévue sortaient de l'étude, sans bénéficier des bilans ultérieurs.

### *. Données d'imagerie*

Une TDM cérébrale était réalisée à l'admission (entre la 2$^{e}$ et la 8$^{e}$ heure post traumatique) puis dans les 24h suivant l'inclusion, conformément au protocole de prise en charge des TCG au CHU de Grenoble ; celle-ci était interprétée par un neuroradiologue sénior.

Un écho-doppler veineux des 4 membres (EDV) était réalisé aux différents temps de suivi du patient (H24, J7, J14, J28), à la recherche d'un ETE asymptomatique ou devant un examen clinique évocateur d'ETE ; celui-ci était pratiqué par un médecin angiologue expérimenté.

### *. Données de monitorage*

Il était collecté, aux différents temps de suivi du protocole, les données de monitoring systémique :

- PAM mesurée en continu,
- fréquence cardiaque mesurée en continu,
- température centrale (sur sonde à demeure),
- administration de produits sanguins labiles et de médicaments à visée hémostatique (au cours des 24 premières heures uniquement),
- volume de solutions cristalloïdes et colloïdes perfusées durant les 24 premières heures,
- administration de médicaments à action cardiovasculaire durant les 24 premières heures.

Concernant les données du monitorage cérébral, le recueil portait sur :

- la pression intracrânienne (monitorée par un capteur de pression intra-parenchymateux, mis en place par les neurochirurgiens),
- la pression de perfusion cérébrale,
- données du doppler transcrânien (Vs, Vm, Vd et IP),
- le diagnostic de dissection carotidienne éventuelle.

***. Données de suivi thromboembolique***

- examen clinique quotidien systématique,
- localisation du cathéter veineux central,
- type de prévention thromboembolique mécanique : bandes de contention élastique (type Biflex), compression intermittente pneumatique, association des deux,
- thrombo-prophylaxie pharmacologique : type de molécule, voie d'administration, délai d'introduction et posologie,
- traitement anticoagulant curatif : type de molécule, voie d'administration, indication, délai d'introduction et posologie,
- incidence des ETE (TVP ou EP), reposant sur l'examen clinique quotidien et sur l'EDV systématiques [42],
- présence d'un filtre cave.

Le type de prévention mécanique, la date d'introduction de la thrombo-prophylaxie, le type de molécule, la voie d'administration et la posologie étaient laissés au libre choix du prescripteur, en accord avec les données actuelles de la science et les habitudes de service.

## 4. Examens biologiques standards

Les paramètres classiques de l'hémostase étaient analysés, à chaque période de suivi :

- bilan d'hémostase classique : Hémoglobine, Hématocrite, Numération plaquettaire, Fibrinogène, PDF, D-dimères, TP, INR et TCA,
- bilan d'hémostase plus spécifique : activité anti Xa (AXA), cofacteurs (II, V, X)
- Calcium total et ionisé,
- éléments biologiques permettant le calcul des scores de gravité : natrémie, kaliémie, urémie, créatininémie, leucocytes, ASAT, ALAT,
- gaz du sang artériels prélevés sur cathéter de pression artérielle sanglante ($PaO_2$, $PaCO_2$, pH).

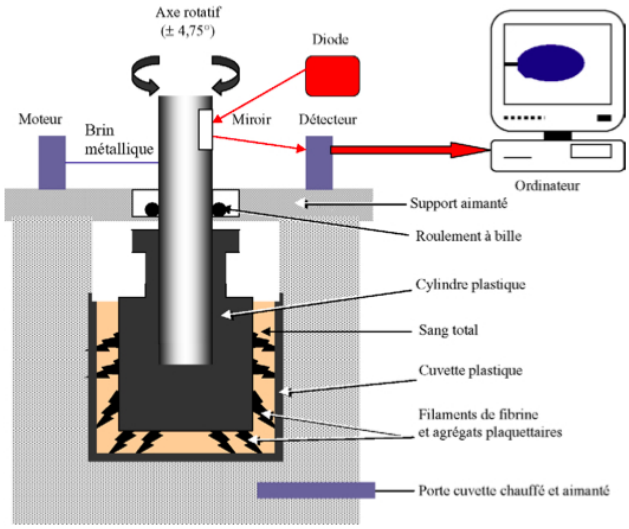
## 5. Analyse thromboélastométrique par ROTEM® (TEM International)

### *. Principe du ROTEM®*

Le ROTEM® est un système de mesure numérisé du thromboélastogramme, utilisable au lit du patient, qui facilite le diagnostic de coagulopathie. Il permet l'analyse, sur sang total, des processus de coagulation et de fibrinolyse en mesurant les modifications de l'élasticité du caillot, avec des données rapidement accessibles (premières données pertinentes pour la pratique clinique en 15 minutes).

L'analyseur ROTEM® mesure la résistance d'un cylindre, monté sur un axe en rotation au contact du sang total contenu dans une cupule immobile, sur un support chauffé à 37°C et fixé par des aimants (*figure 1).* [37]

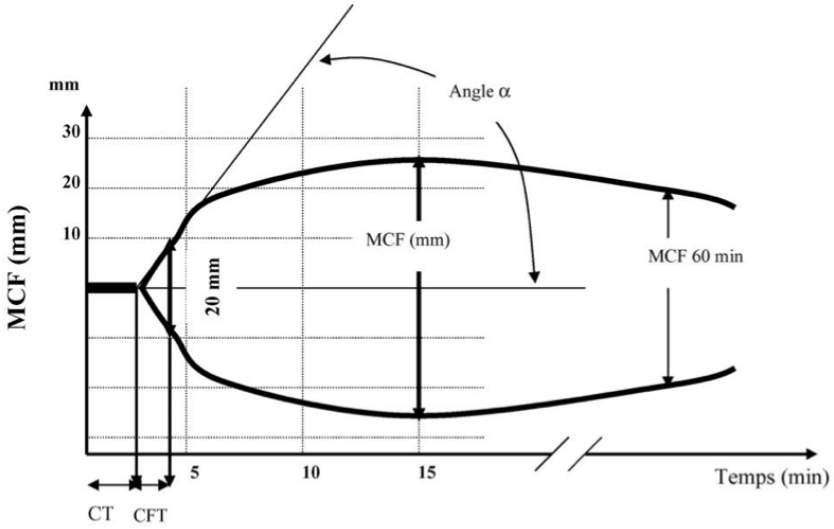
*Figure 1* : Schéma descriptif de l'analyseur ROTEM®




Contrairement aux anciens thromboélastographes, les mouvements de l'axe sont guidés par un roulement à bille et insensibles aux vibrations externes. Les mouvements alternatifs rotatifs (4,75°) de l'axe sont détectés par un système optique et leurs variations sont numérisées. L'enregistrement des forces de résistances se traduit graphiquement par une forme de diapason en fonction du temps : c'est le thromboélastogramme (*Figure 2)*[37]. L'activation de la coagulation conduit à la formation d'agrégats fibrino-plaquettaires au niveau des surfaces du cylindre en rotation et de la cupule immobile. Dès que le caillot atteint une certaine dimension et fermeté, les connexions entre les deux surfaces entrainent des modifications dans la rotation de l'axe, qui sont détectées par le système optique. La

rétraction du caillot, ayant comme médiateur le cytosquelette plaquettaire, contribue à augmenter la fermeté du caillot avec la participation des facteurs de la coagulation, la quantité et la qualité du fibrinogène et des plaquettes. L'effet des médicaments et de l'hémodilution contribuent aussi à la fermeté du caillot.

*Figure 2* : Représentation d'un thromboélastogramme et ses différents paramètres




Le graphique du thromboélastogramme a plusieurs composantes :

- **le délai de coagulation : CT** (coagulation time), exprimé en secondes (s). Il correspond à la phase d'initiation de la coagulation jusqu'à l'apparition des premiers filaments de fibrine et de plaquettes activées
- **la vitesse de coagulation : CFT** (clot formation time), exprimé en secondes (s), qui est le délai entre la fin du CT et l'obtention d'une fermeté du caillot de 20 mm. Il correspond à la vitesse de formation du caillot. Cette formation est aussi reflétée **par l'angle α** (en degrés) qui est l'angle que fait la ligne de base avec la tangente de la courbe.
- **l'amplitude du caillot : A10, A15, A20, A25**, exprimées en millimètres (mm), qui correspondent à l'amplitude du caillot à la 10$^{e}$, 15$^{e}$, 20$^{e}$ et 25$^{e}$ minute.
- **la fermeté maximale du caillot : MCF** (maximal clot firmness), exprimée en millimètres (mm), représentée par l'amplitude maximale du tracé à la 15$^{e}$ minute. Le MCF correspond aux propriétés viscoélastiques ultimes du caillot.
- **l'index de lyse à la 30$^{e}$ minute : LI30** (lysis index at 30 min), correspondant à la fermeté du caillot à 30 minutes exprimée en pourcentage du MCF,
- **l'index de lyse du caillot : ML** (maximal lysis), en pourcentage de diminution du MCF, mesurable à la 60$^{e}$ minute ou plus précocement en cas de fibrinolyse pathologique.

### *. Les tests et leur interprétation*

Le ROTEM® s'utilise avec du sang citraté et on peut pratiquer jusqu'à 4 tests différents simultanément, avec un même prélèvement sanguin, pour explorer différentes voies de la coagulation.

