

Impact des traitements antithrombotiques sur la morbi-mortalité des patients traumatisés

Bénédicte Zerr

▶ **To cite this version:**

Bénédicte Zerr. Impact des traitements antithrombotiques sur la morbi-mortalité des patients traumatisés. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01289052

HAL Id: dumas-01289052

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01289052

Submitted on 16 Mar 2016

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.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

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 SID 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/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016 **N°**

IMPACT DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES SUR LA MORBI-MORTALITE DES PATIENTS TRAUMATISES

THESE PRESENTEE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

BENEDICTE ZERR

Née le 16 avril 1984 à Chambéry (73)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 25 février 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Jean-François PAYEN

M. le Docteur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Pierre GILLOIS

*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.

J'y vais mais j'ai peur. »

Josiane Balasko, Les Bronzés font du ski

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016 **N°**

IMPACT DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES SUR LA MORBI-MORTALITE DES PATIENTS TRAUMATISES

THESE PRESENTEE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

BENEDICTE ZERR

Née le 16 avril 1984 à Chambéry (73)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 25 février 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Jean-François PAYEN

M. le Docteur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Pierre GILLOIS

*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.

UFR de Médicine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI

38706 LA TRONCHE CEDEX – France TEL : +33 (0)4 76 63 71 44

FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016 ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	**ALBALADEJO Pierre**	**Anesthésiologie réanimation**
PU-PH	**APTEL Florent**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine**	**chirurgie générale**
PU-PH	**BALOSSO Jacques**	**Radiothérapie**
PU-PH	**BARRET Luc**	**Médecine légale et droit de la santé**
PU-PH	**BENHAMOU Pierre Yves**	**Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques**
PU-PH	**BERGER François**	**Biologie cellulaire**
PU-PH	**BETTEGA Georges**	**Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie**
MCU-PH	**BIDART-COUTTON Marie**	**Biologie cellulaire**
MCU-PH	**BOISSET Sandrine**	**Agents infectieux**
PU-PH	**BONAZ Bruno**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**
MCU-PH	**BONNETERRE Vincent**	**Médecine et santé au travail**
PU-PH	**BOSSON Jean-Luc**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
MCU-PH	**BOTTARI Serge**	**Biologie cellulaire**
PU-PH	**BOUGEROL Thierry**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**BOUILLET Laurence**	**Médecine interne**
MCU-PH	**BOUZAT Pierre**	**Réanimation**
PU-PH	**BRAMBILLA Christian**	**Pneumologie**
PU-PH	**BRAMBILLA Elisabeth**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
MCU-PH	**BRENIER-PINCHART Marie Pierre**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**BRICAULT Ivan**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**BRICHON Pierre-Yves**	**Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire**
MCU-PH	**BRIOT Raphaël**	**Thérapeutique, médecine d'urgence**
PU-PH	**CAHN Jean-Yves**	**Hématologie**
MCU-PH	**CALLANAN-WILSON Mary**	**Hématologie, transfusion**
PU-PH	**CARPENTIER Françoise**	**Thérapeutique, médecine d'urgence**
PU-PH	**CARPENTIER Patrick**	**Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire**
PU-PH	**CESBRON Jean-Yves**	**Immunologie**
PU-PH	**CHABARDES Stephan**	**Neurochirurgie**

PU-PH	**CHABRE Olivier**	**Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques**
PU-PH	**CHAFFANJON Philippe**	**Anatomie**
PU-PH	**CHAVANON Olivier**	**Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire**
PU-PH	**CHIQUET Christophe**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**CINQUIN Philippe**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**COHEN Olivier**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**COUTURIER Pascal**	**Gériatrie et biologie du vieillissement**
PU-PH	**CRACOWSKI Jean-Luc**	**Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique**
PU-PH	**DE GAUDEMARIS Régis**	**Médecine et santé au travail**
PU-PH	**DEBILLON Thierry**	**Pédiatrie**
MCU-PH	**DECAENS Thomas**	**Gastro-entérologie, Hépatologie**
PU-PH	**DEMATTEIS Maurice**	**Addictologie**
PU-PH	**DEMONGEOT Jacques**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
MCU-PH	**DERANSART Colin**	**Physiologie**
PU-PH	**DESCOTES Jean-Luc**	**Urologie**
MCU-PH	**DETANTE Olivier**	**Neurologie**
MCU-PH	**DIETERICH Klaus**	**Génétique et procréation**
MCU-PH	**DOUTRELEAU Stéphane**	**Physiologie**
MCU-PH	**DUMESTRE-PERARD Chantal**	**Immunologie**
PU-PH	**EPAULARD Olivier**	**Maladies Infectieuses et Tropicales**
PU-PH	**ESTEVE François**	**Biophysique et médecine nucléaire**
MCU-PH	**EYSSERIC Hélène**	**Médecine légale et droit de la santé**
PU-PH	**FAGRET Daniel**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**FAUCHERON Jean-Luc**	**chirurgie générale**
MCU-PH	**FAURE Julien**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**FERRETTI Gilbert**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**FEUERSTEIN Claude**	**Physiologie**
PU-PH	**FONTAINE Éric**	**Nutrition**
PU-PH	**FRANCOIS Patrice**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**GARBAN Frédéric**	**Hématologie, transfusion**
PU-PH	**GAUDIN Philippe**	**Rhumatologie**
PU-PH	**GAVAZZI Gaétan**	**Gériatrie et biologie du vieillissement**
PU-PH	**GAY Emmanuel**	**Neurochirurgie**
MCU-PH	**GILLOIS Pierre**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**GODFRAIND Catherine**	**Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)**
MCU-PH	**GRAND Sylvie**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**GRIFFET Jacques**	**Chirurgie infantile**
MCU-PH	**GUZUN Rita**	**Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique**
PU-PH	**HALIMI Serge**	**Nutrition**
PU-PH	**HENNEBICQ Sylviane**	**Génétique et procréation**

PU-PH	**HOFFMANN Pascale**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**HOMMEL Marc**	**Neurologie**
PU-PH	**JOUK Pierre-Simon**	**Génétique**
PU-PH	**JUVIN Robert**	**Rhumatologie**
PU-PH	**KAHANE Philippe**	**Physiologie**
PU-PH	**KRACK Paul**	**Neurologie**
PU-PH	**KRAINIK Alexandre**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**LABARERE José**	**Epidémiologie ; Eco. de la Santé**
PU-PH	**LANTUEJOUL Sylvie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
MCU-PH	**LAPORTE François**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARDY Bernard**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARRAT Sylvie**	**Bactériologie, virologie**
MCU-PH	**LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine**	**Physiologie**
PU-PH	**LECCIA Marie-Thérèse**	**Dermato-vénéréologie**
PU-PH	**LEROUX Dominique**	**Génétique**
PU-PH	**LEROY Vincent**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**
PU-PH	**LETOUBLON Christian**	**chirurgie générale**
PU-PH	**LEVY Patrick**	**Physiologie**
MCU-PH	**LONG Jean-Alexandre**	**Urologie**
PU-PH	**MACHECOURT Jacques**	**Cardiologie**
PU-PH	**MAGNE Jean-Luc**	**Chirurgie vasculaire**
MCU-PH	**MAIGNAN Maxime**	**Thérapeutique, médecine d'urgence**
PU-PH	**MAITRE Anne**	**Médecine et santé au travail**
MCU-PH	**MALLARET Marie-Reine**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
MCU-PH	**MARLU Raphaël**	**Hématologie, transfusion**
MCU-PH	**MAUBON Danièle**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**MAURIN Max**	**Bactériologie - virologie**
MCU-PH	**MCLEER Anne**	**Cytologie et histologie**
PU-PH	**MERLOZ Philippe**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**MORAND Patrice**	**Bactériologie - virologie**
PU-PH	**MOREAU-GAUDRY Alexandre**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**MORO Elena**	**Neurologie**
PU-PH	**MORO-SIBILOT Denis**	**Pneumologie**
MCU-PH	**MOUCHET Patrick**	**Physiologie**
PU-PH	**MOUSSEAU Mireille**	**Cancérologie**
PU-PH	**MOUTET François**	**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie**
MCU-PH	**PACLET Marie-Hélène**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**PALOMBI Olivier**	**Anatomie**
PU-PH	**PARK Sophie**	**Hémato - transfusion**
PU-PH	**PASSAGGIA Jean-Guy**	**Anatomie**
PU-PH	**PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François**	**Anesthésiologie réanimation**
MCU-PH	**PAYSANT François**	**Médecine légale et droit de la santé**

