



HAL
open science

Exploration par thromboélastométrie de l'hémostase du traumatisé crânien à risque d'aggravation hémorragique

Lucie Gaide-Chevronnay

► **To cite this version:**

Lucie Gaide-Chevronnay. Exploration par thromboélastométrie de l'hémostase du traumatisé crânien à risque d'aggravation hémorragique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00826498

HAL Id: dumas-00826498

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00826498>

Submitted on 27 May 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.

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>

Année 2013

**EXPLORATION PAR THROMBOÉLASTOMÉTRIE DE
L'HÉMOSTASE DU TRAUMATISÉ CRÂNIEN À RISQUE
D'AGGRAVATION HÉMORRAGIQUE**

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

Par : **Melle Lucie GAIDE-CHEVRONNAY**

Née le 29/11/1982 à Valence (26)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE *

Le 5 Avril 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN de la GARANDERIE

Membres du jury : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Charles-Marc SAMAMA

M. le Professeur Jean-Luc BOSSON

M. le Docteur Julien PICARD, directeur de thèse.

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 10 |
| Résumé | 15 |
| Abstract | 16 |
| Introduction | 17 |
| <i>Généralités</i> | 17 |
| <i>La coagulopathie du TC.</i> | 17 |
| <i>Thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM®-tem® international)</i> | 18 |
| <i>Progression hémorragique des lésions cérébrales.</i> | 19 |
| Matériel et Méthodes | 21 |
| <i>Population de patients.</i> | 21 |
| <i>Schéma de l'étude.</i> | 22 |
| <i>Thromboélastométrie rotative (ROTEM®-tem® international)</i> | 23 |
| Le ROTEM®. | 23 |
| Paramètres étudiés. | 24 |
| Tests ROTEM | 26 |
| <i>Analyse statistique et aspects réglementaires.</i> | 26 |
| Résultats | 28 |
| Discussion | 36 |
| <i>Données épidémiologiques.</i> | 36 |
| <i>Critères cliniques liés à l'aggravation hémorragique.</i> | 37 |
| <i>Critères paracliniques liés à l'aggravation hémorragique.</i> | 38 |
| <i>Traitements hémostatiques du TC grave.</i> | 39 |
| <i>Apport de la thromboélastométrie rotative.</i> | 40 |
| Conclusion | 43 |
| Références | 45 |

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

PUPH 2012-2013

| Nom - Prénom | Discipline |
|------------------------------|---|
| ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | chirurgie générale |
| BACONNIER Pierre | Biostatistiques, 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 | Biostatistiques, 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 | Ophthalmologie |
| CHIROSEL Jean-Paul | Anatomie |
| CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| COHEN Olivier | Biostatistiques, 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 | Biostatistiques, 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 |

MCU-PH 2012/2013

| Nom - Prénom | Discipline |
|----------------------------|---|
| APEL Florent | Ophthalmologie |
| BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| BOUTTONAT 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 | Biostatistiques, 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 | Biostatistiques, 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 | Biostatistiques, 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

Aux membres du jury,

À Mr le Professeur Jean-François Payen, président du jury, merci d'avoir accepté de juger ce travail, merci de votre confiance et de votre aide en toutes circonstances, merci de votre patience avec la tribu des pintades au cours du lundi.

À Mr le Professeur Pierre Albaladejo, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail, merci de votre confiance.

À Mr le Professeur Charles-Marc Samama, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail, merci d'être venu d'aussi loin pour l'occasion.

À Mr le Professeur Jean-Luc Bosson, merci d'avoir accepté de juger ce travail, et merci à votre équipe de statisticiens, plus spécialement à Jean-Louis Quesada, pour sa disponibilité et ses explications statistiques.

Au Docteur Julien Picard, directeur de thèse. Merci de ta confiance Julien, et bravo d'avoir enduré 2 pintades. Merci du temps que tu as passé pour monter et suivre le projet, merci des rendez-vous statistiques, merci pour ta disponibilité, tes relectures attentives, tes conseils rassurants, ton optimisme à tout bout de champ, merci pour les gardes passées en RPC et au PU, pour les soirées de congrès...Toudoubeoun !

Au Docteur Philippe Decléty, merci d'avoir initié ce projet, merci de ta confiance et de ton aide pendant tout ce travail de thèse, notamment le gros travail de bibliographie et la relecture des manuscrits. Et merci pour le surnom des pintades.

À Charlotte Voguet, merci pour l'interprétation des 93 X 2 scanners, merci de ta disponibilité.

À Gilles Francony, idole et mentor à la fois, merci de ta gentillesse, de ta bienveillance, de tes conseils, et de ton enseignement. Merci de ton implication dans ce travail, merci de ton soutien, et merci pour mon surnom.

À Julie, ma Juju, Bardoune, pintade parmi les pintades, merci pour cette belle rencontre de l'internat, merci pour nos fous-rires, pour les bonnes soirées, les photos volées, les programmes détournés, merci pour cette aventure rotem qui se termine ;-), merci pour le recueil de données, les inclusions...merci pour ton petit Pierre et ses jolies chansons au téléphone, merci à Romain pour sa gentillesse incroyable et les sauces poivron-aubergine sacla.

Aux médecins de RPC, merci à tous pour les inclusions nuit et jour,

À Pierre Lavagne, merci pour ton enseignement en stage, merci pour les astreintes et les coups de fils nocturnes pour des questions existentielles, toujours de bon conseil, merci pour les inclusions rattrapées. Alors, on tourne ou bien ?

À Pierre Bouzat, de l'internat au clinicat, merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité, tes blagues pendant les manips au GIN, ton soutien pour le Master 2. Souffle moi...

À Dominique, merci pour ton enseignement si riche au quotidien, pour la pose des drains thoraciques entre autres, « la peur est la mère de toutes les prudences ». Et merci pour les morues.

À Marie-Christine, merci pour ta zénitude absolue, en toutes circonstances, ange-gardien du PU des premières gardes de chef.

À Christophe, défenseur des internes contre l'adversité, merci pour ta rigueur, et merci pour tes sauts de kangourou en soirée.

À Jérôme, merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur.

À toute l'équipe de RNC pour la maîtrise parfaite des bilans d'admission et de suivi des inclusions.

À François Coppo et Charles Canet, merci pour les inclusions, le suivi des patients, et votre disponibilité.

À Marc Vinclair, merci de ton inaltérable gentillesse, de tes conseils avisés en garde,

À Bashar, merci de ta disponibilité, merci de ce sourire qui ne te quitte jamais, depuis que je t'ai connu interne en RPC.

Aux médecins du pôle CVT,

À Michel Durand, merci de ta patience et de ton enseignement, depuis mes jeunes années d'externe, merci pour ta disponibilité constante et ta bienveillance.

À Marine, merci pour ces bons moments au bloc cardiaque, merci de ta présence rassurante dans nos situations-catastrophes. Merci pour la petite maison du bonheur et merci à Marco, ton mari chanteur (Sinclair ne lui arrive pas à la cheville).

À Géraldine, Dame Gégé, merci pour les bons moments de la réa med à la réa 9 en passant par le bloc, merci de ta bonne humeur et des petits thés à papoter.

À Danieeeeeeeel... merci pour ton humour qui fait voir la réa et le bloc autrement, et pour tes casquettes et tes pantalons baggis qui te vont si bien.

À Damien, merci pour cette pression quotidienne au bloc, pour un équipement sans-taches-sans-fautes-sans-délai, merci pour cette quête de la perfection, merci pour tes grandes connaissances en cardiaque et en kite, que tu partages sans modération

À Sylvaine, merci pour ta rigueur et pour les leçons de ventilation, à Myriam, merci de ce calme et de cette apaisante bonne humeur, à Maria Rosa, merci pour ton enseignement, et pour ce petit accent d'Italie dans tes paroles, à Laurent merci pour les échos.

Aux réanimateurs d'Annecy, Michel, Charles, Didier, Albright, Paquito, MichMull, Chouquinou, Sergio, Jean-Philou, Cécile et Emilie, merci pour les 6 mois parmi vous, merci de votre encadrement, de votre confiance, de vos grandes connaissances et de votre patience face à un groupe de filles un peu trop rose.

Aux réanimateurs de Chambéry, Bernard, Michel, Philippe, Jean-Marc, Mattéo, Alexism, Vincent, Medhi, Agnès, merci pour votre confiance, merci pour votre compagnonnage avisé et vos remarques toujours constructives, merci pour ces 6 mois parmi vous, pleins de bonne humeur, « Allo, non mais allo »...

Aux anesthésistes du CHU croisés le long de l'internat et qui m'ont tous transmis quelque chose de leur expérience. Mentions spéciales à Manuela Oddoux pour sa bonne humeur, à Stéphane Frénéa pour son indulgence et sa patience, à Jean-Michel Pellat pour son sens de la blague inégalé, à Martine Richard pour l'approche de la pédiatrie même quand on aime pas les enfants, à Danielle Vidil pour les longues HTM du vendredi et les discussions sans fin (« ah ? c'est déjà fini ??? »), à Manu Ringot et sa tonitruance, à Céline Gourlé et sa soirée déguisée, à Françoise Bouillet, notre maman du PU, toujours douce et à l'écoute, à Julien Brun, merci pour

ce super stage au déchocage, et merci pour la télé, à Karine, merci pour ton compagnonnage bienveillant, et ta bonne humeur, et vivement Novembre ☺.

Aux anesthésistes croisés ailleurs, à Voiron, Chambéry, Annecy, Belledonne, merci pour votre encadrement de qualité et pour l'apprentissage du métier transmis si simplement.

Aux infirmier(e)s de réa, de bloc et du réveil, et aux infirmier(e)s anesthésistes sans qui l'apprentissage du métier ne serait pas complet, merci de votre confiance, parfois de votre patience, et souvent de bons moments : Aline, Lionel, Sébastien, Régis, Jérôme, Sophie, Nadine V, Seb, Julia, Pauline, Alex, Cédric, Charlotte, Nelly, Julie-Ann, Anne-So, Florence, David, Fred, Sandrine, Coco, Régine, Janine, Christelle, Marielle, Jean-Roch, Sylvain, Marion, Nadège, Isa, Aurore, Tiatiania, Thierry, Amandine, Isa, Marion, Marie, Nathalie, Fabienne et tous les autres.

Aux AS des réa, merci pour votre accueil dans les équipes, mention spéciale à Marion, Maud, Alice, Aline, Thierry de RPC.

À Raphaël Marlu, merci de ta disponibilité et de ta participation à ce travail.

À Jocelyne, Corinne, Stéphanie, Sandrine, Virginie et Angelina, secrétaires modèles du PAR, merci pour votre bonne humeur, votre enthousiasme, et votre disponibilité pour les dossiers, les notes de DES, les archives introuvables, et les échanges de garde alambiqués.

A Vincent, pour ton soutien sans failles en congrès, et ta présence pour la thèse,

Au téléphone rouge, compagnon permanent et fidèle guetteur d'inclusions, vibration subtile ou sonnerie stridente, au fond d'une poche de blouse, de sac, de pyjama, au boulot, au ciné, au ski, sur la table de nuit...