Les tests disponibles sont :

- **EXTEM** : la coagulation est activée par l'ajout de thromboplastine tissulaire permettant l'exploration de la voie extrinsèque de la coagulation (celle du TP) : exploration des facteurs VII, X, V, II, I, plaquettes et fibrinolyse. Cette voie est la voie rapide de formation du caillot et de sa lyse. En comparant avec les résultats du FIBTEM, on peut mettre en évidence les troubles liés aux plaquettes,
- **INTEM** : la coagulation est activée par la phase de contact (comme pour le TCA ou l'ACT), explorant ainsi la voie intrinsèque : XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, plaquettes, fibrinolyse. Ce test est sensible à la présence d'héparine dans l'échantillon,
- **FIBTEM** : c'est un test EXTEM auquel on associe un inactivateur plaquettaire (cytochalasine D, qui bloque l'activation des thrombocytes). Le caillot résultant dépend donc seulement de la formation et de la polymérisation de la fibrine, par activation de la voie extrinsèque,
- **APTEM** : c'est un test EXTEM auquel on associe un inhibiteur de la fibrinolyse (aprotinine). Ce test permet de détecter les hyperfibrinolyses en comparant avec les résultats de l'EXTEM et d'évaluer si l'administration seule d'anti-fibrinolytiques normalise la coagulation ou si des mesures complémentaires doivent être prise (ajout de fibrinogène par exemple),
- **HEPTEM** : c'est un test INTEM associé à un inhibiteur de l'héparine (héparinase). Ce test permet de détecter des patients sous héparine et de mettre en évidence des troubles de la coagulation sous jacent.

Pour chaque test, le fabricant a établi des normes pour les différents paramètres chez les sujets sains[43].

### *. Utilisation au cours de l'étude*

Chaque patients bénéficiait d'une analyse thromboélastométrique en plus des examens de biologie standard à H0, H12, H24, J7, J14 et J28 (ou à la sortie de réanimation) par EXTEM, INTEM et FIBTEM (APTEM non utilisé car pas d'argument pour une hyperfibrinolyse).

L'appareil était implanté dans le service de réanimation chirurgicale et bénéficiait d'une maintenance régulière, associée à des contrôles qualité réalisés en collaboration avec le service d'hémostase biologique du CHU. Les examens étaient réalisés par des praticiens ayant tous été spécifiquement formés à la technique. Tous les tracés et valeurs bénéficiaient d'une relecture en cas de doute sur la validité.

Les résultats de la thromboélastométrie n'étaient par ailleurs pas rapportés au médecin en charge du patient, sauf demande spécifique de sa part.

## 6. Analyse statistique

Le seuil statistique (a) retenu pour considérer une différence comme statistiquement significative est p inférieur ou égal à 0,05. Le test de Shapiro-Wilks a été utilisé pour démontrer la normalité des paramètres et le test de Levene pour démontrer l'homogénéité des variances. Lorsque les conditions d'application des tests paramétriques n'ont pas été pas satisfaites, des tests non paramétriques ont été réalisés.

Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité a été admise sont décrits par la moyenne ± écart-type. Ils sont exprimés en médiane et [25$^{ème}$ ; 75$^{ème}$] percentiles lorsque la normalité a été rejetée. Les paramètres qualitatifs sont exprimés en effectif et pourcentage.

La population en intention de traiter (ITT) est constituée de tous les sujets inclus. L'analyse descriptive globale a été réalisée sur la population en intention de traiter. Cependant aucun remplacement de donnée manquante n'a été mis en œuvre.

La comparaison des paramètres quantitatifs entre groupes a été réalisée à l'aide du test de Student et si nécessaire, après vérification des conditions d'application (Normalité et homogénéité des variances), par l'approximation de Welch ou le test non paramétrique de Mann-Whitney. La comparaison des paramètres qualitatifs entre groupes a été réalisée à l'aide du test du chi2 ou si nécessaire par le test exact de Fisher.

# Résultats

## 1. Données démographiques

Quatre-vingt treize patients ont été suivis sur la période de septembre 2010 à janvier 2013 répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

Le *Tableau 1* présente les données démographiques de notre cohorte. Parmi les 93 patients inclus, 12 (13%) ont présenté un évènement thromboembolique (ETE) au cours du suivi. Les groupes sans évènements thromboemboliques (ETE-) et avec évènements (ETE+) étaient comparables en terme d'âge, de Glasgow initial, d'AIS tête et cou. L'ISS était significativement plus élevé chez les patients ETE+ (32 vs 24, $p < 0,05$). La durée moyenne de séjour en réanimation et la durée de ventilation étaient également significativement plus élevées dans le groupe ETE+ (35 vs 20 jours et 27 vs 14 jours respectivement, $p < 0,05$).

Le taux de mortalité dans notre cohorte était de 9,7%, dont la moitié survenait avant le 5e jour de suivi, sans différence significative entre les deux groupes.

*Tableau 1* : Données démographiques de la population

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | p |
|---|---|---|---|---|
| Nombre de patients | 93 | 81 (87%) | 12 (13%) | - |
| Anti-coagulation | 80 (86%) | 68 (84%) | 12 (100%) | 0.206 (2) |
| Sexe (M) | 71 (76.3%) | 61 (75.3%) | 10 (83.3%) | 0.725 (2) |
| Age | 36 [25 ; 54] | 36 [25 ; 55] | 29 [22 ; 48] | 0.453(4) |
| IMC | 23.5 [22.1 ; 25.7] | 23.5 [22 ; 25] | 24.9 [23.1 ; 30.7] | 0.079 (4) |
| Glasgow | 7 [6 ; 9] | 7 [6 ; 9] | 8 [6 ; 9] | 0.690 (4) |
| AIS tête cou | 4 [4 ; 5] | 4 [4 ; 5] | 4 [4 ; 5] | 0.305 (4) |
| ISS | 25 [16 ; 32] | 24 [16 ; 29] | 32 [23.5 ; 36] | 0.032 (4) |
| IGSII | 40.6 ± 13.1 | 41.1 ± 13.2 | 36.9 ± 12.4 | 0.304 (3) |
| Mortalité | 9 (9.7%) | 8 (9.9%) | 1 (8.3%) | 1.000 (2) |
| DMS réanimation | 21.8 ± 17.5 | 19.9 ± 15.7 | 34.6 ± 23.7 | 0.031 (4) |
| Durée de VM | 15.4 ± 13.8 | 13.7 ± 11.6 | 27.3 ± 20.9 | 0,023 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test,

IMC : indice de masse corporelle, DMS : durée moyenne de séjour, VM : ventilation mécanique

Sur l'ensemble du suivi, seuls 80 patients sur les 93 inclus ont bénéficié d'une anticoagulation. Parmi les 13 non anti-coagulés, 6 sont décédés précocement, avant toute instauration de traitement anti-thrombotique pharmacologique du fait d'une HTIC réfractaire ; les 7 autres patients sont sortis de réanimation de manière très précoce du fait d'une amélioration de leur état de santé sans qu'aucune anticoagulation préventive n'ai pu être instaurée.

## 2. Données de biologie standard

### . A l'admission

Les paramètres biologiques standards sont comparables dans les deux groupes à l'admission. Seule la CRP est significativement plus élevée dans le groupe ETE+ (21 vs 3, p< 0,05) à cette échéance. *(Tableau 2)*

*Tableau 2* : Données de biologie standards à l'admission

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | p |
|---|---|---|---|---|
| Hémoglobine | 129 [117 ; 143] | 128 [117 ; 143] | 132 [123 ; 141] | 0.722 (4) |
| Hématocrite | 37 [34 ; 41] | 37 [34 ; 41] | 37.5 [36.5 ; 40.5] | 0.610 (4) |
| CRP n=33 | 3 [3 ; 9] | 3 [3 ; 8] | 21.5 [3 ; 31] | 0.034 (4) |
| Procalcitonine n=28 | 0.11 [0.06 ; 0.24] | 0.11 [0.06 ; 0.24] | 0.10 [0.05 ; 0.42] | 1.000 (4) |
| TP | 76.5 ± 13.6 | 76.3 ± 14.1 | 77.2 ± 10.4 | 0.854 (3) |
| TCA | 31.7 [29.6 ; 33.6] | 31.7 [29.5 ; 33.9] | 32 [30.2 ; 33] | 0.968 (4) |
| Fibrinogène n=57 | 2.3 ± 0,62 | 2.31 ± 0,64 | 2.24 ± 0,51 | 0.990 (4)) |
| Plaquettes | 209 ± 31 | 207 ± 53 | 220 ± 100 | 0.657 (5) |
| INR | 1.19 [1.12 ; 1.29] | 1.18 [1.11 ; 1.30] | 1.22 [1.17 ; 1.26] | 0.680 (4) |
| D-dimères n=45 | 4 [3.3 ; 4] | 4 [3.3 ; 4] | 4 [3.2 ; 4] | 0.778 (4) |
| Facteur II n=56 | 76.2 ± 15.3 | 75.5 ± 14.8 | 83.4 ± 20.5 | 0.233 (3) |
| Facteur V n=56 | 74.8 ± 22.6 | 75.1 ± 22.7 | 71.8 ± 23.9 | 0.796 (3) |
| Facteur X n=56 | 80.9 ± 19.5 | 79.6 ± 18.2 | 93.8 ± 28.9 | 0.139 (3) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

### . *Au cours du suivi*

. Evolution du Taux de Prothrombine (TP) au cours du suivi

Le TP est resté comparable entre les deux groupes, à chaque échéance donnée (*Tableau 3a*).

Le TP a eu tendance à diminuer au cours des 24 premières heures pour ensuite retrouver son taux initial aux échéances suivantes.