MCU-PH	**PELLETIER Laurent**	**Biologie cellulaire**
PU-PH	**PELLOUX Hervé**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**PEPIN Jean-Louis**	**Physiologie**
PU-PH	**PERENNOU Dominique**	**Médecine physique et de réadaptation**
PU-PH	**PERNOD Gilles**	**Médecine vasculaire**
PU-PH	**PIOLAT Christian**	**Chirurgie infantile**
PU-PH	**PISON Christophe**	**Pneumologie**
PU-PH	**PLANTAZ Dominique**	**Pédiatrie**
PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
MCU-PH	**RAY Pierre**	**Génétique**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
MCU-PH	**RIALLE Vincent**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET J. Paul**	**Ophtalmologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation de cette thèse. Je tiens tout particulièrement à vous remercier pour votre disponibilité, vos conseils tout au long de ce travail et votre patience (152 versions tout de même !), ainsi que pour votre humanité.

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour votre enseignement pendant mon internat et surtout pour votre patience devant certaines réalités… « Est-ce que quelqu'un pourrait m'expliquer pourquoi il y a plus d'internes à l'UT4M qu'au congrès de la SFAR ? ».

Au Docteur Pierre Bouzat,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de tes conseils pour ce travail. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as appris, que ce soit en garde en RPC, au bloc des urgences ou encore lors de déchocages.

Au Docteur Pierre Gillois,

Je tiens particulièrement à te remercier pour ce compagnonnage depuis plus d'un an maintenant, entre le mémoire et la thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton investissement dans ces deux projets... Même si les statistiques demeureront toujours un mystère pour moi…

Je tiens également à remercier le docteur **François-Xavier Ageron**, pour l'investissement dans ce travail, son aide dans l'extraction et le traitement des données, mais aussi pour sa réactivité et sa disponibilité.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS AU JURY **13**

ABREVIATIONS UTILISEES **17**

RESUME **19**

ABSTRACT **21**

INTRODUCTION **23**

1. EPIDEMIOLOGIE 23
2. PROBLEMATIQUE 24
3. DONNEES DE LA LITTERATURE ET INTERET DE L'ETUDE 25
4. OBJECTIFS 25

PATIENTS ET METHODE **27**

1. SCHEMA D'ETUDE 27
2. RECRUTEMENT DES PATIENTS 27
3. DONNEES RECUEILLIES 28
4. DEFINITIONS 29
5. ANALYSE STATISTIQUE 31
6. ASPECTS ETHIQUES 32

RESULTATS **33**

1. DESCRIPTION DES POPULATIONS 34
   1.1. Description clinique et démographique de la population non traitée 34
   1.2. Description clinique et démographique de la population traitée 34
   1.3. Description des traumatismes dans la population traitée 36
2. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DE LA POPULATION TRAITEE 38
3. MORTALITE 40
   3.1. Mortalité hospitalière et à J 28 de la population traitée 40
   3.2. Analyse de la mortalité lors de l'hospitalisation et à J 28 dans la population traitée, par sous-groupe 41
   3.3. Facteurs de risque de surmortalité lors de l'hospitalisation et à J 28 dans la population traitée 43
   3.4. Comparaison à la population non traitée 43
4. MORBIDITE 45
   4.1. Etat clinique à la sortie de l'hôpital 45
   4.2. Durée moyenne de séjour hospitalier 46
   4.3. Complications thromboemboliques et hémorragiques dans la population traitée 47

DISCUSSION **49**

1. SYNTHESE DU TRAVAIL 49
2. RESULTAT PRINCIPAL 49
3. VALIDITE INTERNE : LIMITES DE L'ETUDE 49
4. VALIDITE EXTERNE : CONFRONTATION A LA LITTERATURE 51
   4.1. Mortalité 52
      4.1.1 Mortalité globale, population traitée et non traitée 52
      4.1.2 Mortalité selon le traumatisme, population traitée et non traitée 52
      4.1.3 Mortalité selon le traitement antithrombotique 53
      4.1.4 Facteurs de risque de mortalité dans la population traitée 54
   4.2. Stratégie de prise en charge 54

4.3 Complications thromboemboliques et hémorragiques *57*
4.3.1 Complications post réversion 57
4.3.2 Complications post transfusion 58
5. PERSPECTIVES 58

CONCLUSION 61

ANNEXES 63

6. ANNEXE 1 : SCORES UTILISES 63
7. ANNEXE 2 : NIVEAU DES TRAUMA CENTRES DU TRENAU [8] 65

BIBLIOGRAPHIE 67

SERMENT D'HIPPOCRATE 75

REMERCIEMENTS 77

ABREVIATIONS UTILISEES

AAP	Agent Antiplaquettaire
ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
ANOVA	ANalysis Of VAriance
AOD	Anticoagulant Oral Direct
AUC	Area Under Curve
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti Vitamine K
AVP	Accident de la Voie Publique
CCP	Concentré de Complexe Prothrombinique
CPA	Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CECIC	Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
DMSH	Durée Moyenne de Séjour Hospitalier
DS	Déviation Standard
FC	Fréquence Cardiaque
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
GCS	Glasgow Coma Score

GIHP	Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
ISS	Injury Severity Score
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MCP	Mélange de Concentrés Plaquettaires
MDS	Médicament Dérivé du Sang
OR	Odd Ratio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Pression Artérielle Systolique
PSL	Produit Sanguin Labile
TAC	Traitement Anticoagulant
TC	Traumatisme Crânien
TRENAU	Trauma system du REseau Nord Alpin des Urgences

RESUME

Contexte : La population occidentale est soumise à deux évolutions factuelles : une consommation croissante des traitements anticoagulants (TAC) ainsi que des agents antiplaquettaires (AAP) et une exposition croissante aux traumatismes. L'objectif principal de cette étude est d'étudier la mortalité des patients traumatisés traités par TAC et/ou AAP.

Matériel et méthode : Dans cette étude rétrospective multicentrique menée dans 3 trauma centres de niveau I et II (le CHU de Grenoble et les CH d'Annecy et Chambéry), tous les patients sous TAC et/ou AAP, victimes d'un traumatisme et enregistrés dans le registre TRauma REseau Nord Alpin des Urgences entre 2012 et 2014, ont été inclus. Les paramètres recueillis étaient les données démographiques, cliniques, biologiques, et celles concernant le devenir du patient. Cette population a ensuite été comparée à la population non traitée.