À Fiona Apple, Keith Richards, Jimmy Hendrix, Caravan Palace, Samarabalouf, Rodrigo et Gabriela, Metallica, Norah Jones, Rodriguez, Paolo Nutini, Django Reinhart, Johnny Cash, Aretha Franklin, Georges Brassens, le FCG, la Washburn unplugged et le thé lady grey pour leur présence indispensable à ma concentration.

À mes amis,

À mes co-internes, la promo de fous, la belle aventure, les vestiaires à potins, les mails qui servent à rien, les chansons d'enterrement, les sketches ratés et les films à succès, les apéros du lundi, les wei de folie, les cours de DES endormis, et les exams sans soucis... Ensemble, c'est tout.

À Améloche, Méli-mélo, ma moelleuse, ma rigolote, ma passionnée, merci pour ton soutien, bravo pour ton anglais et pour le film d'anniversaire, merci à Simon et toi pour votre accueil en 2010 et les plats de spaghettis préparés avant d'aller en garde.

À Christine, la meilleure pintade d'entre nous, merci pour ces 6 ans d'internat, et pour les 6 années précédentes, depuis les bancs de Lemarchands (on était jeunes...), merci pour ta disponibilité pour les échanges de gardes...

À Isa, Sylvain et Julien, les exilés des savoies, des eldorados en bord de lac, merci pour cet internat à vos côtés, pour ces bons moments.

Aux belles rencontres de l'internat, les apparentées pintades
À Amélache, douce pince-sans-rire, fée du montage vidéo, merci de ta présence discrète, efficace et indispensable, « must-have » de la bande.
À Cloclo, merci pour les coups de gueule, pour ce statut de représentante que tu as su si bien honorer, merci pour ta franchise, merci aussi pour tes boutades.
À Nono, docteur de doudous, merci pour les footings au bord de l'Isère et les virées aux présoldes de cop-copine,
Aux loulettes, Marion, Perrine et Fanny, restez comme vous êtes, avec le sourire, merci de votre soutien pendant mes premières gardes de chef.
Aux musiciens, Jules, Camille, Sylvain, Thomas, Clem...Keep on rockin' !!!
À mes co-internes cultes d'Annecy, Marion-docteur-es-SAMU, et Cyrielle-réanimatrice-es-mono, merci pour ces 6 mois à vos côtés,
À mes co-internes de Chambéry, Tomtom merci pour ces covoiturages, pour les places de parking « easy », pour les chansons improbables en voiture, Caro merci pour ta bonne humeur, pour les voies en moins de 14 minutes et pour ton enthousiasme quotidien, Ratatouille merci de m'avoir supportée en février-mars... ;-)

À Anne, merci pour cette année passée au GIN, aux réas de rats (« allez kiki, bats-toi, tu vas t'en sortir !! »), à l'IRM qui marche pas, aux 100 mails par jour qu'on lit même pas, merci pour ta constante gentillesse et ta drôlerie indispensable dans ce monde nébuleux du pays des chercheurs, bonne route au pays des petits...

À Ludivine, Emilie et Rachel, constantes depuis 15 ans, merci pour toutes ces découvertes ensembles, ces coups de fil interminables, les 4 séances pour Titanic, premiers fous-rires, la ligne 20 de la CTAV, au lycée Emile Loubet, aux mots échangés pendant les heures d'anglais, et notre amitié qui traverse les années, merci d'être encore là, merci pour le livre-photo, merci Rachel pour les 6 semaines lyonnaises pendant le master 2, chez toi comme à la maison.

Aux Grognasses, les années folles d'après concours, merci pour l'initiation aux chorés, pour la danse des coccinelles et la soirée des Lucioles, pour la chupetta, pour les soirées bachelor et Nouvelle Star, et pour votre chanson à succès,
À Marion, petite princesse pimpante qui a trouvé son cachalot sous un gravillon de l'Obiou, merci de ta présence et d'être toujours là
À Lud, l'autre Lulu, merci pour cet externat ensemble, merci pour nos fous-rires, merci de toujours rire à mes blagues, parce qu'on est DROLES, et merci pour le petit nounours qui est toujours en place d'honneur,
À Babal, merci pour ta présence pétillante, toujours, pour ton enthousiasme immodéré, et pour le SOS-stat de février... ça fait du bien de t'avoir,
À Val, force tranquille, toujours là, et maintenant de retour parmi les tiens, merci pour l'accueil pendant les soirées à Chambé, merci à Flo pour la bière d'Alsace, et à Maxence pour les jeux de voiture « toubiche »,
À Sophie, merci pour toutes les soirées Féclaz, les déguisements, les chaînes dans la neige, les soirées cape sup, les discussions sans fin au Cham, à Paris... appelle moi pour ta péri...
À Anne-Cé, à Clairotte et Guigui, Deydey et Ben, Nana et Pierre, miss you.

À Seb, Anne-Laure, Paul, Serge, Marie-Cécile, Sam, Estelle, Steph, Aurélie, Mathis, Axel, Noah, pour les soirées Sheldon, Mont-dore, raclette...et les bons moments à la neige ou à la piscine...

Aux Annéciens, à Mathieu, merci pour l'initiation au Kite, à la Pietra et à Pietri, à l'équipe le matin, au poisson grillé, à Mylène Farmer et à la finale de coupe du monde, et à toutes tes petites attentions précieuses ; à Vito, de risotto en tira-misu, petites chaussures égarées dans l'entrée, discussions à la nuit tombée ; aux Donz', la belle équipe de blonds toujours motivés ; à Lionel, Angèle et Camille, merci pour l'accueil toujours parfait à Wisteria Lane,

Aux Annéciennes, Paulette, Mumu, Julie, Céline, Moricette, Amélie, pour ces bonnes soirées au bord de l'eau, Apérosé et Mojitos.

A Céline, néo-annécienne, merci pour les tartes aux noix à la Salinière, et les 3 Astragale (Brimbelles) d'affilée..(ou peut être 2...ou 1 ?... ;-))

À Alesc et Flo, pour votre générosité, vos blagues de blonds et vos 3,4 kg de bébé, je suis fière de vous, à Lolo pour ta classe absolue, à Henry pour le skippage sans faute dans les bouches de Bonif', à Fred et Thiphaine pour notre belle rencontre corse, et le ménage parfait de la petite maison,

À ma famille,

À mes parents, pour leur soutien sans faille, pour les petits plats pour la semaine pendant les années P1, pour les grands crus classés du dimanche, le cachemire de Noel, le tennis digestif, pour leurs encouragements, pour le cours Florent, pour m'avoir toujours donné envie de bien faire.

À tante Christiane ma meilleure copine, merci pour les confitures, le jardin des Sausses et le gâteau de châtaignes,

À ma grand-mère, pour le théâtre, Cyrano et les virées à Paris, à Tonton Georges et sa naturelle bienveillance, Gandalf-le-blanc de la famille parisienne,

À mes cousins, Antoine, Arnaud et Léo, et mention spéciale aux retrouvailles de Romain et Linda au bord du lac,

À Lisette et Claude, merci pour les bons petits plats, les soirées cheminée, et les fruits de mer à volonté.

À mon frère, pour supporter toutes les discussions médicales à la maison, les concours de sa sœur, son bavardage incessant, et pour avoir si bien taillé sa route sans faire de bruit.

À Clément, pour ton soutien permanent, ton sourire constant, ton optimisme désarmant, ta patience en rando, merci d'être là.

Résumé

Objectifs : Décrire l'évolution des paramètres biologiques classiques et thromboélastométriques à la phase aigue d'un traumatisme crânien (TC) grave et rechercher leur association à l'aggravation hémorragique des lésions.

Patients et méthodes : 93 patients ont été inclus entre 2 et 8 heures après un TC isolé fermé (AIS hors tête et cou <3), entre Octobre 2010 et Mars 2013. Tous les patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale à l'admission et à 24 heures. L'aggravation hémorragique était définie par une augmentation de la taille des lésions scannographiques initiales de plus de 30% ou l'apparition d'une nouvelle lésion, mesurées par la technique ABC/2. Un relevé des données cliniques, des bilans biologiques ainsi qu'un examen thromboélastométrique ont été réalisés à l'admission, à H12 et H24.

Résultats : 29 patients (31%) se sont aggravés sur la TDM à 24 heures. Ils présentaient à l'admission des scores AIS et IGS 2 significativement plus élevés, une TDM initiale plus grave. La présence d'une hémorragie sous arachnoïdienne était associée à l'aggravation hémorragique. Il existait une différence significative par rapport au groupe non aggravé pour les plaquettes, le fibrinogène et le TCA à l'admission, ainsi que sur les paramètres A10 et MCF sur l'EXTEM et le FIBTEM à H12. En analyse multivariée, après ajustement à l'âge, à l'AIS et aux plaquettes, une valeur abaissée de ces paramètres restait associée de façon significative à l'aggravation hémorragique.

Conclusion : La thromboélastométrie semble apporter une aide au diagnostic précoce des troubles de l'hémostase du TC associés à l'aggravation hémorragique des lésions cérébrales.

Abstract

Objectives : Description of thromboelastometric (ROTEM®) parameters during the early stage of isolated traumatic brain injury (TBI) and their association with progression of intracranial hemorrhage (ICH).

Material and methods : 93 patients were included after a recent (<8h), severe isolated (Non-Head AIS <3) TBI from October,2010 to March,2013. All the patients underwent brain computed tomography (CT) scans on admission and 24 hours later (H24). Clinical examination, standard biological analysis and ROTEM® measurements were performed on admission, H12 and H24. ICH progression was defined as apparition of a new lesion, or $\geq 30\%$ increase of a pre-existing lesion on CT scan, measured with ABC/2 technique.

Results : 29 patients showed ICH progression on H24 brain CT scan. Head-AIS and IGS2 scores and severity of initial brain lesions and subarachnoïdal hemorrhage on admission CT scan were associated with ICH progression. Although the values stayed in normal ranges, a difference was observed between the 2 groups in terms of platelet count, fibrinogen and aPTT on admission. ROTEM parameters MCF (Maximum Clot Firmness) and A10 (clot firmness Amplitude on 10th minute) were significantly different between the two groups, on H12. A lower value of clot firmness was associated with ICH progression.

Conclusion : ROTEM parameters were associated with progression of ICH in severe TBI patients and appears to be useful in early diagnosis of hemostatic disorders.

Introduction

Généralités

Le traumatisme crânien (TC) est une cause fréquente de mortalité et de morbidité dans la population, puisque seuls 20% des patients victimes d'un TC n'auront aucune séquelle [1]. La mortalité liée au TC dépend de plusieurs paramètres, et notamment de l'existence d'une coagulopathie qui joue un rôle prépondérant dans la progression hémorragique des lésions et se retrouve chez 30 à 40 % des patients à l'admission [2, 3].

La coagulopathie du TC.

La prévalence de cette coagulopathie varie fortement selon les études, du fait de l'absence de définition consensuelle. Cette définition est la plupart du temps basée sur les données biologiques conventionnelles dont les seuils varient selon les auteurs : plaquettes < 120 ou < 100 G/l, ou simplement diminuées ; et/ou TP <70 % ou < 40 % ou simplement diminué ; et/ou TCA allongé, > 32, > 36, ou > 40 secondes, ou ratio > 1,2 voire 1,8 [2-12]. Dans une revue rétrospective, Greuters et al ont retrouvé une coagulopathie (plaquettes < 120 G/l, INR > 1,2 et TCA > 40 secondes) liée au TC chez 24% des patients à l'admission, et chez 54% à 24 heures, associée à un mauvais pronostic (OR = 3,75) [13], ainsi qu'à la mortalité, qui est multipliée par 9 [14]. Dans une autre étude, celle-ci s'élève à 49 % pour les TC avec une coagulopathie, contre 7,5% pour les TC sans coagulopathie [5].