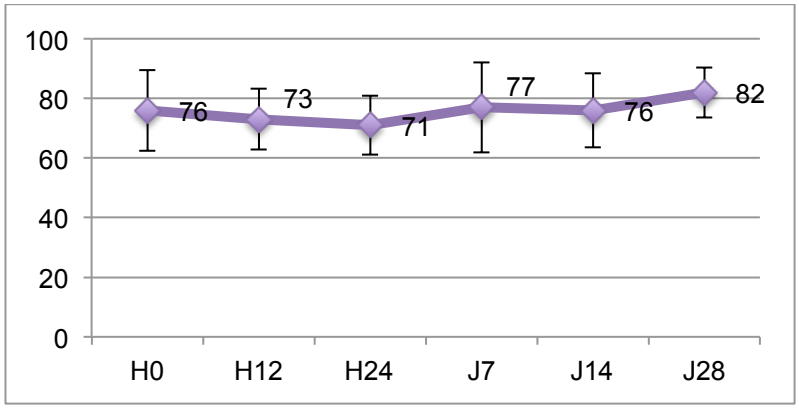
*Tableau 3a* : Evolution du temps de prothrombine (TP) au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| TP H0 | 76.5 ± 13.6 | 76.4 ± 14.1 | 77.2 ± 10.4 | 0.854 (3) |
| TP H12 | 73.6 ± 10.2 | 73.7 ± 10.4<br>n=79 | 72.8 ± 9.8<br>n=11 | 0.780 (3) |
| TP H24 | 70.2 ± 9.9 | 70.2 ± 10.2<br>n=76 | 70.2 ± 8.4<br>n=12 | 0.990 (3) |
| TP J7<br>n=73 | 79 [72 ; 87]<br>77.3 ± 15.1<br>n=73 | 81 [72 ; 87]<br>78.4 ± 14.2<br>n=61 | 76.5 [72 ; 79.5]<br>71.8 ± 18.6<br>n=12 | 0.134 (4) |
| TP J14<br>n=60 | 76 [69.5 ; 85]<br>76.1 ± 12.4<br>n=60 | 77 [69 ; 85]<br>77.2 ± 11.5<br>n=49 | 72 [70 ; 81]<br>71.3 ± 15.4<br>n=11 | 0.325 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 1a* : Evolution du TP (en %) au cours du suivi, dans la population



. Evolution du fibrinogène au cours du suivi

Le taux de fibrinogène est resté comparable entre les deux groupes, à chaque échéance donnée (Tableau 3b).

Le taux de fibrinogène s'est progressivement majoré au cours du suivi avec un pic à J7 (Graphique 1b) et une décroissance lente ensuite dans chacun des groupes.

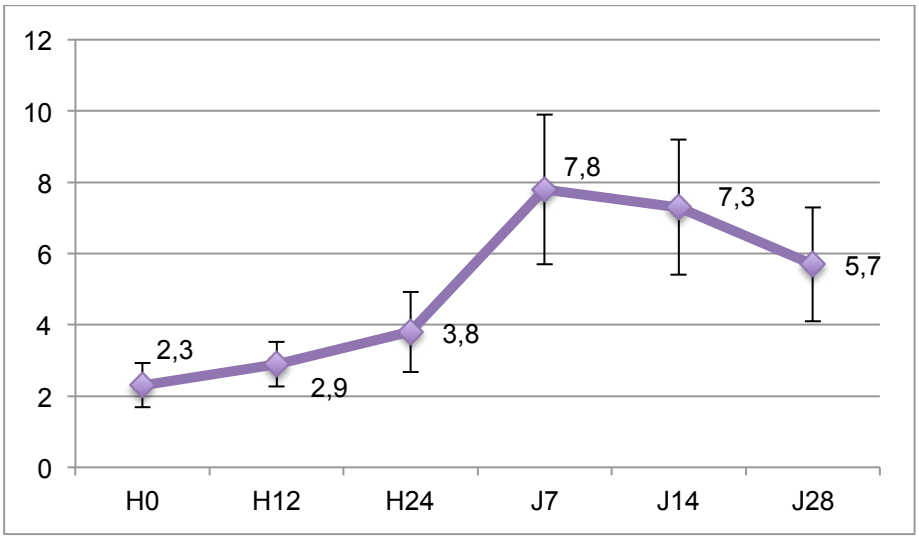
*Tableau 3b* : Evolution du fibrinogène (en g/l) au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| Fibrinogène H0 | 2.3 [1.8 ; 2.7]<br>2.30 ± 0.62 | 2.3 [1.8 ; 2.65]<br>2.31 ± 0.64 | 2.3 [1.8 ; 2.7]<br>2.24 ± 0.51 | 0.990 (4) |
| Fibrinogène H12 | 2.8 [2.4 ; 3.2]<br>2.87 ± 0.63 | 2.75 [2.4 ; 3.2]<br>2.85 ± 0.61 | 2.9 [2.5 ; 3.2]<br>2.98 ± 0.75 | 0.532 (4) |
| Fibrinogène H24 | 3.7 [3.1 ; 4.3]<br>3.81 ± 1.13 | 2.65 [3.1 ; 4.3]<br>3.80 ± 1.18 | 4.25 [3.1 ; 4.5]<br>3.86 ± 0.83 | 0.537 (4) |
| Fibrinogène J7<br>n=73 | 7.9 ± 2.10<br>7.8 [6.8 ; 9.6] | 7.85 ± 1.91<br>7.8 [6.8 ; 9.6] | 7.88 ± 2.98<br>7.9 [5.65 ; 10.45] | 0.975 (5) |
| Fibrinogène J14<br>n=59 | 7.42 ± 1.91<br>7.3 [6.4 ; 8.2] | 7.46 ± 1.91<br>7.2 [6.45 ; 8.25] | 7.27 ± 1.97<br>7.7 [5.2 ; 8.1] | 0.769 (3) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 1b* : Evolution du fibrinogène au cours du suivi, dans la population



. Evolution du taux de plaquettes au cours du suivi

Le taux de plaquettes est resté comparable dans les deux groupes à chaque échéance donnée au cours du suivi (*Tableau 3c*).

Le taux de plaquettes a d'abord diminué au cours des 24 premières heures, de manière comparable dans les deux groupes. L'évolution secondaire s'est faite en faveur d'une thrombocytose avec un pic au quatorzième jour du suivi (Graphique 1c).

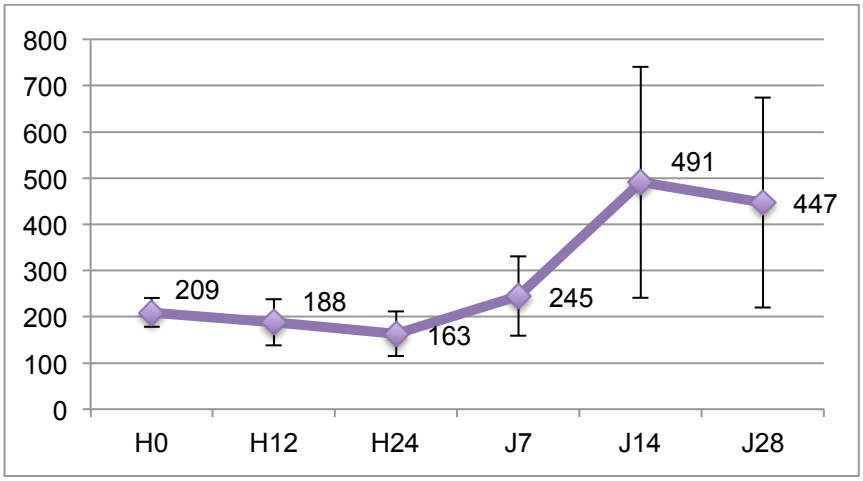
*Tableau 3c* : Evolution des plaquettes au cours des 24 premières heures

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| Plaquettes H0 | 205 [165 ; 249]<br>209 ± 31 | 207 ± 53<br>205 [170 ; 240] | 220 ± 100<br>207 [141 ; 267] | 0.657 (5) |
| Plaquettes H12 | 188 ± 50<br>189 [148 ; 226] | 186 ± 46<br>189 [146 ; 221] | 208 ± 73<br>197 [151 ; 270] | 0.335 (5) |
| Plaquettes H24 | 163 ± 48<br>161 [128 ; 194] | 163 ± 48<br>159 [128 ; 194] | 166 ± 51<br>169 [137 ; 192] | 0.814 (3) |
| Plaquettes J7 n=73 | 245 ± 86<br>245 [188 ; 300] | 245 ± 83<br>255 [190 ; 300] | 244 ± 105<br>233 [186 ; 300] | 0.962 (3) |
| Plaquettes J14 n=60 | 469 [350 ; 610]<br>491 ± 249 | 479 [364 ; 591]<br>489 ± 226 | 292 [239 ; 834]<br>502 ± 349 | 0.586 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 1c* : Evolution des plaquettes (en $.10^9/mm^3$) au cours du suivi, dans la population



. Evolution de la CRP au cours du suivi

La CRP a augmenté au cours des 24 premières heures (*Tableau 3d*). On trouve une différence significative entre les deux groupes à l'admission qui disparaît aux échéances suivantes.

Le syndrome inflammatoire, évalué par la CRP, s'est majoré au cours de la première semaine de suivi essentiellement pour ensuite régresser. (*Graphique 1d)*

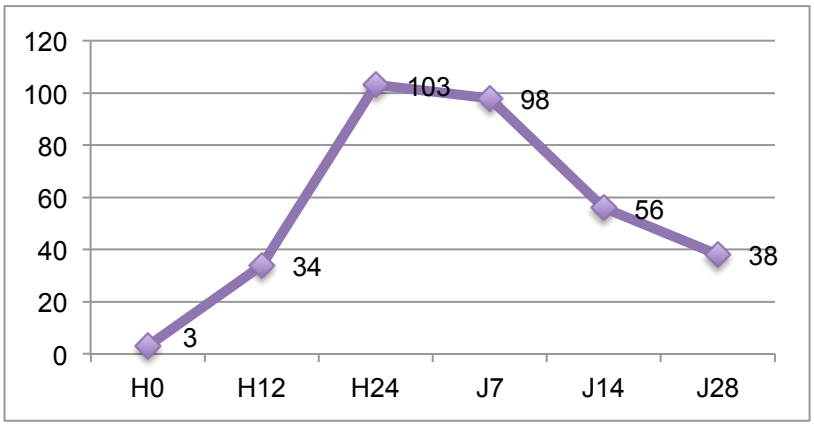
*Tableau 3d* : Evolution de la CRP au cours du suivi dans la population totale

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| CRP H0 | 3 [3 ; 9] | 3 [3 ; 8] | 21.5 [3 ; 31] | 0.034 (4) |
| CRP H12 | 34 [21 ; 57] | 33 [21 ; 52] | 34 [19 ; 64] | 0.681 (4) |
| CRP H24 | 103 [74 ; 135] | 100 [74 ; 130] | 130 [50 ; 155] | 0.282 (4) |
| CRP J7 n=72 | 98 [48 ; 170] | 87 [49 ; 129] | 188 [47 ; 295] | 0.111 (4) |
| CRP J14 n=59 | 56 [31 ; 101] | 51 [31 ; 94] | 71 [14 ; 141] | 0.340 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 1d* : Evolution de la CRP au cours du suivi dans la population




. Evolution des autres paramètres biologiques au cours du suivi

Les cofacteurs (facteurs II, V et X) ont été comparables au cours du suivi et à chaque échéance donnée entre les groupes ETE+ et ETE-.