Résultats : Entre 2012 et 2014, sur 3784 patients victimes de traumatismes dans le TRENAU, 163 patients ont été inclus soit une prévalence de 4,3%. 46,6% des patients étaient sous aspirine, 39,9% sous AVK et 13,5% sous clopidogrel. La mortalité hospitalière de la population non traitée était de 6,5%, tandis que celle de la population traitée était de 13,5%. Dans la population traitée, la durée moyenne de séjour hospitalier (DMSH) était de 18,9 ± 22,5 jours et 46% des patients retournaient à leur état antérieur. Des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang ont été administrés respectivement chez 30,5% et 34,4% des patients traités. Une chirurgie a été nécessaire dans 31,3% des cas et une radio-intervention dans 6,1%. La présence d'un TAC et/ou AAP était significativement associée à une surmortalité ($p<0,05$) ainsi qu'à une surmorbidité, avec un allongement de la DMSH ($p<0,001$) et un état clinique altéré à la sortie de l'hôpital ($p<0,001$).

Conclusion : La présence d'un traitement antithrombotique est un facteur de risque de sur-mortalité chez les personnes traumatisées. Les médecins qui ont en charge les patients traumatisés sous traitement modifiant la crase sanguine, doivent être conscients de leur fragilité et de la spécificité de leur prise en charge.

Mots-clés : polytraumatisme, traitement anticoagulant, agent antiplaquettaire, mortalité, pronostic

ABSTRACT

Context: Nowadays, occidental population has to face 2 important trends implicated in serious public health issues. First, the use of anticoagulant (AC) and antiplatelet agent (APA) is growing. Secondly, traumas are more frequent and as a result increase death by trauma.

Objective: The aim of this study was to compare mortality and outcome in 2 groups of traumatized patients: one group with preinjury AC or APA, and one group without preinjury treatment.

Methods: A retrospective study was lead in 3 level I or II trauma centres (Grenoble university hospital and Annecy and Chambéry regional hospitals). Patients with trauma and preinjury use of anticoagulant or antiplatelet agent were included. Demographic, clinical, biological and outcome data were abstracted from an existing traumatic injury data base, the “Trauma REseau Nord Alpin des Urgences”. This data base was completed then with the help of the medical files. Mortality was compared in the 2 groups: with or without preinjury treatment.

Results: Between 2012 and 2014, 3784 suffered from a traumatism and 163 patients had preinjury treatment (prevalence of 4.3%): 46.6% with preinjury VKA use, 39.9% with preinjury aspirin use and 13.5% with preinjury clopidogrel use. Inhospital mortality in the group without preinjury treatment was 6.5% whereas in the group with preinjury treatment it was 13.5%. The hospital length of stay (HLOS) in this treated group was 18.9 ± 22.5 days and 46% of the cohort had good recovery. Among all the patients with preinjury treatment, 30.5% received blood products and 34.4% received medicinal products made from human blood. A surgery was required in 31.3 % of cases and a radio-intervention in 6.1 % of cases. The preinjury use of AC and/or APA was significantly associated with higher mortality

(p<0.05) and with an increase of HLOS (p<0.001) and a clinical status at hospital discharge altered (p<0.001).

Conclusion: Preinjury use of antithrombotic treatment have been demonstrated to be an independent predictive factor of mortality and bad outcome in traumatized patients. Clinicians managing major trauma patients under those medications need to be aware of the vulnerability of those patients and of the specificities of their management.

Keywords: trauma, anticoagulant, antiplatelet agent, mortality, outcome

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

La population occidentale est actuellement soumise à deux évolutions factuelles dont l'impact en terme de santé publique est considérable.

Le vieillissement de la population est associé à une consommation croissante de médicaments. Parmi ceux-ci, les traitements antithrombotiques, c'est-à-dire les traitements anticoagulants (TAC), principalement les antivitamines K (AVK), et les agents antiplaquettaires (AAP), qui modifient le risque hémorragique spontané, chirurgical et traumatique. Les premiers, par inhibition indirecte de la coagulation en entravant la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants ; les seconds, par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ces deux traitements sont classiquement utilisés pour les pathologies thrombotiques telles que la maladie thromboembolique veineuse, la fibrillation atriale (ACFA), l'accident vasculaire cérébral (AVC) et la coronaropathie, plus fréquentes dans la population âgée. En témoigne également l'apparition de nouvelles molécules telles que les anticoagulants oraux directs (AOD) (RIVAROXABAN, DABIGATRAN…) introduits en France en 2008 pour la prévention de la maladie thromboembolique post-opératoire puis, en 2012, pour la prévention embolique de l'ACFA [1], [2]. Ainsi, en France en 2011 on comptait 2,6 millions de personnes sous TAC et 3,12 millions en 2013 [3], dont 1,48 million sous AOD [1].

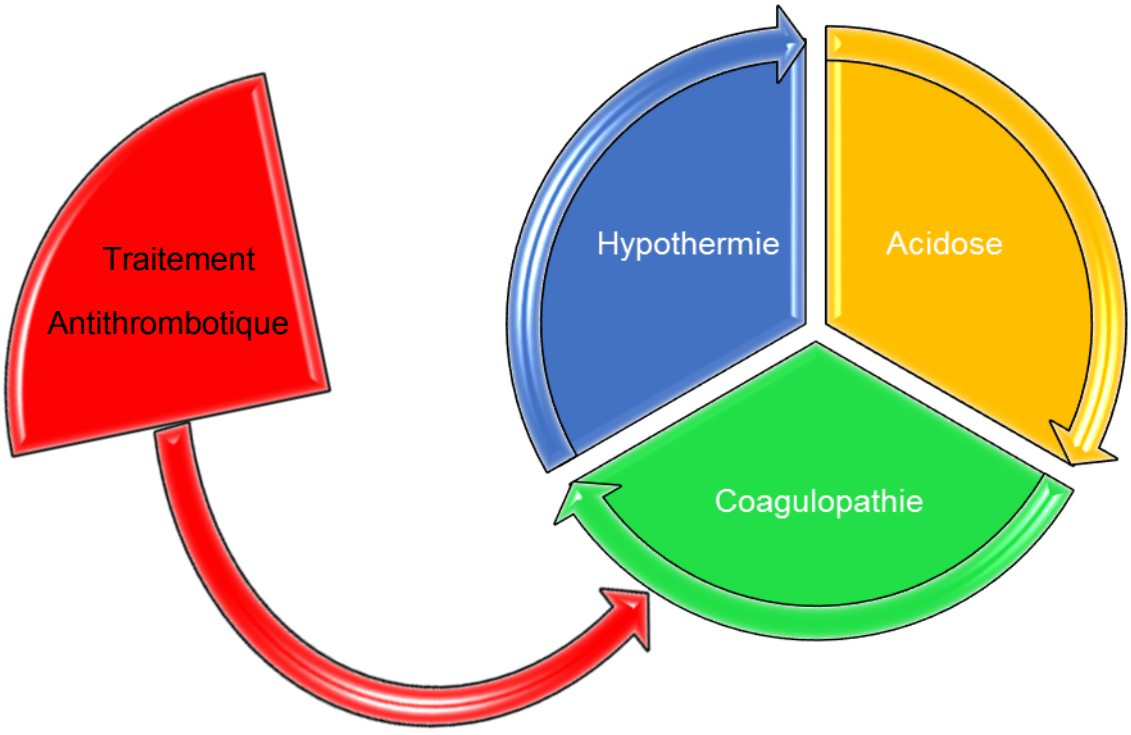
D'autre part, cette même population est fortement exposée aux traumatismes quelle que soit leur cause. Traumatisme minime ou grave, crânien ou polytraumatisme, le nombre de traumatismes ne cesse de croître. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de morts par accident de la voie publique (AVP) augmentera de 1,1 million en 26

ans, passant de 1,3 million en 2004 à 2,4 millions en 2030 [4]. En revanche, une baisse de la prévalence des traumatismes crâniens est observée depuis 15 ans dans les pays développés. On l'estime aujourd'hui à 235/100 000 habitants avec une mortalité globale de 25/100 000 patients [5]. En moyenne, dans la région européenne de l'OMS (cf. http://www.who.int/about/regions/fr/) chaque année 800 000 personnes meurent d'un traumatisme [6], [7]. On observe donc un impact croissant des traumatismes sur la santé avec un coût induit d'environ 1 milliard d'euros par an [7] .