Cependant, la coagulopathie du TC est une entité encore mal connue et semble impliquer plusieurs paramètres : le facteur tissulaire (FT), relargué par le tissu cérébral au moment de la lésion, déséquilibrant la balance coagulation-

fibrinolyse [6, 15] ; l'hyperfibrinolyse, découlant de la présence systémique de FT [16] ; une altération qualitative autant que quantitative des plaquettes, de 2,9 à 33 % selon les études, associée à la morbi-mortalité des TC graves [2, 17] ; ou encore l'inversion du rapport protéine C/protéine C activée, qui peut expliquer la coexistence de phénomènes hémorragiques et thrombo-emboliques au décours d'un TC [18].

L'absence de consensus sur la définition de cette coagulopathie limite la pertinence des examens biologiques conventionnels dans la prise en charge thérapeutique. En effet, ces examens ne permettent pas d'explorer de façon dynamique la formation du caillot, et notamment les phases clés d'initiation et d'amplification [19] ni tous les composants du sang total [20] et n'apportent qu'un monitoring imparfait de l'efficacité des thérapeutiques hémostatiques engagées [18]. En termes de traitement spécifique, il manque également des recommandations claires sur les seuils transfusionnels, ainsi que sur les produits à utiliser [11, 12, 18].

Thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM®-tem® international)

Le ROTEM® permet de détecter rapidement et au lit du patient des modifications de la coagulation sur sang total, et présente une bonne corrélation avec les examens biologiques usuels [21]. Il s'agit d'une méthode mettant en contact du sang total avec différents réactifs destinés à amorcer ou inhiber des étapes précises de la coagulation [22]. Depuis quelques années, le ROTEM® est utilisé dans la prise en charge de situations hémorragiques chez des patients traumatisés [23] comme dans des situations obstétricales [24] ou encore en chirurgie cardiaque [25]. Chez les patients polytraumatisés en situation d'hémorragie massive, plusieurs études ont montré que le contrôle de l'hémostase guidé par le ROTEM permettait de réduire le volume de saignement et d'améliorer la survie [18, 26, 27]. Lors d'un TC,

Gerlach et al ont suggéré que l'utilisation de tests rapides pouvait faciliter une thérapeutique hémostatique précoce et ciblée, particulièrement en situation d'urgence neurochirurgicale [20].

Progression hémorragique des lésions cérébrales.

La progression hémorragique d'une contusion cérébrale a été décrite pour la première fois en 1979 et se définit par l'augmentation de taille d'une lésion existante, ou la survenue d'une nouvelle lésion sur la tomодensitométrie cérébrale (TDMc) de contrôle [28].

Deux mécanismes principaux peuvent être à l'origine de cette aggravation, à savoir d'une part l'apparition d'une coagulopathie post-traumatique dans les vaisseaux endommagés après l'impact, conduisant à un saignement retardé, et d'autre part, des dommages microvasculaires causés par la décélération lors du traumatisme, avec des cascades d'évènements moléculaires altérant la structure des vaisseaux et conduisant à leur rupture secondaire, particulièrement dans la zone de pénombre périlésionnelle [29].

La mesure de l'aggravation hémorragique peut être réalisée de différentes façons : mesure du diamètre de la contusion initiale et son augmentation sur le scanner de contrôle [30, 31], ou mesure du volume de la lésion et de sa progression [9]. La mesure du volume d'une contusion est souvent réalisée en utilisant la technique ABC/2 qui a une très bonne reproductibilité [32, 33]. On peut considérer une aggravation hémorragique lorsque la taille de la contusion augmente de plus de 25 à 30 % [30, 34, 35].

Les patients à fort potentiel d'aggravation hémorragique sont décrits dans la littérature comme les patients présentant des lésions scannographiques importantes

[9] ou encore un premier examen scannographique très précoce (moins de deux heures après le traumatisme) [29, 30]. Il ne faut pas négliger les patients qui parlent à l'admission et s'aggravent cliniquement secondairement [36], qui peuvent être dépistés par les paramètres du doppler transcrânien [37, 38]. Il est donc capital de répéter les examens scannographiques dans les 24 premières heures suivant un TC. En effet, il a été montré qu'une contusion atteint sa taille maximum entre 6 et 12 heures après le TC, et évolue peu passée la 24^e heure [31]. L'association à un monitoring attentif de la coagulation permettrait de traiter rapidement et efficacement ces patients.

Nous nous sommes intéressés à l'évolution des paramètres thromboélastométriques à la phase initiale du TC sévère pour mieux caractériser la coagulopathie du TC, et nous avons étudié l'association entre l'aggravation hémorragique et les paramètres thromboélastométriques chez ces patients. En effet, l'enjeu est de taille puisque c'est dans ces premières heures que tout se joue, et l'intervention d'une thérapeutique ciblée agressive et précoce pourrait avoir un impact majeur pour ces patients.

Matériel et Méthodes

Population de patients.

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, non interventionnelle et monocentrique, conduite entre Octobre 2010 et Mars 2013 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble.

Les critères d'inclusion concernaient des patients à fort potentiel d'aggravation hémorragique, à moins de 8 heures d'un traumatisme crânien fermé isolé (AIS hors tête et cou <3) [31] défini par

- Un score de Glasgow à l'admission < 9
- Ou des anomalies sur le premier scanner cérébral (TCDB 2-6) et un doppler transcrânien pathologique après correction des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), défini par une vitesse diastolique (Vd) < 25 cm/s, et un index de pulsatilité (IP) > 1,25.

Les critères d'exclusion concernaient les patients mineurs, les femmes enceintes, la nécessité d'une intervention neurochirurgicale d'emblée, l'existence d'une coagulopathie préexistante ou d'un traitement interférant avec l'hémostase (antiagrégants plaquettaires, antivitamine K, nouveaux anticoagulants oraux), la présence d'un choc hémorragique et d'une polytransfusion, ou d'une lésion engageant le pronostic vital à moins de 24 heures.

Tous les patients étaient admis en réanimation, traités et monitorés selon les protocoles et recommandations pour la prise en charge des TC sévères de la Brain Trauma Foundation [39-53].

Schéma de l'étude.

Les données cliniques étaient recueillies à l'admission, à la 12^o et la 24^o heure : âge et sexe du patient, AIS tête et cou, paramètres hémodynamiques (pression artérielle moyenne, fréquence cardiaque, administration et dose des amines vasopressives/inotropes, produits sanguins et facteurs de coagulation, drogues hémostatiques), paramètres respiratoires (ventilation mécanique, durée, ratio Pression partielle artérielle en Oxygène/Fraction inspirée en Oxygène P/F) et paramètres neurologiques (score de Glasgow à l'admission, pression intracrânienne, pression de perfusion cérébrale, doppler transcranien, administration et dose d'osmothérapie et de produits de remplissage)

Tous les patients bénéficiaient d'une TDMc à l'admission (au moins 2h après le TC et dans les 8 heures suivantes), et à la 24^o heure. Chaque examen était interprété par le même neuroradiologue en utilisant l'échelle TCDB (Figure 1) [9].

| | |
|--|--|
| Lésion diffuse type I | Pathologie intracrânienne non visible à la TDM |
| Lésion diffuse type II | Déplacement ligne médiane 0-5mm Citernes mésencéphaliques visibles Et/ou lésion dense inférieure à 25 cc |
| Lésion diffuse type III | Déplacement ligne médiane 0-5mm Citernes comprimées ou absentes Pas de lésion dense de plus de 25 cc |
| Lésion diffuse de type IV | Déplacement ligne médiane > 5mm Pas de lésion dense de plus de 25 cc |
| Lésion de masse chirurgicale (V) | Toute lésion évacuée chirurgicalement |
| Lésion de masse non chirurgicale (VI) | Toute lésion dense > 25cc non évacuée chirurgicalement |

Figure 1: Classification de Marshall : Traumatic Coma Data Bank (TCDB).

La progression des lésions hémorragiques était évaluée par la technique ABC/2 [33] où A est le plus grand diamètre de l'hémorragie sur la TDMc, B le diamètre à 90° de A, et C le nombre approximatif de coupes scannographiques avec l'hémorragie multiplié par l'épaisseur des coupes. On retenait une aggravation lors d'une augmentation de volume d'au moins 30 % sur la TDMc de contrôle, ce qui correspond à une augmentation de volume d'une sphère visible aisément à l'œil nu et autorise à négliger la variabilité de la mesure due au positionnement sur les différentes coupes de scanner, ainsi que le faible pourcentage de patients dont les lésions régressent [32, 35]. La survenue d'une nouvelle lésion, absente du scanner initial était également considérée comme une aggravation [2, 29].

Des prélèvements biologiques étaient réalisés à l'admission, à la 12^e et à la 24^e heure, envoyés et traités au laboratoire dans les plus brefs délais : des tests standards : TP, TCA, Hémoglobininémie, taux de plaquettes, activité anti-Xa, et des marqueurs de fibrinolyse comme les DDimères (exprimé de 0 à 4 mg/l ou > 4 mg/l) et les produits de dégradation de la fibrine (PDF, exprimés en 3 catégories <10 µg/ml, 10>PDF<50 µg/ml ou >50 µg/ml); ainsi qu'une analyse thromboélastométrique, réalisée en délocalisé dans le service de réanimation chirurgicale par des praticiens formés à la technique (EX-TEM, IN-TEM, FIB-TEM).

Thromboélastométrie rotative (ROTEM®-tem® international)

Le ROTEM®.

Il s'agit d'une méthode d'analyse de la coagulation sur sang total, décrite pour la première fois dans les années 50 par Hartert [54] évaluant les étapes de la formation d'un caillot : initiation, formation, stabilisation et lyse [19], par l'enregistrement des changements viscoélastiques pendant le processus de

coagulation. Le sang total est incubé à 37°C, dans une cupule chauffée. Une pointe est suspendue au dessus de la cupule et connectée à un détecteur optique. Cette pointe initie un mouvement d'oscillation selon un angle de 4°45'. La formation de fibrine commence donc entre la cupule et la pointe, et la variation de rotation de la pointe liée à la formation du caillot est détectée et convertie en graphique représentant la polymérisation de la fibrine (Figure 2).