## 3. Analyse descriptive des évènements thromboemboliques

### . *Incidence des évènements thromboemboliques (ETE) et délai du diagnostic*

Douze évènements ont été relevés, lors de la période de suivi des 93 patients, se répartissant en 6 thromboses veineuses profondes (TVP) et 6 embolies pulmonaires (EP). Le délai médian de survenue d'un ETE, tous types confondus, était de 11 jours.

Les embolies pulmonaires ont eu lieu plus précocement (5 jours) que les thromboses veineuse profondes (14 jours). (*Tableau 4*)

*Tableau 4* : Incidence d'ETE et délai d'apparition

| Characteristic<br>n=93 | Nombre (%) | Délai (jour) |
|---|---|---|
| TVP | 6 (6.5%) | 14 [7 ; 15]<br>(1 – 21) |
| TVS | 5 (5.4%) | - |
| EP | 6 (6.5%) | 5 [2 ; 15]<br>(1 –17) |
| ETE = TVP+EP | 12 (12.9%) | 11 [2.5 ; 15]<br>(1 – 21) |

Effectif (pourcentage) ; Médiane [25 ; 75 percentiles], (Min - Max)

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) n'ont pas été retenues comme évènement thromboembolique significatif du fait d'un mécanisme physiopathologique différent de celui exploré par le ROTEM.

### *. Type d'anticoagulation et délai de mise en place*

. Type d'anticoagulation et délai d'introduction au cours du suivi

L'anticoagulation a été introduite pour 86% de la population, qu'elle ait ou non présenté un ETE. Elle a été instaurée, sous forme d'HNF en continu, d'HBPM discontinue ou de filtre cave, pour la moitié des patients avant le 6e jour. (*Tableau 5)*

Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ont été prescrites en plus grande proportion : 77,4% vs 16,1% pour l'Héparine Non Fractionnée (HNF). Sept patients ont bénéficié successivement d'HNF puis d'HBPM.

Cinq patients ont bénéficié de la mise en place d'un filtre cave prophylactique de l'embolie pulmonaire dans un délai médian de 9 jours.

*Tableau 5* : Type d'anticoagulation et délai d'introduction

| Characteristic<br>n=93 | Nombre (%) | Délai (jour) |
|---|---|---|
| HNF | 15 (16.1%) | 8 [3 ; 14]<br>(1 – 21) |
| HBPM | 72 (77.4%) | 6.5 [5 ; 10]<br>(1 – 64) |
| Filtre-cave | 5 (5.4%) | 9 [5 ; 14]<br>(3 –14) |
| HNF / HBPM | 80 (86%) | 6.5 [4.5 ; 10]<br>(1 – 21) |
| HNF / HBPM / Filtre-cave | 80 (86%) | 6 [4 ; 9.5]<br>(1 – 19) |

Effectif (pourcentage) ; Médiane [25 ; 75 percentiles], (Min - Max)

. Type d'anticoagulation et délai d'introduction avant survenue d'un ETE

Avant la survenue d'un ETE, 77.4% des patients étaient anticoagulés par de l'HNF ou des HBPM. Seuls 4 des 12 patients ayant présenté un ETE étaient anticoagulés au moment du diagnostic (33%) et un seul patient a bénéficié de la pose d'un filtre cave avant le diagnostic d'une TVP. (*Tableau 6*)

Le délai moyen d'introduction d'une thromboprophylaxie pharmacologique était de 7 jours dans le groupe ETE+ et 6 jours dans le groupe ETE-.

Parmi les 21 patients n'ayant pas été anticoagulés, 8 ont présenté un ETE (38%) alors que parmi les 72 patients ayant été anticoagulés, 4 seulement ont présenté un ETE (6%).

*Tableau 6* : Type d'anticoagulation et délai d'introduction avant le diagnostic de TV/EP

| Characteristic<br>n=93 | Nombre (%) | Délai (jour) | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP)<br>n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP)<br>n= 12 |
|---|---|---|---|---|
| HNF | 11 (11.8%) | 8 [4 ; 10]<br>(2 – 14) | 8.5 [6 ; 10]<br>(3 – 14)<br>n=10 | 2<br>n=1 |
| HBPM | 67 (72%) | 6 [5 ; 10]<br>(1 – 64) | 6 [4.5 ; 9.5]<br>(1 – 64)<br>n=64 | 8 [6 ; 11]<br>(6 – 11)<br>n=3 |
| Filtre-cave | 1 (1.1%) | 14<br>n=1 | - | 14<br>n=1 |
| HNF / HBPM | 72 (77.4%) | 6 [4.5 ; 9]<br>(1 – 19) | 6 [4.5 ; 9]<br>(1 –19)<br>n=68 | 7 [4 ; 9.5]<br>(2 – 11)<br>n=4 |

Effectif (pourcentage) ; Médiane [25 ; 75 percentiles], (Min - Max)

## 4. Analyse descriptive des paramètres ROTEM

### *. Evolution des paramètres thromboélastométriques au cours du suivi*

Les paramètres thromboélastométriques EXTEM / INTEM / FIBTEM CT et EXTEM / INTEM / FIBTEM MCF ont eu tendance à augmenter au cours du suivi (*Tableaux 7, 8 et 9)*.

Ainsi l'EXTEM CT était de 62 secondes à l'admission puis de 72, 74 et 65 secondes respectivement à J7, J14 et J28 (*Graphique 2*).

De même, le FIBTEM MCF est passé de 10 mm à l'admission à 13, 16, 34, 36 puis 33 mm respectivement à H12, H24, J7, J14 et J28 (*Graphique 3*). L'augmentation était ainsi présente dès J7 et a perduré jusqu'à la sortie de l'étude.

*Tableau 7a* : Evolution de l'EXTEM CT au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| EXTEM CT H0<br>n=90 | 58 [52 ; 69]<br>62 ± 20 | 56 [51 ; 68]<br>62 ± 21 | 60 [58 ; 75]<br>65 ± 18 | 0.318 (4) |
| EXTEM CT H12<br>n=90 | 58 [51 ; 65]<br>58 ± 12 | 58 [50 ; 64]<br>58 ± 13 | 55 [54 ; 66]<br>59 ± 10 | 0.538 (4) |
| EXTEM CT H24<br>n=90 | 58 [49 ; 69]<br>62 ± 19 | 58 [49 ; 70]<br>62 ± 21 | 61 [58 ; 67]<br>61 ± 7 | 0.526 (4) |
| EXTEM CT J7<br>n=70 | 70 [60 ; 82]<br>72.3 ± 21.8 | 69 [60 ; 82]<br>72 ± 21.3 | 72 [59 ; 82]<br>73.9 ± 25.1 | 0.926 (4) |
| EXTEM CT J14<br>n=59 | 66 [59 ; 78]<br>73.8 ± 30.1 | 65 [58 ; 73]<br>71.9 ± 30.3 | 72 [62 ; 88]<br>82.1 ± 29.2 | 0.098 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Tableau 7b* : Evolution de l'EXTEM MCF au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| EXTEM MCF H0 n=90 | 57 [53 ; 61]<br>57 ± 8 | 57 [53 ; 61]<br>56 ± 8 | 59 [57 ; 64]<br>59 ± 6 | 0.195 (4) |
| EXTEM MCF H12 n=90 | 60 [56 ; 64]<br>60 ± 6 | 59 [56 ; 63]<br>60 ± 6 | 64 [58 ; 65]<br>61 ± 8 | 0.195 (4) |
| EXTEM MCF H24 n=87 | 62 [58 ; 66]<br>61 ± 8 | 62 [58 ; 66]<br>61 ± 8 | 64 [60 ; 68]<br>63 ± 8 | 0.324 (4) |
| EXTEM MCF J7 n=70 | 75 [71 ; 78]<br>73.6 ± 9.5 | 75 [71 ; 78]<br>73.6 ± 9.9 | 74 [71 ; 79]<br>73.6 ± 7.5 | 0.857 (4) |
| EXTEM MCF J14 n=59 | 80 [78 ; 82]<br>78 ± 9.2 | 80 [79 ; 82]<br>78.2 ± 9.7 | 79 [72 ; 82]<br>77 ± 7.1 | 0.323 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 3* : Evolution de l'EXTEM CT au cours du suivi