2. Problématique

Le pronostic du patient traumatisé grave s'inscrit dans la triade létale : hypothermie, acidose métabolique et trouble de la coagulation (figure 1). La résolution de cette triade est donc l'objectif permanent du médecin qui prend en charge le patient traumatisé. Or, la coagulopathie se trouve de fait aggravée par la présence d'un TAC et/ou d'un AAP, nous incitant donc à conclure que la présence d'un traitement modifiant la crase sanguine grève le pronostic du patient traumatisé grave.

Figure 1 : triade létale du choc hémorragique



3. Données de la littérature et intérêt de l'étude

La multiplication des études depuis une quinzaine d'années sur le pronostic des patients traumatisés sous un TAC et/ou un AAP, n'a toujours pas permis d'obtenir un consensus concernant les facteurs de risque de mortalité de ces patients.

Les traumatismes sont responsables de pathologies graves et peuvent se compliquer d'autant plus qu'il y a des traitements modifiant la crase sanguine. Il existe des recommandations concernant leur prise en charge et notamment concernant la réversion de ces traitements. Il semble indispensable que des études rétrospectives voire prospectives, soient réalisées sur cette population et sa prise en charge afin d'améliorer nos pratiques. Ainsi, la connaissance de la mortalité et des risques liés aux TAC et aux AAP permettra à terme d'adapter de façon optimale la prise en charge hospitalière et pré-hospitalière de ces patients. Notamment, cela permettra d'optimiser la conduite à tenir pour prévenir l'extension et endiguer l'hémorragie avec :

- La transfusion de produits sanguins labiles (PSL) et de médicaments dérivés du sang (MDS),
- La réalisation d'un geste radio-interventionnel et/ou chirurgical.

4. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de décrire, à partir du registre du « Trauma system du REseau Nord Alpin des Urgences » (TRENAU) [8], la prévalence et la mortalité de la population traitée par TAC et/ou AAP qui présente un traumatisme grave, dans la région nord alpine française et de comparer ce taux de mortalité à celui de la population non traitée par antithrombotique.

Les objectifs secondaires sont d'étudier :

- La présence ou non d'une hémorragie et sa gravité, dans la population traitée,
- La stratégie de prise en charge de l'hémorragie dans la population traitée : antagonisation, transfusion, chirurgie, radio-intervention,
- Les facteurs de risque de mortalité dans la population traitée,
- La durée moyenne de séjour hospitalier (DMSH),
- L'état clinique du patient à la sortie de l'hôpital.

PATIENTS ET METHODE

1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale de cohorte, multicentrique réalisée au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Grenoble, ainsi qu'aux centres hospitaliers (CH) d'Annecy et de Chambéry. Les données sont multi-sources, issues d'une part du registre du TRENAU et d'autre part des dossiers médicaux hospitaliers.

2. Recrutement des patients

Nous disposons du registre TRENAU depuis 2007. Ce réseau est une fédération de 23 établissements de santé publics et privés sur trois départements administratifs (Isère, Savoie, Haute-Savoie) permettant d'alimenter un registre. Ce registre draine un bassin de population de près de 2 millions d'habitants à l'année et recueille de multiples données (démographiques, cliniques, biologiques…).

Les données du registre TRENAU ont été complétées par les informations des dossiers médicaux de prise en charge hospitalière.

Tous les patients sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2014, répertoriés dans le registre TRENAU, ont été inclus et considérés comme la population source. Au sein de cette population, 2 groupes ont été définis, la population non traitée et la population traitée par TAC et/ou AAP.

Le registre du TRENAU est multi-sites, mais nous avons restreint l'analyse des patients traités aux trois hôpitaux trauma centres de niveau I et II [9] (cf. définitions), le CHU de Grenoble et les CH de Chambéry et d'Annecy.

Tous les patients adultes (≥18 ans), ayant subi un traumatisme, traités par un TAC et/ou un AAP, hospitalisés dans l'un de ces trois centres, en 1er ou en 2nd lieu, entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2014 étaient inclus dans l'étude. Ils ont été ensuite comparés à la population non traitée.

3. Données recueillies

Concernant les patients traités par antithrombotiques, les paramètres recueillis à partir du registre TRENAU et du dossier médical des patients étaient les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques suivantes :

- Données démographiques : âge, sexe, antécédents permettant de calculer les scores de risque thromboembolique et hémorragique (scores *$CHADS_2$*, *HAS-BLED, HEMORR2HAGES)* (annexe 1)
- Données du traitement modifiant la coagulation : type, indication
- Caractéristiques du traumatisme : grade hospitalier (cf. définitions), type, mécanisme, gravité (Injury Severity Score (ISS)), premières données cliniques hospitalières
- Caractéristiques du saignement : gravité (selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [10]), révélation biologique (1er bilan)
- Stratégie de prise en charge : médicamenteuse et transfusionnelle (MDS et PSL), radio-interventionnelle (embolisation ou endoprothèse), chirurgicale
- Données sur le devenir du patient : DMSH, survenue de complications thrombotiques et/ou hémorragiques, état du patient à la sortie de l'hôpital, décès au cours du séjour hospitalier et au 28ème jour.

Concernant la population non traitée, les seules données recueillies étaient celles disponibles dans le dossier TRENAU, les dossiers médicaux n'ayant pas été examinés individuellement.

4. Définitions

La sélection des données a été réalisée après l'établissement de différentes définitions et de critères de temps.

Un patient traumatisé grave, est un patient dont une des lésions menace le pronostic vital ou fonctionnel, ou bien, à la phase initiale, pour qui le mécanisme ou la violence du traumatisme laisse supposer que de telles lésions puissent exister. Par extension, nous avons considéré comme traumatisé grave tout patient hospitalisé.

Est considéré comme traumatisé crânien, tout patient ayant eu un TC devant témoin, une perte de connaissance, ou encore présentant des lésions cliniques (plaie du scalp, céphalhématome…) ou scannographiques du crâne et/ou de l'encéphale.

Concernant l'hémorragie grave, il existe des recommandations de 2008 de l'HAS [11] sur les critères pour l'hémorragie grave sous AVK, néanmoins nous avons choisi de prendre les critères de l'ISTH [10] de rayonnement plus international mais très semblables. Est donc considérée comme majeure, toute hémorragie entrainant le décès, ou survenant dans une zone critique (intracrânienne, rétropéritonéale…), nécessitant la transfusion d'au moins 2 culots de globules rouges (CGR) ou faisant baisser l'hémoglobine d'au moins 20 g/L.

Concernant l'analyse de la prise en charge des patients, qu'il s'agisse de l'administration de MDS, de PSL, de la prise en charge chirurgicale ou radio-interventionnelle (embolisation,

endoprothèse...) nous nous sommes restreints aux 24 premières heures afin de s'affranchir des actions non directement réalisées pour assurer la survie immédiate du patient.

Concernant le grade hospitalier, nous nous sommes servis de la nomenclature régionale, utilisée par le TRENAU. Elle permet de classer les patients traumatisés en 3 catégories de gravité : A : patient instable, B : patient stabilisé, C : patient stable.