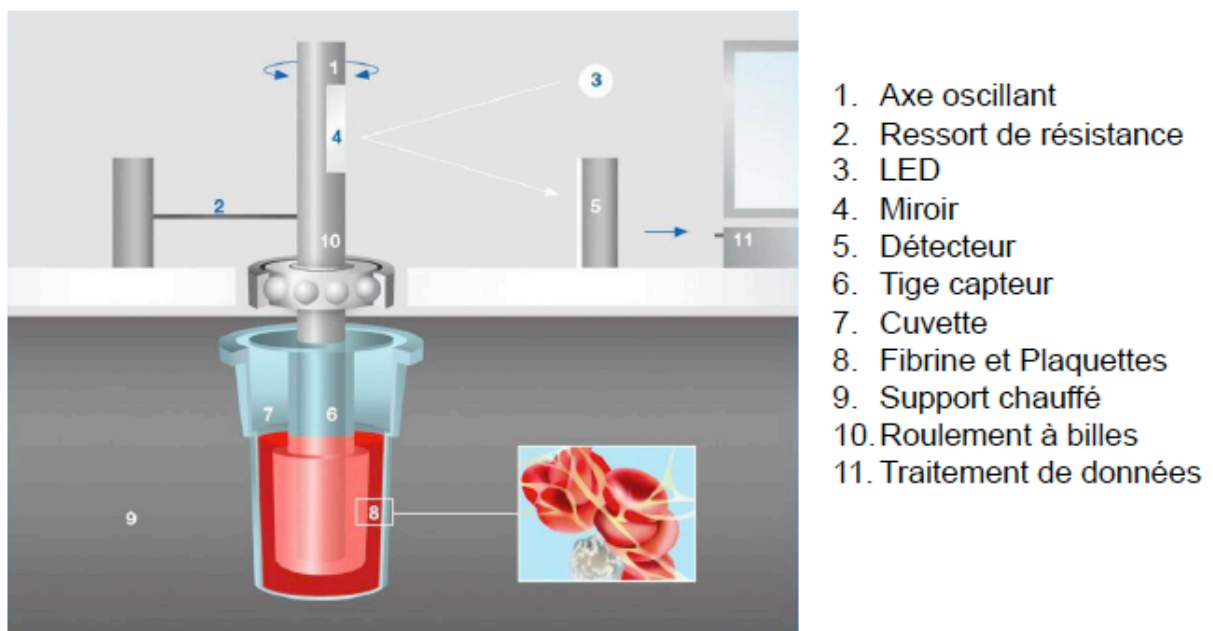


Figure 2 : Principe de fonctionnement de la thromboélastométrie rotationnelle

Paramètres étudiés.

Plusieurs paramètres sont définis pour décrire la formation et la lyse du caillot de façon dynamique (Figure 3).

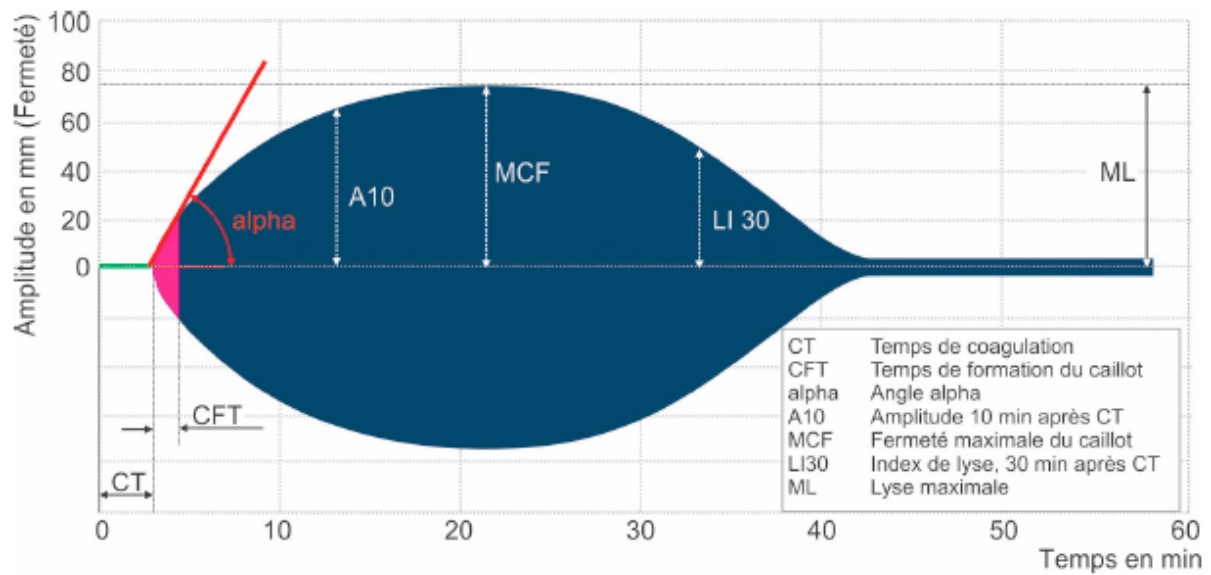


Figure 3 : Paramètres étudiés sur le thromboélastogramme

Le temps de coagulation (CT) est la période depuis le début de l'analyse jusqu'au début de la formation du caillot et représente la phase d'initiation de la coagulation, qui met en jeu les facteurs de la coagulation.

Le temps de formation du caillot (CFT) est le temps nécessaire pour obtenir un caillot de 20 mm d'amplitude, correspondant à la phase d'amplification de la coagulation, sous l'influence des facteurs de coagulation et de l'interaction avec le calcium.

L'angle alpha (α), obtenu par la tangente de la courbe à 2 mm d'amplitude et la ligne basale représente la cinétique de formation du caillot.

La fermeté maximale du caillot (MCF) est l'amplitude maximale de la courbe et correspond à la stabilisation du caillot, en lien avec l'action plaquettaire et le fibrinogène. L'amplitude à 5, 10, 15, 20, 25 minutes (A5, A10, A15, A20, A25) représente l'amplitude du caillot à chaque échéance.

L'index de lyse du caillot (CLI) et la lyse maximale (ML) sont des paramètres dérivant du rétrocontrôle négatif physiologique de la coagulation par la fibrinolyse.

Tests ROTEM

Les échantillons de sang sont mélangés dans la cupule avec des activateurs de la coagulation, pour standardiser le processus de coagulation in vitro et accélérer l'analyse.

Il existe 2 tests basiques, nécessitant du facteur tissulaire issu du cerveau de lapin, appelé EXTEM, ou l'utilisation d'acide ellagique, appelé INTEM.

Des tests plus spécifiques peuvent être réalisés lorsque l'on ajoute des réactifs destinés à amorcer ou stopper certaines étapes de la coagulation : de la cytochalasine D pour inhiber les fonctions plaquettaires et étudier de façon plus précise la fonction fibrinogénique (FIBTEM), de l'aprotinine pour inhiber la fibrinolyse (APTEM), ou une héparinase, inactivant l'héparine (HEPTEM).

Analyse statistique et aspects réglementaires.

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Grenoble,

Compte tenu du nombre de patients admis chaque année au CHU de Grenoble avec un TC sévère, de la fréquence d'aggravation et de la fréquence de la coagulopathie chez ces patients, nous avons calculé qu'il fallait atteindre un effectif de 100 patients sur une durée de 2 ans pour obtenir une puissance suffisante.

Le seuil statistique (α) 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 satisfaites, des tests non paramétriques ont été réalisés. Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité a été admise sont décrits par la moyenne \pm 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. La recherche des facteurs de risque d'aggravation parmi les facteurs du ROTEM® a été menée à l'aide d'un modèle de régression logistique, un modèle multivarié a été mis en œuvre avec ajustement sur les facteurs de risque connus suivants : Age, AIS Tête cou, Plaquettes.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du centre d'investigation clinique du CHU, ainsi que le comité de protection des personnes de l'interrégion Sud-Est. La base de données informatique a été soumise et validée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Une note d'information écrite a été remise aux patients ou à leur personne de confiance. (Annexe 1 et 2)

Résultats

D'Octobre 2010 à Mars 2013 sur 214 patients ayant présenté les critères d'éligibilité de notre étude, 121 patients ont été exclus et 93 patients ont été inclus. Parmi eux, 29 ont présenté une aggravation hémorragique de leurs lésions scannographiques selon la méthodologie décrite précédemment. (Figure 4)

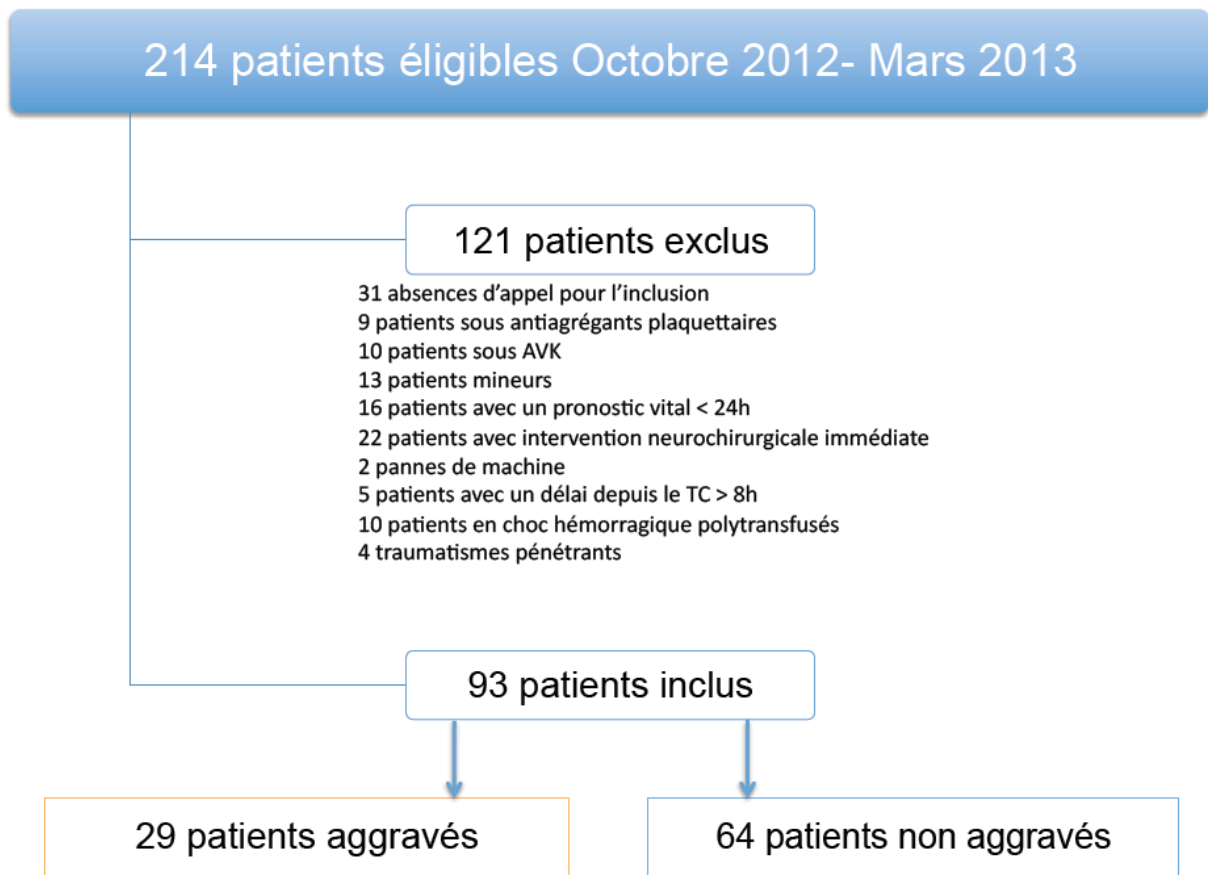


Figure 4 : Patients éligibles et motifs d'exclusion.