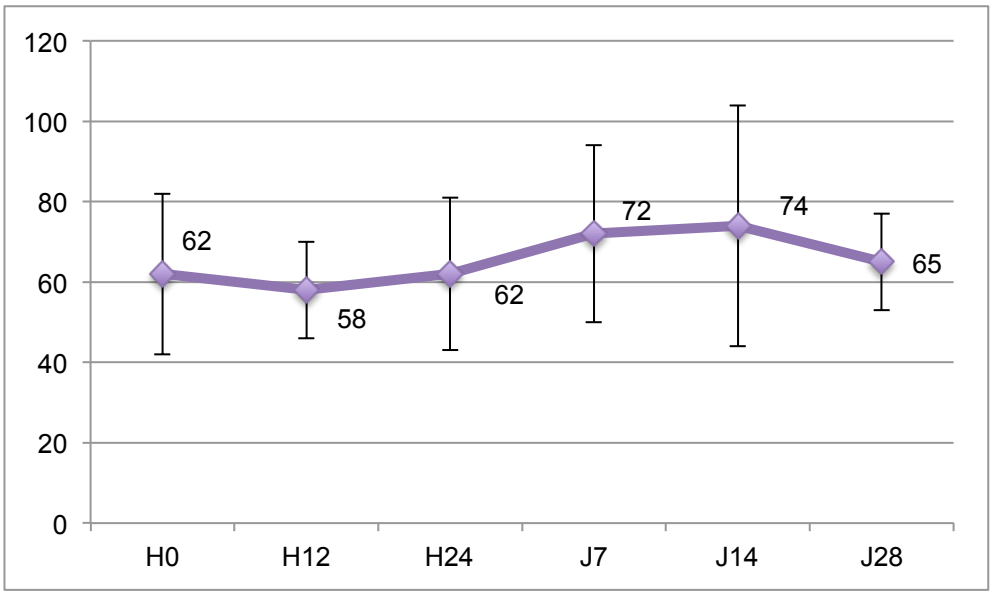


*Tableau 8a* : Evolution de l'INTEM CT au cours du temps

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| INTEM CT H0 n=89 | 155 [137 ; 165]<br>150 ± 27 | 155 [134 ; 166]<br>151 ± 27 | 153 [138 ; 162]<br>148 ± 27 | 0.513 (4) |
| INTEM CT H12 n=91 | 165 [154 ; 174]<br>165 ± 22 | 165 [155 ; 175]<br>165 ± 23 | 167 [154 ; 171]<br>166 ± 15 | 0.947 (4) |
| INTEM CT H24 n=89 | 167 [159 ; 178]<br>167 ± 22 | 167 [159 ; 178]<br>166 ± 22 | 168 [160 ; 182]<br>170 ± 16 | 0.787 (4) |
| INTEM CT J7 n=71 | 183 [169 ; 198]<br>185 ± 38 | 180 [167 ; 198]<br>184 ± 40 | 190 [176 ; 199]<br>190 ± 25 | 0.297 (4) |
| INTEM CT J14 n=59 | 184 [173 ; 201]<br>189 ± 35.2 | 181 [171 ; 199]<br>187 ± 36.4 | 197 [186 ; 212]<br>200 ± 28.1 | 0.078 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Tableau 8b* : Evolution de l'INTEM MCF au cours du temps

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| INTEM MCF H0 n=89 | 61[57 ; 64]<br>60 ± 9 | 61[57 ; 64]<br>60 ± 9 | 62[61 ; 68]<br>63 ± 5 | 0.128 (4) |
| INTEM MCF H12 n=91 | 63[59 ; 66]<br>63 ± 7 | 63[59 ; 66]<br>63 ± 6 | 64[61 ; 67]<br>62 ± 9 | 0.692 (4) |
| INTEM MCF H24 n=89 | 65[62 ; 68]<br>63 ± 8 | 65[62 ; 68]<br>63 ± 8 | 66[59 ; 68]<br>63 ± 10 | 0.866 (4) |
| INTEM MCF J7 n=71 | 76[72 ; 79]<br>75.3 ± 5.7 | 76[73 ; 78]<br>75.5 ± 4.7 | 77[71 ; 80]<br>74.6 ± 9.3 | 0.764 (4) |
| INTEM MCF J14 n=59 | 81[76 ; 83]<br>78.3 ± 7.5 | 81[78 ; 82]<br>78.3 ± 7.7 | 79[72 ; 85]<br>78 ± 6.3 | 0.696 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Tableau 9a* : Evolution du FIBTEM CT au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| FIBTEM CT H0 n=90 | 57[51 ; 66]<br>70 ± 63 | 57[52 ; 66]<br>68 ± 57 | 57[45 ; 68]<br>84 ± 92 | 0.803 (4) |
| FIBTEM CT H12 n=91 | 54[50 ; 62]<br>57 ± 13 | 54[50 ; 62]<br>57 ± 13 | 59[48 ; 62]<br>57 ± 9 | 0.765 (4) |
| FIBTEM CT H24 n=87 | 58[51 ; 63]<br>58 ± 11 | 58[50 ; 62]<br>58 ± 10 | 62[56 ; 65]<br>64 ± 13 | 0.090 (4) |
| FIBTEM CT J7 n=71 | 68[59 ; 78]<br>71.1 ± 19.5 | 67[59 ; 76]<br>69.6 ± 18.1 | 76[60 ; 89]<br>78.3 ± 24.9 | 0.269 (4) |
| FIBTEM CT J14 n=59 | 67[60 ; 75]<br>71.6 ± 20.2 | 68[60 ; 74]<br>70.1 ± 17.9 | 66[59 ; 104]<br>78.1 ± 28.4 | 0.647 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

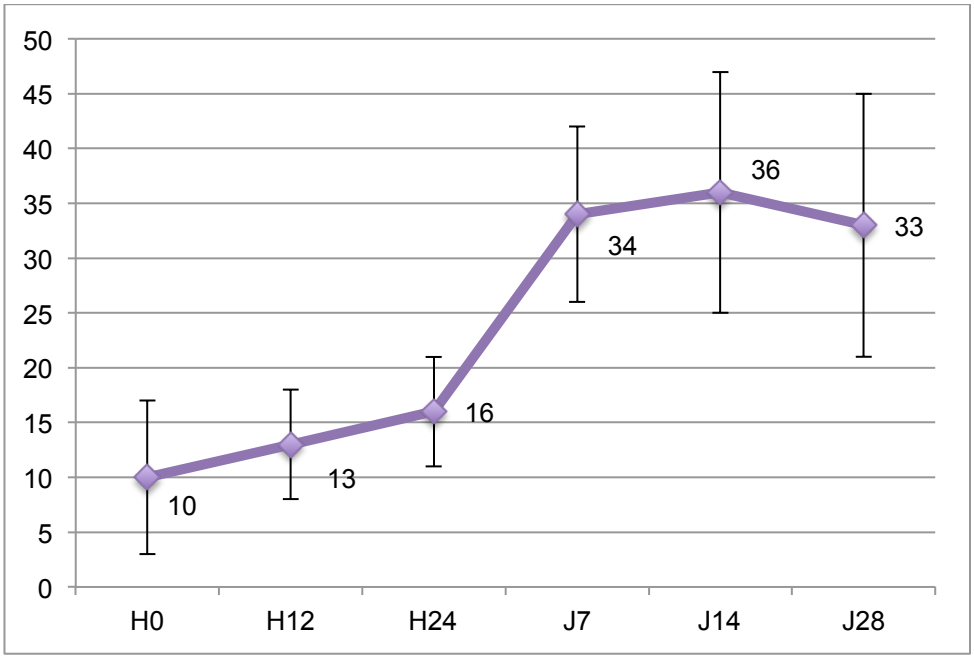
*Tableau 9b* : Evolution du FIBTEM MCF au cours du suivi

| | Population n=93 | Groupe sans évènements (ni TVP ni EP) n= 81 | Groupe avec évènements (TVP ou EP) n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| FIBTEM MCF H0 n=90 | 9[6 ; 12]<br>10.3 ± 6.5 | 9[7 ; 12]<br>9.8 ± 5.1 | 9[5.5 ; 13.5]<br>13.1 ± 11.9 | 0.844 (4) |
| FIBTEM MCF H12 n=91 | 12[9 ; 15]<br>12.9 ± 5.1 | 12.5[9 ; 16]<br>13.1 ± 5.3 | 12[9 ; 14]<br>11.2 ± 3.3 | 0.363 (4) |
| FIBTEM MCF H24 n=87 | 16[13 ; 20]<br>16.2 ± 5.3 | 16[13 ; 20]<br>16.2 ± 5.2 | 15.5[11 ; 19]<br>16.2 ± 6.7 | 0.744 (4) |
| FIBTEM MCF J7 n=71 | 34[29 ; 40]<br>34.3 ± 8.4 | 34[29 ; 40]<br>34 ± 8.4 | 34[28 ; 42]<br>33.8 ± 8.5 | 0.753 (4) |
| FIBTEM MCF J14 n=59 | 36[29 ; 43]<br>36 ± 10.8 | 36[30 ; 44]<br>36.6 ± 11.1 | 36[25 ; 41]<br>33.6 ± 9.2 | 0.647 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

*Graphique 4* : Evolution du FIBTEM MCF au cours du suivi



### *. Evolution des paramètres thromboélastométriques et ETE*

Les paramètres thromboélastométriques EXTEM / INTEM / FIBTEM CT et EXTEM / INTEM / FIBTEM MCF étaient comparables dès l'admission entre les patients appartenant au groupe ETE+ et ceux du groupe ETE-. Les données du thromboélastogramme sont restées comparables au cours du suivi, à toutes les échéances, entre les deux groupes (*Tableaux 7, 8 et 9*).

A chaque échéance, on observe toutefois une différence, non significative entre les deux groupes en terme de valeurs moyennes du CT et du MCF (*Tableau 10*).

Ainsi, dès l'admission, on observe une différence en termes de valeurs moyennes de l'EXTEM CT entre les patients qui vont présenter une complication thromboembolique et les autres (62 sec vs 65 sec, *Tableau 7a*). De même le FIBTEM MCF présente une différence entre les patients qui vont développer un ETE et les patients qui ne vont pas le faire (9,8 mm vs 13,1 mm). Toute fois la différence n'est pas statistiquement significative (*Tableau 9b*). On observe la même tendance pour l'ensemble des paramètres thromboélastométriques de fermeté du caillot (EXTEM MCF et INTEM MCF, *Tableaux 7b et 8b*), sans significativité statistique, à chaque échéance.