Les standards anglo-saxons d'organisation des soins définissent les trauma centres en fonction de leurs ressources disponibles, et sont classés de I à IV en fonction de leur technicité. En France, il n'existe pas de telle classification officielle. Néanmoins, le Réseau Nord Alpin des Urgences a créé le TRENAU et a adopté la classification anglo-saxonne en trois niveaux avec un cahier des charges auquel les centres hospitaliers doivent répondre afin d'être désignés comme structure pouvant accueillir les traumatisés graves. (Annexe 2)

L'étude de la mortalité et de la morbidité a été suivie sur une durée de 28 jours. En effet, d'une part la DMSH est souvent inférieure à cette durée et d'autre part, il s'agit d'une durée fréquemment retrouvée dans la littérature. Le but étant d'étudier la morbi-mortalité directement liée au traumatisme, ce suivi sur 28 jours permet de s'affranchir des complications non directement liées au traumatisme en phase aigüe.

Afin d'avoir une visibilité directe concernant la gravité du traumatisme, nous avons décidé d'étudier non pas un ISS détaillé par pas de 1 mais par tranche d'ISS (1-15, 16-29 et 30-75), ce qui permet de classer directement le traumatisme en léger, modéré et sévère.

Concernant le traitement étudié, tous les patients sous bi ou tri thérapie qui avaient un AVK ont été analysés dans le groupe AVK. Les patients sous aspirine et clopidogrel ont été analysés dans le groupe clopidogrel, représentant donc une anti-agrégation forte. Enfin, les

patients sous aspirine seule, ont été analysés dans le groupe aspirine. Les patients sous AOD, s'ils n'étaient pas en nombre suffisant n'ont pas été analysés spécifiquement.

5. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, la déviation standard (DS) et les effectifs, les variables qualitatives par leurs pourcentages et effectifs. Les variables qualitatives ordinales et nominales ont été regroupées en classes de plus grands effectifs quand cela était pertinent. Tous les tests ont été réalisés en bilatéral avec un risque alpha fixé à 5%. Des tests t de Student et des ANOVA univariées ont été réalisés pour comparer les variables quantitatives selon 2 ou plusieurs groupes. Pour les tests du Chi2, lors d'analyse de 2 variables catégorielles, les conditions d'application non respectées nous ont fait calculer la probabilité exacte de Fisher. Les distributions normales des variables quantitatives ont été validées en première approche par l'histogramme de distribution et/ou par le calcul des paramètres d'aplanissement et de symétrie de la distribution. Pour les distributions non normales, des tests non paramétriques de Mann et Withney ont été réalisés. De la même manière les coefficients de corrélation paramétrique de Pearson et non paramétrique de Spearmann ont été utilisés pour mesurer l'association entre 2 variables quantitatives.

Une régression logistique multiple a été réalisée pour déterminer un modèle prédictif à partir de plusieurs variables. Cependant, plusieurs dizaines de variables initiales étant disponibles, une réduction du nombre de variables explicatives a permis de ne retenir que les plus pertinentes. Chacune des variables a été testée sur son impact éventuel sur la morbimortalité. Des tests du Chi2 et des tests de Student ont servi pour retenir les variables

ayant un impact sur la morbi-mortalité, et ce respectivement pour les variables qualitatives et quantitatives.

Les résultats de la régression logistique ont été présentés avec le modèle réduit issu de la simplification du modèle initial complet après une procédure pas-à-pas mixte. Les résultats sont donnés sous forme d'Odds ratio (OR) ajusté sur les autres variables avec leur intervalle de confiance à 95%.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'un logiciel R-Software (version 3.2.2).

6. Aspects éthiques

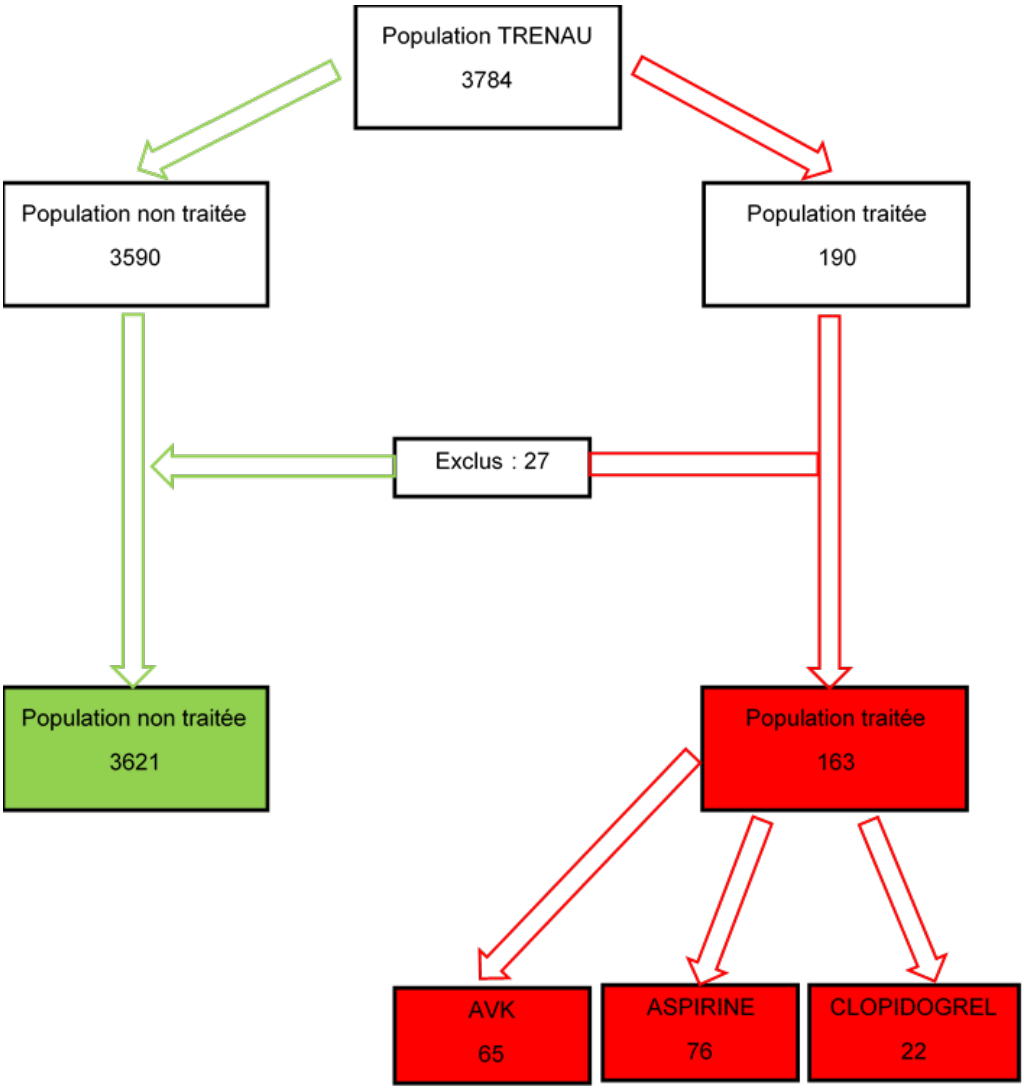
Le registre TRENAU est enregistré auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et a été validé d'un point de vue éthique par le Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter région Rhône Alpes Auvergne (CECIC) le 26/09/2013. Via le CECIC il a donc aussi été déclaré auprès de la Commission nationale informatique et liberté (CNIL). Toutes les données recueillies ont été par ailleurs anonymisées.