Les patients aggravés étaient comparables aux patients non aggravés en termes d'âge, de sexe et de score de Glasgow initial. Par contre, ils présentaient un AIS tête et cou et un score d'IGS2 significativement plus élevés que le groupe non aggravés : AIS 4 [4 ; 5] (0-5) vs AIS 4 [4 ; 5] (3-5) ($p = 0,038$), IGS2 $37,9 \pm 13$ vs IGS2 $46,6 \pm 11,5$ ($p = 0,003$), ainsi qu'un score TCBD sur la première TDM significativement plus grave.

On retrouvait un taux de mortalité intra-hospitalière de 24 % dans le groupe de patients aggravés, contre 3 % dans le groupe non aggravés. Les durées de séjour et de ventilation mécanique étaient comparables entre les 2 groupes. Il n'existait pas de différence au cours des 24 premières heures en terme d'existence d'une hypertension intracrânienne, d'administration d'osmothérapie ou d'instauration d'une hypothermie thérapeutique comme traitement de seconde ligne de l'hypertension intracrânienne. (Tableau 1)

| | Pas d'aggravation (n= 64) | Aggravation (n= 29) | p |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Sexe (M) | 49 (76.6%) | 22 (75.9%) | 0.941 ⁽¹⁾ |
| Age | 31 [23.5 ; 50] | 47 [28 ; 59] | 0.090 ⁽³⁾ |
| Glasgow | 7 [6 ; 9.5] | 6 [5 ; 8] | 0.085 ⁽³⁾ |
| AIS tête cou | 4 [4 ; 5] (0-5) | 4 [4 ; 5] (3-5) | 0.038 ⁽³⁾ |
| IGS2 | 37.9 ± 13 | 46.6 ± 11.5 | 0.003 ⁽⁴⁾ |
| TCDB TDM admission | | | |
| 1 | 8 (12.5%) | 0 (0%) | 0.033 ⁽²⁾ |
| 2 | 36 (56.2%) | 12 (41.4%) | |
| 3 | 12 (18.8%) | 10 (34.5%) | |
| 4 | 8 (12.5%) | 7 (24.1%) | |
| HTIC | 17 (32.1%) | 13 (44.8%) | 0.252 ⁽¹⁾ |
| DTC pathologique | 48 (75%) | 23 (85.2%) | 0.284 ⁽¹⁾ |
| Osmothérapie | 26 (40.6%) | 18 (67.1%) | 0.055 ⁽¹⁾ |
| Hypothermie thérapeutique | 19 (29.7%) | 11 (37.9%) | 0.431 ⁽¹⁾ |
| Nombre de jours de VM | 14.8 ± 14 | 16.9 ± 13.4 | 0.227 ⁽³⁾ |
| Durée de séjour | 21.3 ± 18.7 | 22 ± 15.3 | 0.357 ⁽³⁾ |
| Mortalité | 2 (3.1%) | 7 (24.1%) | 0.004 ⁽²⁾ |

Moyenne ± sd, Médiane [25,75 percentiles](extrêmes) ou n (%)
⁽¹⁾ Chi-square test, ⁽²⁾ Fisher exact test, ⁽³⁾ Mann-Whitney test, ⁽⁴⁾ Test-t de Student.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et scannographiques des patients à l'admission

Les lésions scannographiques observées à l'admission comprenaient une ou plusieurs contusions pour 62 patients, un hématome extra-dural non chirurgical (HED) pour 15 patients, un hématome sous-dural non chirurgical (HSD) pour 53 patients, une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) pour 55 patients, une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) pour 12 patients, des pétéchies pour 30 patients et un œdème cérébral pour 44 patients. Il y avait significativement plus d'HSA dans le groupe de patients aggravés (23 vs 32 $p = 0,004$). (Figure 5)

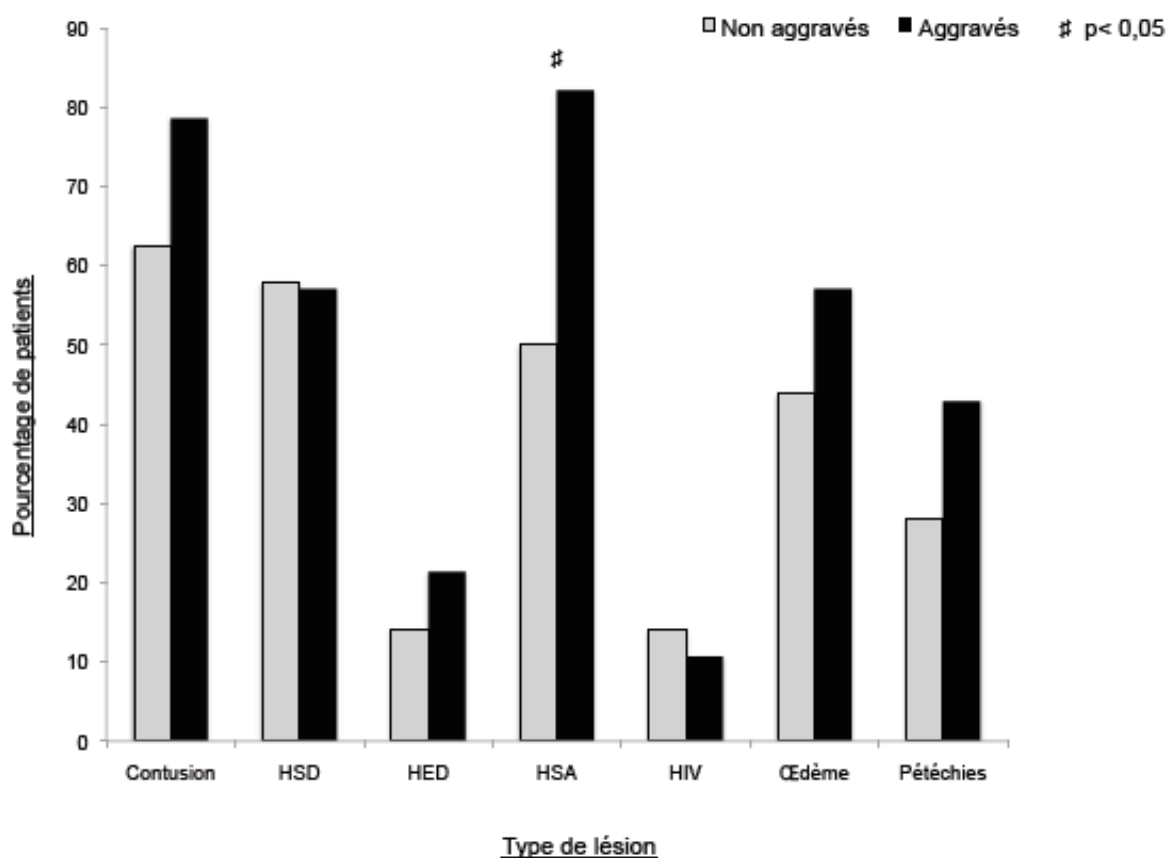


Figure 5 : Type de lésions observées sur la TDM à l'admission

En termes de paramètres biologiques classiques à l'admission, le TCA était significativement plus allongé dans le groupe de patients aggravés, 33,9 secondes \pm 6,3 contre 31,4 secondes \pm 4,3 chez les patients non aggravés ($p = 0,012$), le fibrinogène était plus bas, 2,10 g/l \pm 0,52 contre 2,39 g/l \pm 0,65 ($p = 0,041$) et les

plaquettes étaient plus basses, 178 G/l [144; 218] contre 211 G/l [183; 250] ($p = 0,019$), les valeurs restant toutefois normales. Ces différences disparaissaient sur les bilans biologiques de H12 et H24. (Tableau 2)

| | Pas d'aggravation | Aggravation | p |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| H0 | | | |
| Hémoglobine g/l | 130 ± 25 | 124 ± 21 | 0.186 ⁽²⁾ |
| TP % | 77.9 ± 14 | 73.3 ± 12.4 | 0.074 ⁽²⁾ |
| TCA secondes | 31.4 ± 4.3 | 33.9 ± 6.4 | 0.012 ⁽²⁾ |
| Fibrinogène g/l | 2.39 ± 0.65 | 2.10 ± 0.52 | 0.041 ⁽¹⁾ |
| Plaquettes G/l | 211 [183 ; 250] | 178 [144 ; 218] | 0.019 ⁽²⁾ |
| INR | 1.18 [1.08 ; 1.25] | 1.24 [1.15 ; 1.31] | 0.051 ⁽²⁾ |
| H12 | | | |
| Hémoglobine g/l | 118 ± 16 | 114 ± 16 | 0.320 ⁽¹⁾ |
| TP % | 75 [68 ; 82] | 72 [65 ; 79] | 0.170 ⁽²⁾ |
| TCA secondes | 34.4 ± 3.5 | 35.2 ± 3.5 | 0.331 ⁽¹⁾ |
| Fibrinogène g/l | 2.9 ± 0.7 | 2.7 ± 0.5 | 0.501 ⁽²⁾ |
| Plaquettes G/l | 190 ± 49 | 185 ± 52 | 0.401 ⁽²⁾ |
| INR | 1.24 ± 0.13 | 1.25 ± 0.10 | 0.261 ⁽²⁾ |
| H24 | | | |
| Hémoglobine g/l | 114 ± 17 | 110 ± 16 | 0.287 ⁽¹⁾ |
| TP % | 71,2 ± 10 | 67.9 ± 9.7 | 0.148 ⁽¹⁾ |
| TCA sec | 37,4 ± 4,3 | 38.2 ± 3.5 | 0.264 ⁽²⁾ |
| Fibrinogène g/l | 3,9 ± 1,3 | 3.5 ± 0.7 | 0.097 ⁽²⁾ |
| Plaquettes G/l | 168 ± 50 | 151 ± 42 | 0.115 ⁽¹⁾ |
| INR | 1.27 [1.17 ; 1.36] | 1.33 [1.23 ; 1.40] | 0.232 ⁽²⁾ |

Moyenne ± sd, Médiane [25,75 percentiles]
⁽¹⁾ Test-t de Student, ⁽²⁾ Test de Mann-Whitney.

Tableau 2 : Paramètres biologiques à l'admission, H12 et H24.