*Tableau 10* : Paramètres thromboélastométriques à H24

| | Population<br>n=93 | Groupe<br>sans évènements<br>(ni TVP ni EP)<br>n= 81 | Groupe<br>avec évènements<br>(TVP ou EP)<br>n= 12 | P |
|---|---|---|---|---|
| EXTEM CT H24<br>n=90 | 58 [49 ; 69]<br>62 ± 19 | 58 [49 ; 70]<br>62 ± 21 | 61 [58 ; 67]<br>61 ± 7 | 0.526 (4) |
| INTEM CT H24<br>n=89 | 167 [159 ; 178]<br>167 ± 22 | 167 [159 ; 178]<br>166 ± 22 | 168 [160 ; 182]<br>170 ± 16 | 0.787 (4) |
| FIBTEM CT H24<br>n=87 | 58 [51 ; 63]<br>58 ± 11 | 58 [50 ; 62]<br>58 ± 10 | 62 [56 ; 65]<br>64 ± 13 | 0.090 (4) |
| EXTEM MCF H24<br>n=87 | 62 [58 ; 66]<br>61 ± 8 | 62 [58 ; 66]<br>61 ± 8 | 64 [60 ; 68]<br>63 ± 8 | 0.324 (4) |
| INTEM MCF H24<br>n=89 | 65 [62 ; 68]<br>63 ± 8 | 65 [62 ; 68]<br>63 ± 8 | 66 [59 ; 68]<br>63 ± 10 | 0.866 (4) |
| FIBTEM MCF H24<br>n=87 | 16 [13 ; 20]<br>16.2 ± 5.3 | 16 [13 ; 20]<br>16.2 ± 5.2 | 15.5 [11 ; 19]<br>16.2 ± 6.7 | 0.744 (4) |

Mean ± sd, Median [25,75 percentiles] or n(%)

(1) Chi-square test, (2) Fisher exact test, (3) Student-t-test, (4) Mann-Whitney test, (5) Student-t-test (Welch's approximation),

# Discussion

## 1. Données démographiques

Les données démographiques des patients présentant un événement thromboembolique versus ceux sans événement étaient comparables pour l'âge, le sexe, l'IMC, le score de Glasgow initial, le score AIS tête et cou et l'IGS II, au cours de cette étude prospective, observationnelle. La mortalité dans ces deux groupes a également été similaire. Néanmoins, nos deux groupes ont présenté des différences statistiquement significatives pour l'indice de gravité ISS mais surtout pour la durée de ventilation mécanique et pour la durée moyenne de séjour en réanimation. Ces deux derniers éléments confortent le fait que la survenue d'un ETE aggrave le pronostic du patient et augmente nettement la morbidité. En effet, une augmentation de la durée de ventilation mécanique et donc du séjour en réanimation est pourvoyeuse d'une augmentation du risque d'infection nosocomiale et de complications de réanimation (infection, dénutrition, atteinte cutanée, neuromyopathie, confusion…).

La survenue d'un ETE n'allonge pas obligatoirement l'hospitalisation en réanimation mais ces complications surviennent plus couramment sur les traumatisés déjà les plus précaires et qui sont d'autant plus fragilisés par cette pathologie. Ces données confirment l'importance de la prévention et du diagnostic précoce des évènements thromboemboliques par un outil de diagnostic de l'hypercoagulabilité.

## 2. Prévention des évènements thromboemboliques

### *. Données épidémiologiques et Problématique*

L'incidence des ETE chez des TCG était de 11% dans une étude australienne[44] de 2012 et variait entre 7% et 25% dans des études plus anciennes[8,9]. Dans notre cohorte de 93 patients, l'incidence des ETE a été de 13%, ce qui est comparable aux données de la littérature récente.

La prévention des évènements thromboemboliques doit être mise en place dès l'admission du malade. La problématique chez les traumatisés crâniens vient du fait de leur contre-indication habituelle à la phase aigue, à toute anticoagulation même préventive, du fait du risque d'aggravation hémorragique de leurs lésions cérébrales. Pour cela, les patients ont tous bénéficié, dès leur admission en réanimation, de la mise en place de moyens

thrombo-prophylactiques mécaniques : bandes de contention élastiques et/ou compression pneumatique intermittente, kinésithérapie quotidienne conformément aux recommandations[2,14].

L'introduction de la prophylaxie anti thrombotique médicamenteuse dans la population de traumatisés crâniens ne fait pas l'objet de consensus mais seulement de recommandations[6]. Le délai, le type de molécule, la voie d'administration, la posologie et la surveillance ont été laissés à l'appréciation du prescripteur au sein de notre cohorte.

### *. Délai d'introduction de l'anticoagulation*

Koehler en 2011 a rapporté, dans une étude rétrospective, un délai moyen d'introduction d'Enoxaparine chez des TCG de 2,7 jours dans le groupe précoce (< 72 heures) contre 5,3 jours dans le groupe retardé (> 72 heures) ; l'incidence des ETE entre les deux groupes montrait une tendance à la réduction des TVP (1,5% vs 3,5%) et EP (1,5% vs 2,2%) dans le groupe bénéficiant d'une anticoagulation précoce, sans conséquence sur l'aggravation hémorragique des lésions[45].

Dans notre cohorte, le délai médian d'introduction d'une prophylaxie a été de 6 jours, toutes thérapeutiques confondues : 6,5 jours pour la thrombo-prophylaxie médicamenteuse et 9 jours pour la mise en place d'un filtre cave prophylactique de l'embolie pulmonaire. Ce délai peut sembler long mais est lié aux habitudes de suivi scannographique des patients (Admission, H24 puis J7, en dehors d'évènements cliniques intercurrents). D'autre part, l'initiation relativement tardive de l'anticoagulation préventive de notre population peut s'expliquer par l'évolution des habitudes de prescription entre les 1$^{e}$ patients et les derniers inclus. En effet, les données de la littérature récente sont plutôt en faveur de la précocité de la thrombo-prophylaxie alors que les données plus anciennes se basaient sur la stabilité radiologique des lésions cérébrales au septième jour[46].

### *. Type d'anticoagulation prescrite*

Le type d'anticoagulation à la phase aiguë, héparine non fractionnée (HNF) en continue ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en discontinu, en prévention de la maladie thromboembolique chez le traumatisé fait toujours débat et notamment chez le traumatisé crânien du fait du risque d'aggravation hémorragique initial[14,29]. La prescription

d'HBPM[27] en première intention, au dépend de l'HNF, tend à se généraliser, sans sur-risque hémorragique associé[47].

Cette tendance a été retrouvée dans notre population puisque 77% des patients ont reçu des HBPM contre 16% de l'HNF avec de moins en moins de patients traités par HNF au fur et à mesure des inclusions.

### *. Posologie des traitements anti-thrombotiques*

La posologie des anticoagulants n'est pas consensuelle. Arnold en 2010 a réalisé un travail évaluant l'efficacité d'une prévention par HNF en sous cutané (5000 UI, trois fois dans la journée) versus Enoxaparine sous cutané (4000 UI, une fois par jour)[48] : l'efficacité était comparable en terme de prévention des ETE, sans risque hémorragique surajouté, avec même un avantage économique en faveur de l'HNF discontinue. D'autre part, une étude de Malinoski[49], publiée en 2010, a mesuré l'activité anti-Xa de patients traumatisés, traités par HBPM prophylactique en deux injections quotidiennes. Pour la moitié de ses patients, des doses prophylactiques standards (3000 UI x 2/jour) d'anticoagulants aboutissaient à des taux d'activité anti-Xa faibles, à l'origine d'une augmentation significative du risque d'ETE.

Dans notre étude, la posologie était difficilement analysable du fait d'une très grande hétérogénéité de prescription : patients sous HNF en continu à dose prophylactique ou à dose curative, patients sous HBPM à 2000-4000 UI/jour en prophylactique, ou jusqu'à 6000 UI x 2/jour en curatif.

### *. Surveillance des évènements thromboemboliques*

Conformément aux recommandations[14,42], la surveillance de nos patients était quotidienne par l'examen clinique complet avec recherche de signes directs de thrombose (œdème d'un membre, douleur à la palpation…) et hebdomadaire par écho-doppler veineux des 4 membres systématique, sauf si une suspicion diagnostique survenait avant l 'échéance suivante. Ce suivi a permis de poser le diagnostic de 12 évènements thromboemboliques parmi nos 93 sujets.

Cinq de nos patients ont également présenté une thrombose veineuse superficielle (TVS) mais qui n'ont pas été retenues comme évènements thromboemboliques significatifs. En effet, le mécanisme de formation d'une TVS est différent d'une TVP car l'origine est

locale (présence d'un cathéter court périphérique sur la veine incriminée) et les conséquences thérapeutiques sont également différentes en terme d'anticoagulation. Le diagnostic de TVS au cours du suivi (au 5e jour, en médiane) peut avoir été à l'origine d'un biais : les patients TVS + étaient ainsi plus rapidement anticoagulés que les patients TVS -, devant la menace d'une extension systémique de la thrombose.

#### *. Problématique du filtre cave*

La survenue précoce d'un ETE, chez des patients alors contre indiqués à l'anticoagulation, conduisait à la mise en place d'un filtre cave prophylactique. Les 5 patients ayant bénéficié de la pose d'un filtre cave ont ainsi contribué à diminuer l'incidence des évènements thromboemboliques et allonger artificiellement la durée d'introduction de l'anticoagulation dans la population ETE +. En effet, 21 patients n'avaient pas reçu d'anticoagulants avant le diagnostic de TVP/EP : 6 du fait de leur décès précoce (par HTIC réfractaire), 7 du fait de leur sortie de réanimation précoce (amélioration neurologique favorable rapide et non survenue de l'évènement) et 8 du fait de leur contre-indication initiale, à l'origine de la survenue d'une thrombose. Dans le groupe non traité, on retrouvait ainsi 38% d'ETE versus 6% dans le groupe traité, soit une différence significative entre les deux populations ($p < 0,05$) ; si l'on exclut les patients ayant bénéficié d'un filtre cave du groupe non traité, on obtenait alors une incidence de 18,8% (3 ETE parmi 16 patients) versus 6% dans le groupe traité, soit une différence alors non significative ($p = 0,11$). Mais en admettant cette analyse en sous groupe, on sort de notre analyse en intention de traiter et on s'expose au biais d'attrition.