Les investigateurs ont réalisé cette recherche en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki [12] (Cf. version intégrale http://www.wma.net).

RESULTATS

Entre 2012 et 2014, 3784 patients victimes d'un traumatisme et hospitalisés ont été enregistrés dans le registre TRENAU. Le registre a répertorié 190 patients sous TAC et/ou AAP. Après étude des dossiers médicaux, 27 n'étaient en fait pas traités par TAC et/ou AAP. La cohorte de patients traités était donc finalement de 163 patients. (Figure 2)

Figure 2 : Flow chart



1. Description des populations

1.1. Description clinique et démographique de la population non traitée

La population non traitée est composée des patients victimes d'un traumatisme mais qui ne sont pas traités par TAC ou AAP. Au total 3621 patients étaient concernés. Les seules données disponibles étaient : l'âge, le sexe, l'hôpital d'admission et les premières constantes (tableau 1). Concernant le traumatisme, toutes les caractéristiques sont décrites dans le tableau 2 à l'exception de la gravité du saignement. La prise en charge n'était détaillée que pour la réalisation d'une chirurgie ou d'un geste radio-interventionnel (tableau 3).

Comparativement à la population traitée, la population non traitée était significativement plus jeune ($p<0,001$), présentait un traumatisme moins grave ($p<0,001$), avec moins de TC ($p<0,001$) et nécessitait moins d'embolisation ($p<0,001$). En revanche il n'y avait pas de différence concernant la nécessité d'une chirurgie.

1.2. Description clinique et démographique de la population traitée

Au total, entre 2012 et 2014, 163 patients ont été inclus dans l'étude, soit une prévalence de 4,3% dans la population traumatisée. La majorité étaient sous aspirine (57,7%) tandis que 39,9% étaient sous AVK et 15,3% sous clopidogrel. Deux patients étaient traités par AVK, aspirine et clopidogrel, 11 par AVK et aspirine, 1 par AVK et clopidogrel et 5 par aspirine et clopidogrel. Afin de simplifier l'analyse, 46,6% des patients ont été classés dans le groupe aspirine, 39,9% dans le groupe AVK et 13,5% dans le groupe clopidogrel. Les indications de ces traitements étaient principalement une coronaropathie et une ACFA. Le tableau 1 reprend les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population. La différence était significative entre les 3 groupes de traitement pour l'âge ($p<0,05$).

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques et démographiques en fonction du traitement

	Population non traitée (N=3621)	Population Traitée (N=163)	p	AVK (N=65)	ASPIRINE (N=76)	CLOPI-DOGREL (N=22)	p
Age (années)	37,9 ± 19,8	68,8 ± 13,6	p<0,01	72,8 ± 12,5	66,2 ± 14,1	66,5 ± 12,4	p<0,05
Plus de 75 ans	4,2%	38%	p<0,01	50,5%	28,9%	31,8%	p<0,01
Homme	75,9%	79,1%		78,4%	76,3%	90,9%	NS
Indication							
ACFA	-	23,8%		56,9%	2,6%	0%	
Coronaropathie	-	27,4%		7,7%	36,8%	54,5%	
Autre	-	48,8%		35,4%	60,5%	45,5%	
ATCD							
HTA	-	49,7%		50,7%	46,1%	57,1%	
AVC	-	13%		13,8%	10,5%	19%	
Insuffisance cardiaque	-	14,8%		26,1%	9,2%	0%	
Diabète	-	20,4%		20%	25%	4,8%	
Hôpital d'admission							
1er hôpital							
Grenoble	40,5%	54,6%		55,4%	48,7%	72,7%	
Annecy	22,1%	12,9%		18,5%	31,6%	13,6%	
Chambéry	11%	23,9%		13,8%	11,8%	13,6%	
Autre	26,4%	8,6%		12,3%	7,9%	0%	
2ème hôpital							
Grenoble	77,2%	13,5%		7,4%	5,5%	0,6%	
Données hospitalières							
PAS (mmHg)	123,1 ± 25,5	126 ± 31,8		132 ± 34,7	124 ± 28,7	115 ± 30,8	
FC (bpm)	85 ± 21,7	81,9 ± 19,4		80,5 ± 17,7	85 ± 20,8	76,3 ±18	
Hémoglobine (g/L)	-	132 ± 21,4		130 ± 23	131 ± 19,3	140 ± 22,2	
Plaquettes (G/L)	-	205 ± 60,9		199 ± 56,7	204 ± 64	225 ± 59,4	
Ratio TQ	-	1,4 ± 0,5		1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	
Ratio TCA	-	1,5 ± 3,4		1,8 ± 4	1,4 ± 3,4	0,9 ± 0,1	
Fibrinogène (g/L)	-	3 ± 1,2		3,3 ± 1,3	2,9 ± 1,3	3 ± 0,7	
INR	-	1,7 ± 1		2,4 ± 1,1	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	
Scores							
$CHADS_2$	-	1,5 ± 1,2		1,8 ± 1,3	1,3 ± 1,2	1,3 ± 1,1	
HAS BLED	-	2,1 ± 1		1,9 ± 1,1	2,2 ± 1	2,4 ± 0,7	
HEMORR2HAGES	-	1,4 ± 1,2		1,9 ± 1,3	1,1 ± 0,9	1,3 ± 0,8	

NS : non significatif

1.3. Description des traumatismes dans la population traitée

Le tableau 2 présente les caractéristiques détaillées du traumatisme dans la population selon le traitement. Dans 91,4% des cas il s'agit d'un traumatisme fermé. La majorité (51%) des traumatismes est associée à une chute de faible cinétique. Un traumatisme crânien est noté chez la moitié des patients. Le score de coma de Glasgow (GCS) moyen est de 11,8 ± 4,5 et l'ISS moyen était de 20 ± 12,9, sur l'ensemble de la population traitée. La moitié des patients a présenté un saignement majeur selon les critères de l'ISTH [10]. La différence selon le type de traitement était statistiquement significative seulement pour la présence d'un TC ($p<0,05$) mais elle ne l'était pas ni pour le score ISS ($p=0,16$), ni pour le grade hospitalier ($p=0,16$), ni pour la gravité du saignement ($p=0,8$).

Tableau 2 : caractéristiques des traumatismes selon le traitement

	Population non traitée (N=3621)	Population traitée (N=163)	p	AVK (N=65)	ASPIRINE (N=76)	CLOPI-DOGREL (N=22)	p
Fermé	94,2%	92%		90,8%	96,1%	81,8%	
Pénétrant	5,7%	8%		9,2%	3,9%	18,2%	
Mécanisme							
Chute haute cinétique	19,7%	17,8%		10,8%	22,4%	22,7%	
Chute faible cinétique	11,4%	31,3%		38,5%	23,7%	36,4%	
AVP	44,6%	35,6%		36,9%	36,8%	27,3%	
Ecrasement	6,3%	5,5%		1,5%	9,2%	4,5%	
Plaie arme à feux	1%	1,8%		3,1%	1,3%	0%	
Plaie arme blanche	3,6%	3,7%		6,2%	2,6%	0%	
Autre	12,5%	3%		3,1%	2,6%	4,5%	
Inconnu	1%	1,2%		0%	1,3%	4,5%	
TC	45,8%	49,7%	p<0,01	58,5%	48,7%	27,3%	p<0,05
Grade hospitalier							NS
A	8,1%	11%		9,2%	11,8%	13,6%	
B	21,1%	30%		23,1%	36,8%	27,3%	
C	51,4%	35%		36,9%	36,8%	22,7%	
Inconnu	19,4%	24%		30,8%	14,5%	36,4%	
Présence de gravité selon l'ISTH	-	48,5%		49,2%	346,1%	54,5%	NS
GCS moyen	12,9 ± 4,3	11,8 ± 4,5		11,6 ± 4,5	12,2 ± 4,5	11,4 ± 4,8	
ISS moyen	15,6 ± 11,9	20 ± 12,9	p<0,01	17,6 ± 10,2	21,7 ± 15,2	21,2 ± 10,6	NS
ISS 0-15	54,2%	35,6%		41,5%	31,6%	31,8%	
ISS 16-29	33,3%	49,1%		47,7%	50%	50%	
ISS 30-75	12,5%	15,3%		10,8%	18,4%	18,2%	