Les paramètres ROTEM à H12, notamment le A10 EXTEM et le MCF EXTEM ainsi que le A10 FIBTEM et le MCF FIBTEM (fermeté du caillot) étaient significativement plus bas dans le groupe de patients aggravés ($p < 0,05$). (Figure 6)

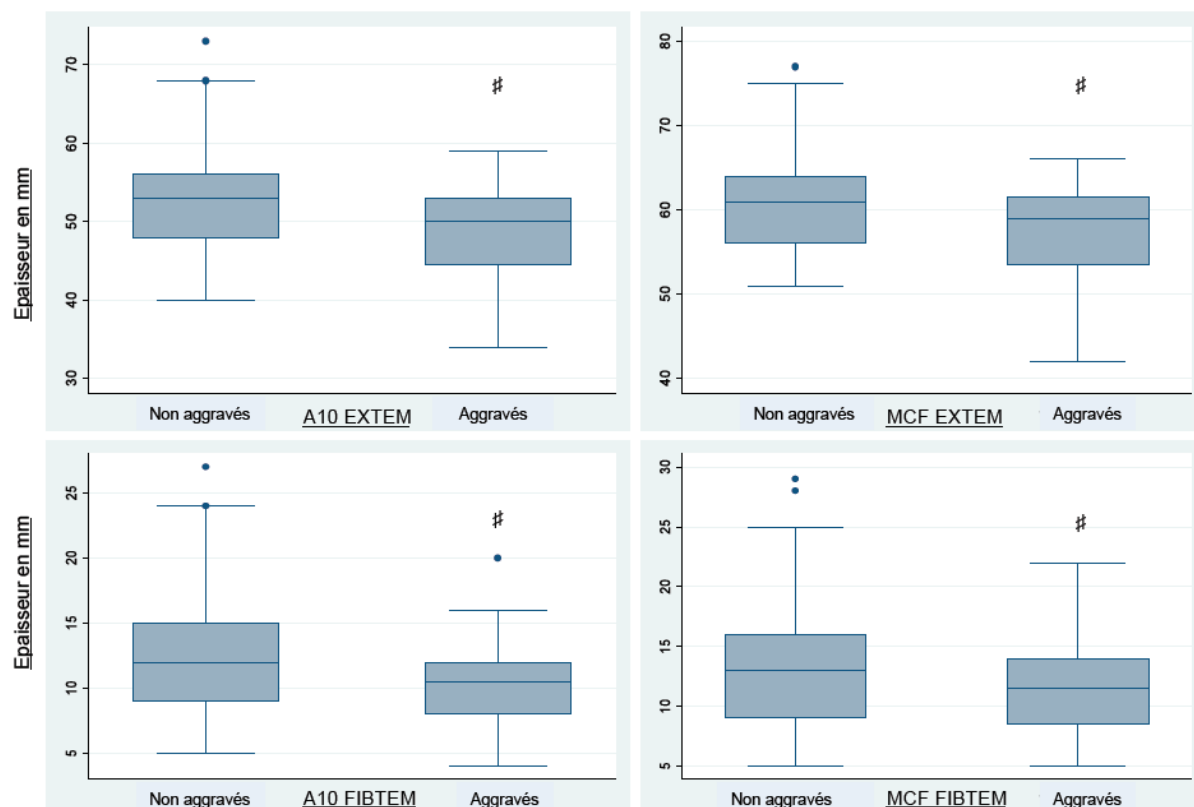


Figure 6 : Paramètres ROTEM à H12 selon les groupes, # $p < 0,05$

À l'admission ainsi qu'à H24, la différence n'était pas significative entre les 2 groupes. (Tableau 3)

| | H0 | | H12 | | H24 | |
|----------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| | Non aggravés | Aggravés | Non aggravés | Aggravés | Non aggravés | Aggravés |
| EXTEM A10 mm | 47 ± 9 | 45 ± 5 | 53 ± 7 | 48 ± 6* | 54 ± 8 | 51 ± 8 |
| EXTEM MCF mm | 57 ± 9 | 56 ± 5 | 61 ± 6 | 57 ± 6* | 61 ± 8 | 60 ± 5 |
| FIBTEM A 10 mm | 10 ± 7 | 8 ± 2 | 12 ± 5 | 10 ± 4* | 15 ± 5 | 14 ± 4 |
| FIBTEM MCF mm | 11 ± 7 | 9 ± 3 | 14 ± 5 | 11 ± 4* | 17 ± 5 | 15 ± 5 |

Résultats exprimés en moyenne ± sd, * $p < 0,05$, Régression logistique.

Tableau 3 : Paramètres ROTEM à l'admission, H12 et H24

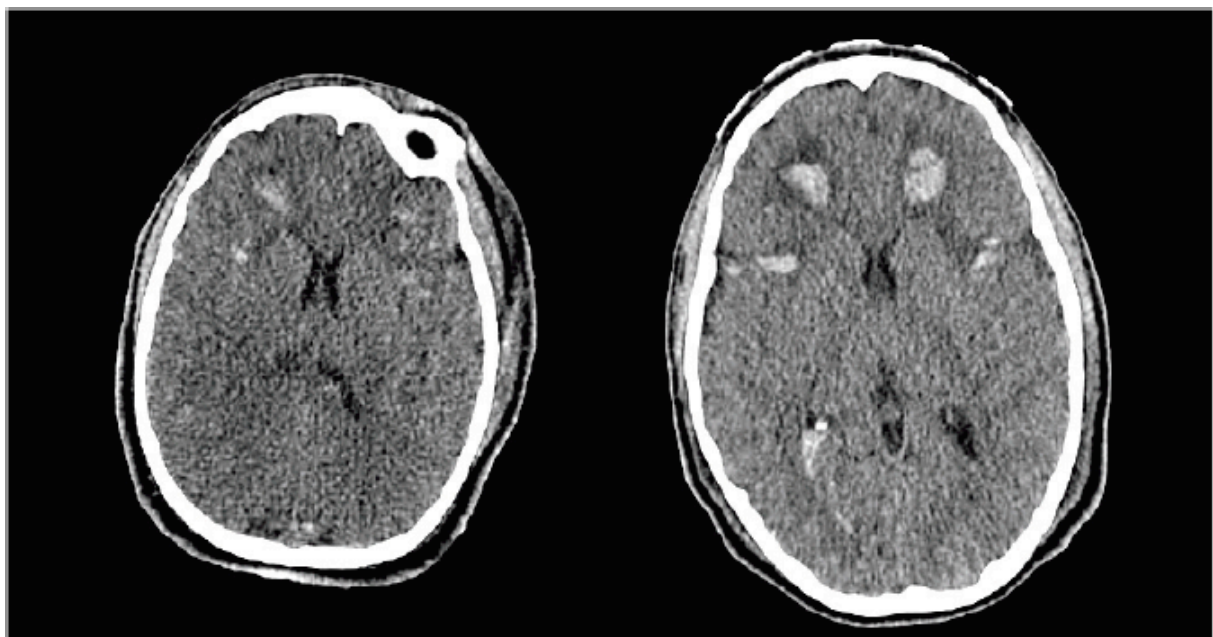
En analyse multivariée, lorsqu'on ajustait les paramètres ROTEM de H12 (A10 et MCF EXTEM, A10 et MCF FIBTEM) à l'âge, à l' AIS et aux plaquettes, une valeur abaissée de ces paramètres restait associée de façon significative à l'aggravation hémorragique (Tableau 4).

| | Analyse univariée Odds Ratio non ajusté [95% CI] | Analyse multivariée Odds Ratio ajusté [95% CI] | p |
|-----------------------|--|--|----------------------|
| EXTEM MCF H12 | 0.898[0.825 ; 0.977] | 0.89[0.81 ; 0.97] | 0.011 ⁽⁶⁾ |
| Age | 1.02[0.999 ; 1.05] | 1.02[0.99 ; 1.04] | 0.276 ⁽⁶⁾ |
| AIS Tête cou | 1.99[1.01 ; 3.91] | 2.31[1.06 ; 5.05] | 0.035 ⁽⁶⁾ |
| Plaquette H12 | 0.999[0.99 ; 1.01] | 1.001[0.991 ; 1.01] | 0.879 ⁽⁶⁾ |
| EXTEM A10 H12 | 0.898[0.830 ; 0.971] | 0.89[0.81 ; 0.97] | 0.007 ⁽⁶⁾ |
| Age | 1.02[0.999 ; 1.05] | 1.01[0.99 ; 1.04] | 0.293 ⁽⁶⁾ |
| AIS Tête cou | 1.99[1.01 ; 3.91] | 2.24[1.04 ; 4.83] | 0.039 ⁽⁶⁾ |
| Plaquette H12 | 0.999[0.99 ; 1.01] | 1.002[0.991 ; 1.01] | 0.734 ⁽⁶⁾ |
| FIBTEM MCF H12 | 0.90[0.81 ; 0.997] | 0.90[0.81 ; 0.997] | 0.045 ⁽⁶⁾ |
| Age | 1.02[0.999 ; 1.05] | 1.02[0.99 ; 1.05] | 0.136 ⁽⁶⁾ |
| AIS Tête cou | 1.99[1.01 ; 3.91] | 2.17[0.997 ; 4.72] | 0.051 ⁽⁶⁾ |
| Plaquette H12 | 0.999[0.99 ; 1.01] | 0.998[0.99 ; 1.01] | 0.699 ⁽⁶⁾ |
| FIBTEM A10 H12 | 0.88[0.78 ; 0.99] | 0.88[0.78 ; 0.99] | 0.036 ⁽⁶⁾ |
| Age | 1.02[0.999 ; 1.05] | 1.02[0.99 ; 1.05] | 0.145 ⁽⁶⁾ |
| AIS Tête cou | 1.99[1.01 ; 3.91] | 2.20[1.01 ; 4.81] | 0.049 ⁽⁶⁾ |
| Plaquette H12 | 0.999[0.99 ; 1.01] | 0.999[0.99 ; 1.01] | 0.765 ⁽⁶⁾ |

Odds ratio [95 CI] - ⁽⁶⁾ Régression logistique en analyse multivariée (Odds ratio per unit)

Tableau 4 : Analyse multivariée des paramètres ROTEM à H12.

En termes de thérapeutiques hémostatiques au cours des 24 premières heures, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'administration de plasmas frais congelés (11 patients dans le groupe non aggravé vs 8 patients dans le groupe aggravé), de concentrés plaquettaires (6 patients dans le groupe non aggravé vs 5 patients dans le groupe aggravé) ou de fibrinogène (6 patients dans le groupe non aggravé vs 4 dans le groupe aggravé). Aucun patient de la série n'avait reçu de thérapeutique antifibrinolytique.



TDM admission

TDM H24

Figure 7 : Exemple d'aggravation hémorragique.

Discussion

Données épidémiologiques.

Dans cette étude prospective, nous retrouvons une aggravation hémorragique chez 29 patients sur 93, soit 31% des patients (Figure 7). Ceci est concordant avec les données de la littérature, puisque le pourcentage d'aggravation hémorragique peut varier de 7 à 60% [2, 9, 30, 32, 34, 55, 56] en fonction du délai de réalisation de la première TDMc (plus elle est précoce et plus la progression est fréquente sur la TDM de contrôle [30]) et du fait de l'existence de plusieurs définitions et méthodes de mesures de la progression hémorragique. Concernant les patients dans cette série, les critères d'inclusion comprenaient la réalisation de la première TDMc entre 2 et 8 heures après le TC, de façon à limiter le facteur confondant de l'aggravation liée à la précocité du premier examen [30, 31, 55], ou d'ignorer une aggravation déjà survenue après la 8^e heure.

Le groupe de patients ayant une aggravation hémorragique présentait un taux de mortalité de 24 % (7 patients) contre 3 % (2 patients) dans le groupe non aggravé. A titre de comparaison, Allard et al, retrouvaient une mortalité de 32 % dans leur groupe de patients ayant une progression hémorragique et 4 % dans le groupe non aggravé [2]. Il faut toutefois noter que l'étude d'Allard ne concernait que des TC avec des lésions très graves : AIS médian à 5 dans le groupe dont les lésions hémorragiques progressaient alors que dans notre étude, l'AIS médian du groupe qui s'aggravait était de 4. De plus Allard n'excluait pas les patients sous traitement anticoagulant ou antiagrégant comme nous l'avons fait. Et enfin, nous avons ciblé des patients avec un fort potentiel d'aggravation hémorragique, en ne nous fiant pas uniquement au score de Glasgow initial mais également aux données scannographiques et aux paramètres du doppler transcrânien après correction des

ACSOS, afin, notamment, de ne pas négliger les patients qui parlaient à l'admission et risquaient de s'aggraver secondairement [36, 37]. Nous n'avons pas non plus inclus les patients qui étaient estimés au delà de toutes ressources thérapeutiques.