## 3. Intérêt de la thromboélastométrie

#### *. Revue de la littérature « Thromboélastométrie et Hypercoagulabilité »*

L'hypercoagulabilité est une notion difficile à définir et l'intérêt de la thromboélastométrie pour son diagnostic est réel. Les études utilisant la thromboélastométrie comme outil de définition d'un état hypercoagulable sont nombreuses mais il n'existe aucun seuil définissant de manière consensuelle ce statut. Il n'existe par ailleurs aucune étude prospective réalisée chez des traumatisés crâniens graves étudiant les complications thromboemboliques par cette technique thromboélastométrique, en complément des données de biologie classique.

Ainsi, Savry et al en 2005 ont retenu, pour des patients de réanimation, comme critères biologiques standards des valeurs supranormales du fibrinogène et du nombre de plaquettes (fibrinogène > 5g/l et plaquettes > $500.10^9$/l) et comme critères thromboélastométriques une diminution du temps de formation du caillot (EXTEM CFT< 50s, au ROTEM®) et une fermeté du caillot augmentée (EXTEM MCF > 73mm au ROTEM®)[37].

Mahla en 2001 a également retrouvé un profil hypercoagulable en post opératoire de chirurgie abdominale lourde qui perdurait plusieurs jours après l'intervention avec les mêmes paramètres : accélération de la vitesse de formation du caillot (*r-time* au TEG®) et augmentation de la fermeté du caillot (*MA* au TEG®)[50].

Schobersberger en 2003 a étudié ces phénomènes thrombotiques sur des volontaires au cours d'un vol long courrier avec la confirmation d'un lien entre l'hypercoagulabilité et la variation des paramètres thromboélastométriques (raccourcissement du CT et augmentation du MCF)[51].

La revue de la littérature de Dai en 2009 a à nouveau identifié la fermeté maximale du caillot (*MA* au TEG®) dans 5 études différentes comme étant un indicateur d'un état prothrombogène[36].

Van et al ont confronté les données de biologie classiques (activité anti-Xa notamment) avec les données thromboélastométriques pour prédire la survenue d'un événement thromboembolique chez des patients traumatisés sévères traités par HBPM prophylactique[52]. Le R-*time* (TEG®), équivalent du CT (ROTEM®), des patients présentant un événement thromboembolique était alors significativement plus court que celui des patients sans évènements thrombotiques, révélant ainsi leur état d'hypercoagulabilité. L'activité anti-Xa était par contre semblable dans les deux groupes et donc sans intérêt dans la pratique pour différencier les patients à risque de thrombose des autres. La thromboélastométrie permettrait ainsi d'adapter la dose d'anticoagulant de manière plus efficace que l'activité anti-Xa pour éviter la survenue d'ETE lors d'un traumatisme sévère.

### *. Evolution des paramètres biologiques dans notre étude*

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes pour les données de biologie standard et thromboélastométriques. Le fibrinogène et le taux de plaquettes ont augmenté au cours du temps. De même les paramètres thromboélastométriques ont révélé une tendance à l'allongement du temps de formation du caillot (CT) associé à une tendance à l'augmentation de la fermeté maximale du caillot (MCF), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Nos résultats sont ainsi proches de ceux retrouvés par Schreiber[53] : la fermeté du caillot semble avoir un rôle prépondérant dans la genèse des évènements thrombotiques.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le manque de puissance de notre étude puisque seuls 12 patients ont présenté un événement thromboembolique parmi les 93 sujets suivis. De ce fait, il n'a pas été possible de définir des seuils thromboélastométriques d'un état « hypercoagulable », corrélé à la survenue d'événement thromboembolique.

### *. Intérêt de la thromboélastométrie ?*

L'hypercoagulabilité est responsable de la survenue d'événements thromboemboliques en post opératoire[54] mais également en post traumatique[55], à l'origine d'une morbi-mortalité importante.

La thromboélastométrie présente ainsi un intérêt pour la surveillance (in vitro) du passage d'un statut initial d'hypocoagulabilité à un état d'hypercoagulabilité secondaire, à l'origine des ETE, constatés in vivo. Pour exemple, Fries en 2003 retrouvait une hypercoagulabilité thromboélastométrique chez un patient porteur d'une assistance ventriculaire (bridge to transplant) qui présentait pourtant une hypocoagulabilité sur les paramètres biologiques standards : une thrombose au contact de la canule du ventricule gauche était alors en formation malgré un traitement bien conduit par AVK et aspirine[31].

## 4. Perspectives

Nos patients sont passés d'un état hypocoagulable diagnostiqué à l'admission à un statut d'hypercoagulabilité au 7$^{e}$ jour de suivi, au vu des données biologiques et thromboélastométriques. Une évaluation ciblée entre J1 et J5 serait intéressante puisque le virage semble s'opérer à cette échéance. Une étude incluant un nombre plus important de patients pourrait ainsi permettre de définir avec une puissance satisfaisante des valeurs thromboélastométriques prédictives de la survenue d'ETE, et de proposer un algorithme d'initiation de l'anticoagulation selon des paramètres clinico-biologiques et thromboélastométriques.

# Conclusion

Thèse soutenue par Julie BARDON

Titre : **Complications thromboemboliques du traumatisé crânien grave : Intérêt de la thromboélastométrie**

## CONCLUSION

Les traumatisés crâniens graves sont une population à haut risque d'évènements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde TVP, embolie pulmonaire EP). Il n'existe pas de recommandations consensuelles précises quant aux modalités de prévention et de traitement des évènements thrombo-emboliques chez ces patients. Après une phase initiale où le risque d'aggravation hémorragique est au premier plan, contre-indiquant une anticoagulation préventive précoce, l'évolution se fait vers un état d'hypercoagulabilité mal défini par les paramètres clinico-biologiques classiques. En effet, si l'apparition d'une thrombocytose, d'un syndrome inflammatoire, ou l'élévation du fibrinogène plasmatique ont été décrits, l'association aux évènements cliniques reste imprécise.

La thromboélastométrie est une technique d'évaluation des paramètres hémostatiques réalisée sur sang total au lit du patient. Les données bibliographiques concernant l'utilisation de cet outil dans le choc hémorragique sont nombreuses et ont conduit à la mise en place de protocoles transfusionnels. On peut définir l'hypercoagulabilité par l'association de paramètres biologiques classiques (plaquettes > $500.10^9$/l, fibrinogène plasmatique > 5g/l) et thromboélastométriques (Maximal Clot Firmness MCF EXTEM > 73mm). Aucune étude à l'heure actuelle ne propose de définition ou d'aide au diagnostic de l'hypercoagulabilité du traumatisé crânien reposant sur la thromboélastométrie.

Nous avons étudié de manière prospective les complications thromboemboliques et l'évolution des paramètres biologiques classiques et thromboélastométriques chez le traumatisé crânien grave. Après accord du CPP et déclaration à la CNIL, 93 patients traumatisés crâniens graves ont été inclus de manière prospective et ont bénéficié d'un suivi à H0, H12, H24, J7, J14 et J28 comprenant des examens biologiques standards (TP, TCA, plaquettes, cofacteurs, activité anti-Xa, D-Dimères, PDF, fibrinogène) associés à des analyses thromboélastométriques. La recherche des évènements thromboemboliques était quotidienne par examens clinique et biologique associés à un écho-doppler veineux systématique à H24, J7, J14 et J28 ou intercurrent en cas de point d'appel.

Douze patients (13%) ont présenté au cours du suivi une complication thromboembolique répartie en 6 TVP et 6 EP. Le délai médian de survenue des évènements thromboemboliques était de 11 jours (5 jours pour les EP et 14 jours pour les TVP). Cinq patients ont bénéficié de la mise en place d'un filtre cave. Le délai médian de mise en place d'un traitement était de 6 jours (9 jours pour le filtre cave, 6.5 jours pour les traitements anticoagulants). A l'admission, les patients étaient comparables en termes de données démographiques et biologiques en dehors de la CRP (3 dans le groupe sans évènement vs 21 dans le groupe avec évènement, $p < 0.05$) et de l'ISS (24 vs 32, $p < 0.05$). Les paramètres biologiques classiques et les données thromboélastométriques entre les patients ayant présenté un évènement thromboembolique et les autres étaient comparables à l'admission. La numération plaquettaire a augmenté pour passer de $161.10^9/mm^3$ ±48 à H24, à $245.10^9/mm^3$ ± 86 à

J7 et 491.$10^9$/$mm^3$ ± 250 à J14. Le fibrinogène a évolué dans le même sens : 3.8 g/l ±1 à H24, 7.8 g/l ±2 à J7 et 7.3 ± 2 à J14. Le suivi des paramètres thromboélastométriques a montré une augmentation au cours du temps de la fermeté du caillot (MCF EXTEM à 61 mm à H24, 73 mm à J7, et 78 mm à J14). Nos patients répondent alors, dès J7, à la définition d'hypercoagulabilité sus-citée.

Les paramètres hémostatiques biologiques standards associés aux données thromboélastométriques fournissent ainsi des éléments innovants pouvant permettre d'améliorer la prévention des complications thromboemboliques chez le traumatisé crânien grave. Un dépistage thromboélastométrique précoce de l'hypercoagulabilité pourrait permettre de diminuer la morbi-mortalité liée aux évènements thromboemboliques et constituerait un outil d'aide décisionnelle à l'instauration d'une prévention efficace. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir un algorithme d'aide à l'initiation de l'anticoagulation chez les traumatisés crâniens graves basé sur des paramètres clinico-biologiques et thromboélastométriques.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble le 18/3/2013

Le doyen,
Pr Jean-Paul ROMANET

Le président de thèse,
Pr Jean-François PAYEN

# Références bibliographiques

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica.* Mar 2006;148(3):255-268; discussion 268.
2. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Jan 11 1971;215(2):277-280.
3. Gennarelli T, Wodzin E. The Abbreviated Injury Scale 2005 - Update 2008. *Association for the Advancement of Automotive Medicine.* 2008.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* Oct 2007;98(4):756-764.
5. Levi M. Hemostasis and thrombosis in critically ill patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Jul 2008;34(5):415-416.
6. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* Jun 2008;133(6 Suppl):110S-112S.
7. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury.* Jan 2010;41(1):97-101.
8. Malinoski D, Ewing T, Patel MS, et al. Risk factors for venous thromboembolism in critically ill trauma patients who cannot receive chemical prophylaxis. *Injury.* Jan 2013;44(1):80-85.
9. Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, McCarthy MC. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *J Trauma.* Apr 2010;68(4):912-915.
10. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD001484.
11. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD005258.
12. Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma.* Jul 1993;35(1):132-138; discussion 138-139.
13. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocritical care.* 2009;11(1):28-33.
14. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* Jun 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
15. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* Nov 2009;67(5):959-967.
16. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta neurochirurgica.* Aug 2009;151(8):873-900; discussion 900.