NS : non significatif

2. Stratégies de prise en charge de la population traitée

Le tableau 3 décrit la prise en charge transfusionnelle, médicamenteuse et interventionnelles des différentes populations. Près d'un tiers des patients ont reçu des PSL et/ou des MDS, tandis que moins de 10% ont reçu de la vitamine K. Chez les patients ayant reçu une transfusion massive, (définie par plus de 4 CGR en une heure ou plus de 10 CGR en 24 heures) (n=16), le ratio PFC : CGR était en moyenne de 1 : 1.7 quand le patient recevait des PFC. Sur le plan chirurgical, au total 31,3% des patients ont bénéficié d'une chirurgie et 6,1% d'un geste radio-interventionnel dans les 24 premières heures. La différence selon le type de traitement était statistiquement significative pour les PSL et les CCP reçus ($p<0,001$) mais pas concernant la nécessité d'une chirurgie ou d'un geste radio-interventionnel (respectivement $p=0,8$ et $p=0,3$).

Tableau 3 : Prise en charge médico-chirurgicale selon le traitement

	Population non traitée (N=3621)	Population traitée (N=163)	p	AVK (N=65)	ASPIRINE (N=76)	CLOPI-DOGREL (N=22)	p
Produits Sanguins Labiles							
Patients recevant des PSL	-	30,5%		20%	34,2%	50%	p<0,05
Patients recevant des CGR	-	19,6%		15,4%	21,1%	27,3%	
Moyenne ± DS (poches)	-	4,8 ± 3,9		2,5 ± 1	5,3 ± 3,4	7,2 ± 6,2	
Patients recevant des plaquettes	-	20,9%		7,7%	25%	45,5%	p<0,05
Moyenne ± DS (poches)	-	1,6 ± 1		1,6 ± 1,3	1,6 ± 0,9	1,6 ± 1	
Patients recevant des PFC	-	11,7%		7,7%	13,2%	18,2%	
Moyenne ± DS (poches)	-	4,6 ± 3,5		1,8 ± 0,8	4,7 ± 3,3	8 ± 3,6	
Médicaments Dérivés du Sang							
Patients recevant des MDS	-	34,4%		61,7%	15,7%	11,6%	
Patients recevant des CCP	-	25,2%		58,5%	3,9%	0%	p<0,05
Moyenne ± DS (UI)	-	1821 ± 772		1862 ± 748	1917 ± 382	-	
Patients recevant du fibrinogène	-	9,2%		3,1%	11,8%	11,6%	
Moyenne ± DS (g/L)	-	3 ± 1,2		3 ± 2,8	2,6 ± 1,5	3,5 ± 0,9	
Patients recevant de la Vit K	-	8,6%		20%	1,3%	0%	p<0,05
Moyenne ± DS (mg)	-	10,7 ± 3,3		10,8 ± 3,4	10 ± 0	-	
Patients recevant une chirurgie	31,4%	31,3%	NS	29,2%	31,6%	36,4%	NS
Neurochirurgie	3,5%	33,3%		57,9%	20,8%	12,5%	
Orthopédie	22,9%	21,8%		10,5%	33,3%	12,5%	
Chirurgie CVT	1,7%	13,6%		15,3%	12,5%	37,5%	
Chirurgie digestive	3,3%	2%		0%	0%	12,5%	
Autre chirurgie		4%		0%	8,4%	0%	
Sutures		25,5%		26,3%	25%	25%	
Radio-interventionnel	1,5%	6,1%	p<0,01	3,1%	9,2%	4,5%	NS

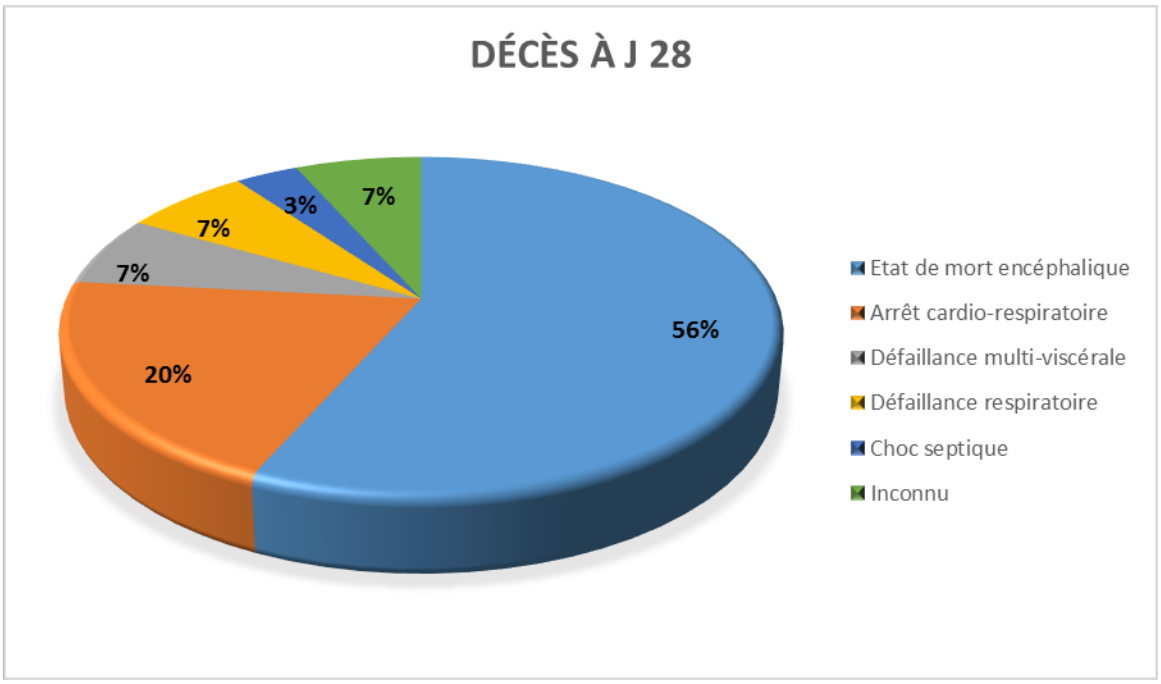
NS : non significatif

3. Mortalité

3.1. Mortalité hospitalière et à J 28 de la population traitée

Concernant la population traitée, 13,5% (IC95% [8,3%-18,7%]) des patients sont décédés au cours du séjour hospitalier, (pas de perdu de vue). En revanche, la mortalité au 28ème jour était de 25,4% (IC95% [17,5-33,3%]) (45 perdus de vue). Les causes de décès à J 28 (figure 3) étaient pour 17 patients un état de mort encéphalique (EDME), pour 6 patients un arrêt cardio-respiratoire (ACR), pour 2 patients une défaillance respiratoire, pour 2 patients une défaillance multi-viscérale (DMV), pour 1 patient un choc septique et enfin la cause n'était pas connue pour 2 patients.