Critères cliniques liés à l'aggravation hémorragique.

Plusieurs études ont mis en évidence des critères cliniques liés à l'aggravation hémorragique [2, 30, 32, 34, 55, 57].

L'âge avancé est souvent associé à une augmentation de la taille des contusions cérébrales [30, 55] mais dans notre étude, il n'existe pas de différence significative d'âge entre les 2 groupes de patients, probablement parce que la population globale est plus jeune, avec un âge moyen à 41 ans, contre 44 à 48 ans en moyenne selon les études [2, 55]; et présente peu d'âges extrêmes, notamment très âgés (âge maximum à 81 ans, pour 1 seul patient, 75^e percentile à 54 ans), ceux-ci étant souvent traités par antiagrégants ou anticoagulants et de ce fait non inclus.

Un score de Glasgow bas à l'admission, est classiquement associé à l'aggravation hémorragique des lésions cérébrales, pouvant multiplier le risque par 3, de même que l'augmentation de la pression intracrânienne [57]. Notre étude ne met pas en évidence de différence statistiquement significative en terme de score de Glasgow initial ni d'épisodes d'hypertension intracrânienne entre les 2 groupes. Il n'existe pas non plus de différence entre les 2 groupes en termes de traitement de l'hypertension intracrânienne, notamment l'administration d'une osmothérapie ou la mise en place d'une hypothermie thérapeutique.

Une association entre un AIS élevé pour l'extrémité céphalique et l'aggravation hémorragique est présente chez les patients de cette étude, puisque le score AIS des patients qui s'aggrave est significativement plus élevé que pour les

patients qui ne s'aggravent pas : AIS 4 [4 ; 5] (3-5) vs 4 [4 ; 5] (0-5) ($p = 0,038$), de façon concordante avec la littérature [2].

Critères paracliniques liés à l'aggravation hémorragique.

Des critères scannographiques sont également décrits comme favorisant l'aggravation des lésions, notamment la taille initiale de la contusion, l'association à un hématome sous-dural ou à une hémorragie sous-arachnoidienne (HSA) [9]. Les patients qui s'aggravent dans notre étude ont effectivement de manière significative un grade TCDB plus élevé et plus d'HSA, pour 23 patients vs 32 dans le groupe non aggravé ($p = 0,004$). Nous n'observons pas de différence en terme d'association à un HSD, car nous avons exclu les patients présentant les HSD les plus graves avec une chirurgie évacuatrice d'emblée.

Une anomalie des tests standard de la coagulation est aussi un facteur de risque puisqu'on peut retrouver jusqu'à 80 % d'aggravation hémorragique sur la TDMc de contrôle lorsqu'il n'existe qu'un seul test anormal (TCA > 35 secondes, INR > 1,3 ou plaquettes < 100 G/l) contre 32 % lorsque les tests sont normaux [2]. De même, la présence d'un taux de plaquettes < 175 000 G/l à l'admission augmente de façon significative le risque de progression hémorragique, avec un OR [95% CI] de 2.09 [1.07– 4.37] ($p = 0,043$) [17]. Cependant, dans une revue datant de 2012, Kurland et al concluent qu'un pourcentage important de patients ayant une progression scannographique de leurs lésions n'a aucune anomalie des tests standard de coagulation à l'admission, et de plus, de nombreux patients porteurs d'une coagulopathie n'aggravent pas les lésions visibles au scanner [29]. De fait, dans notre étude, les patients qui s'aggravent ont un TCA allongé, des plaquettes et un fibrinogène plus bas à l'admission, de façon statistiquement significative, par rapport aux patients qui ne s'aggravent pas sur le scanner de contrôle, mais les

paramètres restent dans des marges de valeurs normales.

Traitements hémostatiques du TC grave.

Il n'existe à ce jour pas de recommandations précises concernant la stratégie transfusionnelle pour le TC [58], lorsque les paramètres biologiques usuels sont peu ou pas modifiés. En effet, il a été montré que l'apport de plasma frais congelé (PFC) pour prévenir l'apparition d'hémorragies secondaires versus du sérum physiologique non seulement augmentait le risque de survenue de cette complication, mais en plus était associé à une mortalité augmentée, sur des patients n'ayant pas d'anomalie du bilan de coagulation [12]. Il en va de même pour l'apport de plaquettes [11] ou de thérapeutiques hémostatiques comme le Facteur VII activé [59] ou les concentrés de complexes prothrombiniques [60] : aucun de ces traitements ne semble diminuer la mortalité ni la morbidité après un TC, et aucun d'entre eux n'est recommandé par les sociétés savantes lors de la prise en charge d'un TC [39-53], d'autant plus qu'ils augmentent le risque thrombotique de ces patients [61]. Le fibrinogène quant à lui est de plus en plus utilisé dans la prise en charge des hémorragies massives, qu'elles soient traumatiques [62], chirurgicales [63] ou obstétricales [64], mais la littérature reste pauvre quant à son utilisation après un TC. Les seuils recommandés pour l'apport de fibrinogène en situation hémorragique sont définis pour une fibrinogénémie de 1,5 à 2 g/l [65], ou une amplitude du FIBTEM en thromboélastométrie < 5mm [66]. Pour nos patients les seuils de fibrinogène ou d'amplitude du caillot en FIBTEM étaient supérieurs aux seuils pré-cités, et peu d'entre eux ont reçu des produits sanguins labiles.

Apport de la thromboélastométrie rotative.

Tout ceci met en exergue la pertinence relative des tests biologiques usuels, et fait apparaître la thromboélastométrie comme un moyen de repérer des troubles de la coagulation précoces, chez des patients à risque d'aggravation, et de déclencher des actions thérapeutiques ciblées, que l'on peut ensuite monitorer. Une seule étude rétrospective a comparé les paramètres du ROTEM à l'admission entre des patients survivants et non survivants après un TC grave isolé, et a montré que le paramètre MCF en FIBTEM avait une bonne valeur prédictive de mortalité lorsqu'elle était < 9 mm à l'admission [67]. Dans notre étude, la différence observée sur les paramètres de fermeté du caillot à H12 (MCF et A10 EXTEM et FIBTEM), qui persiste après ajustement à l'âge, à l'AIS, et aux plaquettes souligne le fait que les valeurs basses de ces paramètres seraient liées à l'aggravation hémorragique (Tableau 3). Ceci a toute son importance au vu du délai d'apparition des aggravations hémorragiques scannographiques, le plus souvent autour de la 12^e heure [31]. Toutefois, nos données ne sont pas suffisantes pour établir un seuil ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour prédire cette aggravation. Le manque de significativité statistique de la différence observée à H24 n'est pas expliquée par l'apport de traitements hémostatiques à nos patients et peut traduire un manque de puissance de l'étude, notamment du fait de données manquantes à H24 pour 6 patients (Tableau 3). L'exploration thromboélastométrique à différents délais entre la première et la 12^e heure, pourrait permettre de dépister précocement l'apparition des anomalies en lien avec l'aggravation hémorragique des patients (Figure 8).

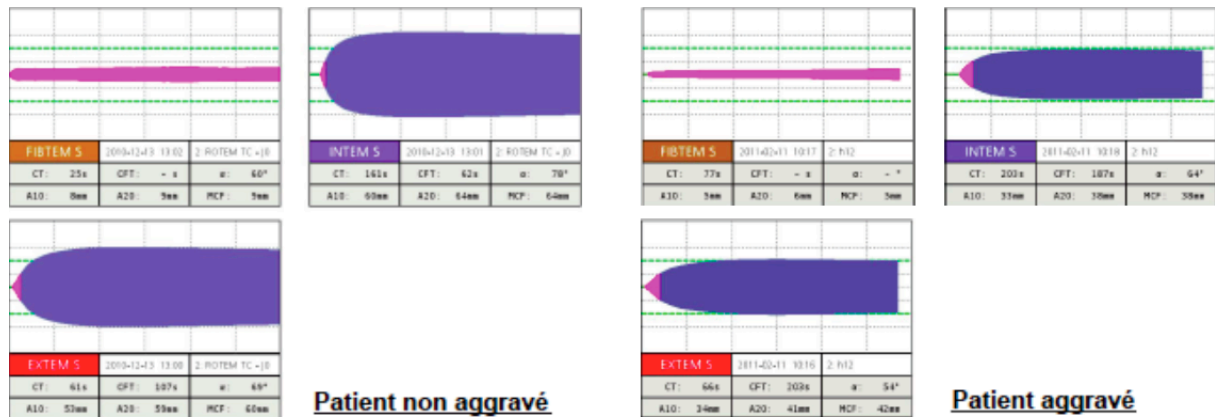


Figure 8 : Exemple de tracé ROTEM® à H12.

En ce qui concerne les hypothèses physiopathologiques sur la genèse de la coagulopathie liée au TC, nous avons essayé de rechercher la part fibrinolytique évoquée par certains auteurs [4, 18, 68], et associée de façon significative à la mortalité après un TC [2] : notre série de patients a bénéficié d'un dosage systématique des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des Ddimères ainsi que de l'étude des paramètres monitorant la fibrinolyse sur le ROTEM (Indice maximum de lyse ML) à chaque échéance. Concernant les PDF, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes de patients, mais les valeurs rendues par le laboratoire sous forme de catégories (<10 µg/ml, 10>PDF<50 µg/ml ou >50 µg/ml) ne sont pas assez discriminantes pour permettre de conclure. De même sur l'analyse des DDimères, le résultat était rendu uniformément « > 4mg/l » au delà de cette valeur, sans précision numérique. Or, il semble qu'un taux de DDimères au delà de 5 mg/l soit associé à la mortalité dans le TC [69], ce que nous n'avons donc pas pu mettre en évidence du fait des limites techniques liées à l'analyse. Les paramètres de lyse (ML) sur les examens ROTEM étaient quant à eux dans des marges de valeurs normales pour le groupe qui s'aggravait, comme pour le groupe qui ne s'aggravait pas (Tableau 5). Cette étude ne permet pas de conclure sur

l'hypothèse d'une fibrinolyse systémique liée au TC. En effet, le ROTEM® a montré son intérêt dans le diagnostic des fibrinolyse graves [70] que nous ne retrouvons pas dans notre série, du fait de l'exclusion des malades en situation hémorragique catastrophique.

| | H0 | | H12 | | H24 | |
|---------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| | Non aggravés | Aggravés | Non aggravés | Aggravés | Non aggravés | Aggravés |
| DDimères mg/l | 3 ± 1 | 3 ± 1 | 3 ± 1 | 3 ± 1 | 3 ± 1 | 3 ± 1 |
| EXTEM ML % | 5 ± 2 | 4 ± 3 | 6 ± 2 | 6 ± 1 | 7 ± 2 | 7 ± 2 |

Résultats exprimés en moyenne ± sd.