**17.** Greuters S, van den Berg A, Franschman G, et al. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care.* 2011;15(1):R2.
**18.** Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica.* Feb 2008;150(2):165-175; discussion 175.
**19.** Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery.* Jun 2012;70(6):1334-1345.
**20.** Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma.* Jan 2009;66(1):55-61; discussion 61-52.
**21.** White CL, Griffith S, Caron JL. Early progression of traumatic cerebral contusions: characterization and risk factors. *J Trauma.* Sep 2009;67(3):508-514; discussion 514-505.
**22.** Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* Apr 2010;68(4):881-885.
**23.** Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocritical care.* 2004;1(4):479-488.
**24.** Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Scalea TM. Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. *J Trauma.* Jan 2009;66(1):63-72; discussion 73-65.
**25.** Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sorensen JC, Ingerslev J. Reversal of the Internationational Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis : clinical and biochemical aspects. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2003.
**26.** Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, et al. Pharmacologic thromboprophylaxis is a risk factor for hemorrhage progression in a subset of patients with traumatic brain injury. *J Trauma.* Apr 2010;68(4):886-894.
**27.** Norwood SH, Berne JD, Rowe SA, Villarreal DH, Ledlie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. *J Trauma.* Nov 2008;65(5):1021-1026; discussion 1026-1027.
**28.** Mohseni S, Talving P, Lam L, Chan LS, Ives C, Demetriades D. Venous thromboembolic events in isolated severe traumatic brain injury. *Journal of emergencies, trauma, and shock.* Jan 2012;5(1):11-15.
**29.** Scudday T, Brasel K, Webb T, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *Journal of the American College of Surgeons.* Jul 2011;213(1):148-153; discussion 153-144.
**30.** Gorlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *British journal of anaesthesia.* Oct 30 2012.
**31.** Fries D, Innerhofer P, Streif W, et al. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support. *The Annals of thoracic surgery.* Nov 2003;76(5):1593-1597.
**32.** Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia.* Jan 2010;65(1):44-49.

**33.** Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* Apr 2009;101(4):755-761.
**34.** Schochl H, Maegele M, Solomon C, Gorlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2012;20:15.
**35.** Schochl H, Solomon C, Traintinger S, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma.* 2011.
**36.** Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesthesia and analgesia.* Mar 2009;108(3):734-742.
**37.** Savry C, Quinio P, Lefevre F, Schmitt F. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* Jun 2005;24(6):607-616.
**38.** Luddington R. Thrombelastography / thromboelastometry. *Clin Lab Haem.* 2005.
**39.** Schreiber MA. Coagulopathy in the trauma patient. *Current opinion in critical care.* Dec 2005;11(6):590-597.
**40.** Barklin A, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B, Fenger-Eriksen C. Coagulopathy during induced severe intracranial hypertension in a porcine donor model. *Anesthesiology.* Jun 2009;110(6):1287-1292.
**41.** Jaffres P, Brun J, Declety P, et al. Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma. *Intensive care medicine.* Jun 2005;31(6):785-790.
**42.** AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009.
**43.** Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2005.
**44.** Praeger AJ, Westbrook AJ, Nichol AD, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolus in patients with traumatic brain injury: a prospective observational study. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine.* Mar 2012;14(1):10-13.
**45.** Koehler DM, Shipman J, Davidson MA, Guillamondegui O. Is early venous thromboembolism prophylaxis safe in trauma patients with intracranial hemorrhage. *J Trauma.* Feb 2011;70(2):324-329.
**46.** Scales DC, Riva-Cambrin J, Wells D, Athaide V, Granton JT, Detsky AS. Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis. *Crit Care.* 2010;14(2):R72.
**47.** Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *The New England journal of medicine.* Sep 5 1996;335(10):701-707.
**48.** Arnold JD, Dart BW, Barker DE, et al. Gold Medal Forum Winner. Unfractionated heparin three times a day versus enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in trauma patients. *The American surgeon.* Jun 2010;76(6):563-570.

**49.** Malinoski D, Jafari F, Ewing T, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma.* Apr 2010;68(4):874-880.

**50.** Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, et al. Thromboelastometry for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesthesia and analgesia.* 2001.

**51.** Schobersberger W, Fries D, Mittermayr M, et al. Changes of biochemical markers and functional tests for clot formation during long-haul flights. *Thrombosis Research.* 2003.

**52.** Van PY, Cho SD, Underwood SJ, Morris MS, Watters JM, Schreiber MA. Thrombelastography versus AntiFactor Xa levels in the assessment of prophylactic-dose enoxaparin in critically ill patients. *J Trauma.* Jun 2009;66(6):1509-1515; discussion 1515-1507.

**53.** Schreiber MA, Differding J, Thorborg P, Mayberry JC, Mullins RJ. Hypercoagulability Is Most Prevalent Early after Injury and in Female Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 2005;58(3):475-481.

**54.** Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesthesia and analgesia.* Dec 1991;73(6):696-704.

**55.** Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery.* Jun 2012;72(6):1470-1475; discussion 1475-1477.

# Annexes

**Annexe 1** : Feuillet d'information destiné au patient

**Annexe 2** : Feuillet d'information au membre de la famille

ANNEXE 1 : Feuillet d'information destiné AU PATIENT

ETUDE : **EXPLORATION DE L'HEMOSTASE PAR THROMBOELASTOGRAMME CHEZ LES TRAUMATISES CRANIENS GRAVES**

Promoteur de l'étude : DRCI / CHU Grenoble - Tel : 04 76 76 84 56

Investigateur principal : Docteur Julien PICARD - Praticien Hospitalier
Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble - Téléphone : 04 76 76 75 75

Madame, Monsieur,

Vous avez été victime d'un traumatisme crânien grave. La prise en charge médicale de ces patients est multidisciplinaire, de l'urgence initiale jusqu'à la phase de rééducation. La majeure partie des décès et des séquelles est due à l'hémorragie intra-cérébrale. L'enjeu du traitement de ces hémorragies intracérébrales est double : prendre en charge le plus rapidement possible les hémorragies chirurgicales mais aussi et surtout limiter l'aggravation secondaire
Nous menons une étude dont le but est de collecter des informations déjà existantes dans votre dossier médical afin de mettre en évidence et d'associer des troubles de l'hémostase à une aggravation hémorragique chez le traumatisé crânien grave et d'identifier les éléments qui permettront d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients cérébrolésés. Ce recueil de données se déroulera sur 28 jours.
Du fait de son caractère observationnel et non interventionnel, l'étude ne modifiera en rien votre prise en charge médicale actuelle.
Les informations collectées resteront strictement confidentielles et soumises au secret professionnel.
La consultation, la transmission, le traitement informatisé et la publication se feront dans des conditions qui garantissent la sécurité et la confidentialité des données.
Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, et il prendra en charge tous les frais inhérents à cette étude. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur , Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble.
Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données vous concernant prévu par la loi informatiques et liberté auprès d'un médecin de votre choix. A l'issue de la recherche vous serez informé des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

ANNEXE 2 : Feuillet d'information destiné AU MEMBRE DE LA FAMILLE OU A LA PERSONNE de CONFIANCE

ETUDE : **EXPLORATION DE L'HEMOSTASE PAR THROMBOELASTOGRAMME CHEZ LES TRAUMATISES CRANIENS GRAVES**

Promoteur de l'étude : DRCI / xxxxx CHU Grenoble tel : 04 76 76 84 56

Investigateur principal : Docteur Julien PICARD
Praticien Hospitalier,
Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble
Téléphone : 04 76 76 75 75

Madame, Monsieur,

Votre parent a été victime d'un traumatisme crânien grave. La prise en charge médicale de ces patients est multidisciplinaire, de l'urgence initiale jusqu'à la phase de rééducation. La majeure partie des décès et des séquelles est due à l'hémorragie intra-cérébrale. L'enjeu du traitement de ces hémorragies intracérébrales est double : prendre en charge le plus rapidement possible les hémorragies chirurgicales mais aussi et surtout limiter l'aggravation secondaire
Nous menons une étude dont le but est de collecter des informations déjà existantes dans son dossier médical afin de mettre en évidence et d'associer des troubles de l'hémostase à une aggravation hémorragique chez le traumatisé crânien grave et d'identifier les éléments qui permettront d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients cérébrolésés. Ce recueil de données se déroulera sur 28 jours.
Du fait de son caractère observationnel et non interventionnel, l'étude ne modifiera en rien sa prise en charge médicale actuelle.
Les informations collectées resteront strictement confidentielles et soumises au secret professionnel.
La consultation, la transmission, le traitement informatisé et la publication se feront dans des conditions qui garantissent la sécurité et la confidentialité des données.
Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, et il prendra en charge tous les frais inhérents à cette étude. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble.
Nous garantissons que toutes les informations concernant le patient que vous représentez resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données concernant le patient que vous représentez prévu par la loi informatiques et liberté auprès d'un médecin de votre choix. A l'issue de la recherche, vous serez informés des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

# Serment d'Hippocrate

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*
*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

*Respectueux et reconnaissants envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*