Tableau 5 : Etude de la fibrinolyse

Nous avons donc décrit pour la première fois de façon prospective sur une série de 93 patients l'évolution des paramètres thromboélastométriques au cours des 24 premières heures suivant un traumatisme crânien grave isolé, et nous avons montré une association de ces paramètres à l'aggravation hémorragique secondaire des lésions scannographiques des patients.

Conclusion

La mortalité des patients traumatisés crâniens graves est associée à l'aggravation hémorragique des lésions scannographiques initiales. La progression de ces lésions au cours des 24 premières heures (augmentation de plus de 30% de la taille des lésions existantes ou apparition de nouvelles lésions) est étroitement liée à l'existence d'une coagulopathie. Cette coagulopathie, retrouvée chez 30 à 40 % des patients traumatisés crâniens graves à l'admission, semble impliquer plusieurs phénomènes, mais l'absence de consensus sur sa définition limite la pertinence des examens biologiques conventionnels pour le clinicien. De fait, la prise en charge spécifique de cette coagulopathie manque de recommandations claires [6, 11, 15-18]. La thromboélastométrie rotative, utilisée depuis quelques années pour l'évaluation de l'hémostase en situations d'hémorragie massive pourrait apporter de nouveaux éléments descriptifs.

Nous avons étudié pour la première fois de façon prospective l'évolution des paramètres biologiques classiques et thromboélastométriques à la phase aiguë d'un traumatisme crânien sévère et observé leur association à l'aggravation hémorragique des lésions scannographiques. Après accord du CPP et déclaration à la CNIL, 93 patients ont été inclus entre 2 et 8 heures après un traumatisme crânien isolé fermé, et ont bénéficié d'un scanner cérébral à l'admission (H0) et à la 24^e heure, ainsi que de bilans biologiques usuels et d'une analyse thromboélastométrique à H0, H12 et H24.

Parmi les patients inclus, 29 (31%) ont présenté une aggravation hémorragique entre les 2 scanners cérébraux. La mortalité observée a été de 24 % dans le groupe de patients aggravés, contre 1,5 % dans le groupe non aggravé. Les

groupes étaient comparables en termes d'âge et de Glasgow initial. Le groupe de patients ayant présenté une aggravation hémorragique avait un score AIS pour l'extrémité céphalique significativement plus élevé et un scanner initial présentant des lésions plus sévères que les patients non aggravés (score TCDB plus élevé, $p = 0,04$). Les bilans biologiques usuels ont montré une différence à l'admission entre les 2 groupes de patients pour le TCA (31 sec vs 33 sec, $p=0,041$) et les plaquettes (211 G/l vs 178 G/l, $p=0,019$), avec des valeurs toutefois normales dans les 2 groupes. La thromboélastométrie à la 12^e heure a montré une différence significative des paramètres A10 et MCF en EXTEM et en FIBTEM, qui étaient abaissés de façon significative dans le groupe de patients qui s'aggrave par rapport à celui qui ne s'aggrave pas. En analyse multivariée, en ajustant au score de Glasgow, à l'AIS et à la numération plaquettaire, ces paramètres restent associés à une aggravation hémorragique lorsque leur valeur est abaissée.

Ainsi, notre étude illustre le rôle que pourrait jouer la thromboélastométrie dans le diagnostic précoce de la coagulopathie liée au traumatisme crânien grave.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18/3/2013

LE DOYEN

Professeur J.P. Romanet



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur J.F. PAYEN de la GARANDERIE

Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU GRENOBLE



Références

1. MacArthur, D., Chute, DJ., Villablanca, JP., *Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Epidemiologic, Imaging and Neuropathologic Perspectives*. Brain Pathology, 2004.
2. Allard, C.B., et al., *Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage*. J Trauma, 2009. **67**(5): p. 959-67.
3. Wafaisade, A., et al., *Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury*. Neurocrit Care, 2010. **12**(2): p. 211-9.
4. Laroche, M., et al., *Coagulopathy after traumatic brain injury*. Neurosurgery, 2012. **70**(6): p. 1334-45.
5. Talving, P., et al., *Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study*. J Trauma, 2009. **66**(1): p. 55-61; discussion 61-2.
6. Lustenberger, T., et al., *Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury*. Injury, 2010. **41**(9): p. 924-8.
7. Narayan, R.K., et al., *Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study*. J Neurotrauma, 2008. **25**(6): p. 629-39.
8. Carrick, M.M., et al., *Subsequent Development of Thrombocytopenia and Coagulopathy in Moderate and Severe Head Injury: Support for Serial Laboratory Examination*. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 2005. **58**(4): p. 725-730.
9. Chang, E.F., M. Meeker, and M.C. Holland, *Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period*. Neurosurgery, 2006. **58**(4): p. 647-56; discussion 647-56.
10. Genet, G.F., et al., *Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2013. **30**(4): p. 301-6.
11. Anglin, C.O., et al., *Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses*. J Neurosurg, 2012.
12. Etemadrezaie, H., et al., *The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury*. Clin Neurol Neurosurg, 2007. **109**(2): p. 166-71.
13. Greuters, S., et al., *Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury*. Crit Care, 2011. **15**(1): p. R2.
14. Harhangi, B.S., et al., *Coagulation disorders after traumatic brain injury*. Acta Neurochir (Wien), 2008. **150**(2): p. 165-75; discussion 175.
15. Nekludov, M., et al., *Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2007. **24**(11): p. 1699-706.
16. Cohen, M.J., et al., *Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway*. J Trauma, 2007. **63**(6): p. 1254-61; discussion 1261-2.
17. Schnuriger, B., et al., *The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage*. The Journal of trauma, 2010. **68**(4): p. 881-5.
18. Maegele, M., *Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options*. Transfusion, 2013. **53 Suppl 1**: p. 28S-37S.
19. Luddington, *Thromboelastography/thromboelastometry*. Clin. Lab. Haem., 2005. **27**: p. 81-90.

20. Gerlach, R., et al., *Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients*. Acta Neurochir (Wien), 2009. **151**(8): p. 873-900; discussion 900.
21. Rugeri, *Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008. **5**: p. 289-295.
22. Savry, C., et al., *Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit*. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24**(6): p. 607-16.
23. Johansson, P.I., et al., *Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009. **17**: p. 45.
24. Saha, P., D. Stott, and R. Atalla, *Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism*. BJOG, 2009. **116**(12): p. 1602-12.
25. Anderson, L., et al., *An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit*. Transfus Med, 2006. **16**(1): p. 31-9.
26. Johansson, P.I. and J. Stensballe, *Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study*. Vox Sang, 2009. **96**(2): p. 111-8.
27. Afshari, A., et al., *Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD007871.
28. Gudeman, S., Kishore, PR., Miller, JD., Becker, DP., *The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma*. Neurosurgery, 1979. **5**: p. 309-313.
29. Kurland, D., et al., *Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review*. J Neurotrauma, 2012. **29**(1): p. 19-31.
30. Oertel, M., Kelly, DF., MAcArthur, D., McBride, DQ., *Progressive hemorrhage after head trauma predictors and consequences of evolving injury*. JNeurosurg, 2002. **96**: p. 109-116.
31. Yamaki, T., Hirakawa, T. and Nakagawa, Y., *Chronological evaluation of acute traumatic intracerebral haematoma*. Acta Neurochirurgica, 1990. **103**: p. 112-115.
32. White, C.L., S. Griffith, and J.L. Caron, *Early progression of traumatic cerebral contusions: characterization and risk factors*. J Trauma, 2009. **67**(3): p. 508-14; discussion 514-5.
33. Khotari, R., Brott, T., Broderick, JP., Khouri, J., *The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes*. Stroke, 1996. **27**: p. 1304-1305.
34. Alahmadi, H., S. Vachhrajani, and M.D. Cusimano, *The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression*. J Neurosurg, 2010. **112**(5): p. 1139-45.
35. Brott, T., Broderick, J., Khotari, R., Khouri, J., *Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage*. Stroke, 1996. **28**(1): p. 1-5.
36. Lobato, R., J. Rivas, and M. Munoz, *Head-injured patients who talk and deteriorate into coma*. J Neurosurg, 1991. **75**: p. 256-261.
37. Jaffres, P., et al., *Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma*. Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 785-90.

38. Bouzat, P., G. Francony, and P. Declety, *Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury*. *Neurosurgery*, 2011. **68**(6): p. 1603-9.
39. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S7-13.
40. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S14-20.
41. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S21-5.
42. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IV. Infection prophylaxis*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S26-31.
43. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S32-6.
44. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S37-44.
45. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S45-54.
46. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S55-8.
47. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S59-64.
48. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S65-70.
49. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S71-6.
50. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XII. Nutrition*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S77-82.
51. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S83-6.
52. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S87-90.
53. Bratton, S.L., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids*. *J Neurotrauma*, 2007. **24 Suppl 1**: p. S91-5.
54. Hartert, *Thromboelastography, a method for physical analysis of blood coagulation*. *Z Gesamte Exp Med*, 1951. **117**(2): p. 189-203.
55. Tong, W.S., et al., *Prognosis analysis and risk factors related to progressive intracranial haemorrhage in patients with acute traumatic brain injury*. *Brain Inj*, 2012. **26**(9): p. 1136-42.

56. Homnick, A., et al., *The temporal course of intracranial haemorrhage progression: how long is observation necessary?* Injury, 2012. **43**(12): p. 2122-5.
57. Servadei, F., Nanni, A., Nasi, MT., Arista, A., *Evolving brain lesions in the first 12 hours after head injury: analysis of 37 comatose patients.* Neurosurgery, 1995. **37**(5): p. 899-906.
58. Oh, B.C. and J.B. Holcomb, *Traumatic brain injury and resuscitation with blood products: what should we do?* Crit Care, 2011. **15**(4): p. 172.
59. Stein, D., et al., *Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury : recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma.* J Trauma, 2009. **66**(1): p. 63-72.
60. Joseph, B., et al., *Prothrombin complex concentrate : an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury.* J Trauma Acute Care Surg, 2013. **74**(1): p. 248-53.
61. Narayan, R., A. Maas, and F. Servadei, *Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage : results of a dose-escalation trial.* Neurosurgery, 2008. **62**(4): p. 776-786.
62. Rahe-Meyer, N., et al., *Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study.* Br J Anaesth, 2009. **102**(6): p. 785-92.
63. Rahe-Meyer, N., et al., *Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery : results from a randomized, placebo-controlled trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(3 Suppl): p. S178-85.
64. Kikuchi, M., et al., *Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy.* J Obstet Gynaecol Res, 2012.
65. Rossaint, R., et al., *Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline.* Crit Care, 2010. **14**(2): p. R52.
66. Rugeri, L., et al., *Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography.* J Thromb Haemost, 2007. **5**(2): p. 289-95.
67. Schöchl, H., et al., *ROTEM findings in patients suffering from isolated TBI.* J Neurotrauma, 2011. **28**: p. 1-10.
68. Zhang, J., et al., *Traumatic brain injury-associated coagulopathy.* J Neurotrauma, 2012. **29**(17): p. 2597-605.
69. Tian, H.L., et al., *D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases.* Neurosurg Rev, 2010. **33**(3): p. 359-65; discussion 365-6.
70. Levrat, A., et al., *Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients.* Br J Anaesth, 2008. **100**(6): p. 792-7.

ANNEXE 1 : Feuillelet 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.