Figure 3 : Causes de décès à J 28 dans la population traitée



3.2. Analyse de la mortalité lors de l'hospitalisation et à J 28 dans la population traitée, par sous-groupe

Que ce soit lors de l'hospitalisation ou à J 28, nous observons une mortalité plus élevée chez les patient présentant un TC, un âge >75 ans ou un ISS >15. En revanche, aucune des trois classes de traitements, aspirine (respectivement 15,8% et 28%), AVK (respectivement 12,3% et 26,5%) et clopidogrel (respectivement 9,1% et 15,8%) n'est associée à une surmortalité, l'une par rapport à l'autre, au cours de l'hospitalisation (p=0,8) et à J 28 (p=0,6). Le tableau 4 détaille l'analyse bivariée de la mortalité selon le sous-groupe et le traitement.

Tableau 4 : Mortalité selon le sous-groupe et le traitement, lors de l'hospitalisation et à J 28

	Population traitée (N=163)	AVK (N=65)	ASPIRINE (N=76)	CLOPIDOGREL (N=22)
Décès hospitalier (%)	13,5%	12,3%	15,8%	9,1%
TC +	21%	11,6%	27%	3,3%
TC -	6,1%	10%	2 (5,1%)	00%
	p<0,05	NS	p<0,01	NS
> 75ans	22,6%	17,5%	27,3%	14,3%
< 75ans	7,9%	3%	11,1%	6,7%
	p<0,05	NS	NS	NS
ISS 0-15	5,2%	11,1%	0%	0%
ISS 16-29	16,2%	16,1%	15,8%	18,2%
ISS 30-75	24%	0%	42,9%	0%
	p<0,05	NS	p<0,01	-
Décès J 28 (%)	25,4%	26,5%	28%	15,8%
TC +	38,7%	30,3%	50%	40%
TC -	10,7%	18,8%	7,7%	7,1%
	p<0,01	NS	p<0,01	NS
> 75ans	38,5%	46,2%	35%	16,7%
< 75ans	15,2%	4,3%	23,3%	15,4%
	p<0,05	p<0,01	NS	NS
ISS 0-15	10,8%	17,6%	0%	16,7%
ISS 16-29	31,6%	36%	30,4%	22,2%
ISS 30-75	33,3%	14,3%	53,8%	0%
	p<0,05	NS	p<0,01	NS

NS : non significatif

3.3. Facteurs de risque de surmortalité lors de l'hospitalisation et à J 28 dans la population traitée

La régression logistique nous a permis dans le modèle final, de déterminer les facteurs de risque de mortalité significatifs lors de l'hospitalisation et à J 28. Pour ces 2 périodes, ce sont les 2 mêmes facteurs de risque indépendants et ajustés qui sont significativement associés à une surmortalité dans la population traitée :

- La présence d'un TC avec un OR=4 ; IC 95 % [1,3-11,7] lors de l'hospitalisation et un OR=5,5 ; IC 95 % [1,9-15,2] à J 28
- Un âge >75ans avec un OR=3,3 ; IC 95% [1,8-8,7] lors de l'hospitalisation et un OR=3,5 ; IC 95% [1,5-8,4] à J 28.

En revanche, ni les classe d'ISS 16-29 ou 30-75 (la référence étant la classe d'ISS 0-15), ni le type de traitement antithrombotique (AVK ou clopidogrel, le groupe aspirine étant la référence) ne sont retenus comme facteur de risque de mortalité dans ce modèle, que ce soit lors de l'hospitalisation (respectivement p=0,42 ; 0,12 ; 0,22 et 0,61) ou à J 28 (respectivement p=0,38 ; 0,2 ; 0,33 et 0,73).

3.4. Comparaison à la population non traitée

La mortalité hospitalière de la population non traitée était de 6,4% (IC95% [5,6%-7,2%]).

La mortalité hospitalière était significativement supérieure dans la population traitée versus non traitée (13,5% vs 6,4%, p=0,002). L'analyse en sous-groupe met en évidence une surmortalité associée à la présence d'un traitement antithrombotique seulement dans les 2 catégories d'ISS les plus bas (0-15 et 16-29). Le tableau 5 détaille les chiffres de mortalités hospitalières selon les sous-groupes en fonction de la présence ou non d'un traitement antithrombotique.

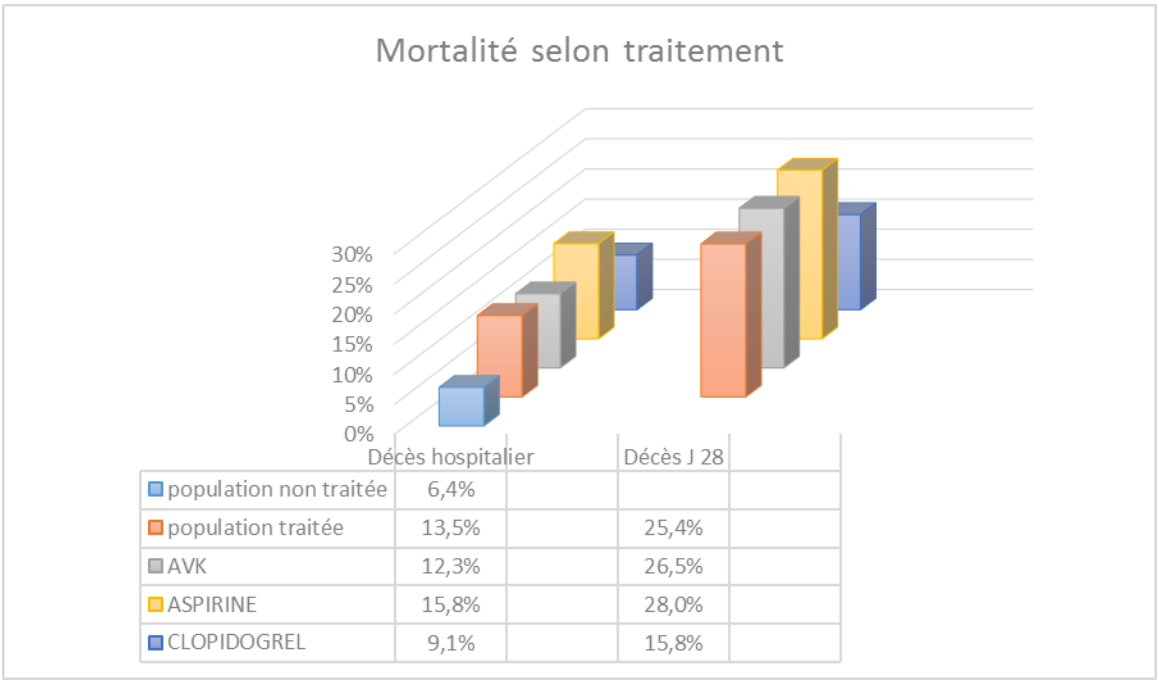
Tableau 5 : Comparaison de la mortalité hospitalière dans la population traitée et non traitée selon le sous-groupe

	Population non traitée (N=3261)	Population traitée (N=163)	p
Décès hospitalier (%)	6,4%	13,5%	p<0,01
TC +	17,8%	21%	NS
TC -	3,3%	6,1%	NS
> 75ans	26.5%	22,6%	NS
< 75ans	5,5%	7,9%	NS
ISS 0-15	1%	5,2%	p<0,05
ISS 16-29	9,0%	16,2%	p<0,05
ISS 30-75	22,9%	24%	NS

NS : non significatif

La figure 4 récapitule la mortalité hospitalière et à J 28 en fonction du traitement.

Figure 4 : Mortalité au cours de l'hospitalisation et à J 28 selon le traitement



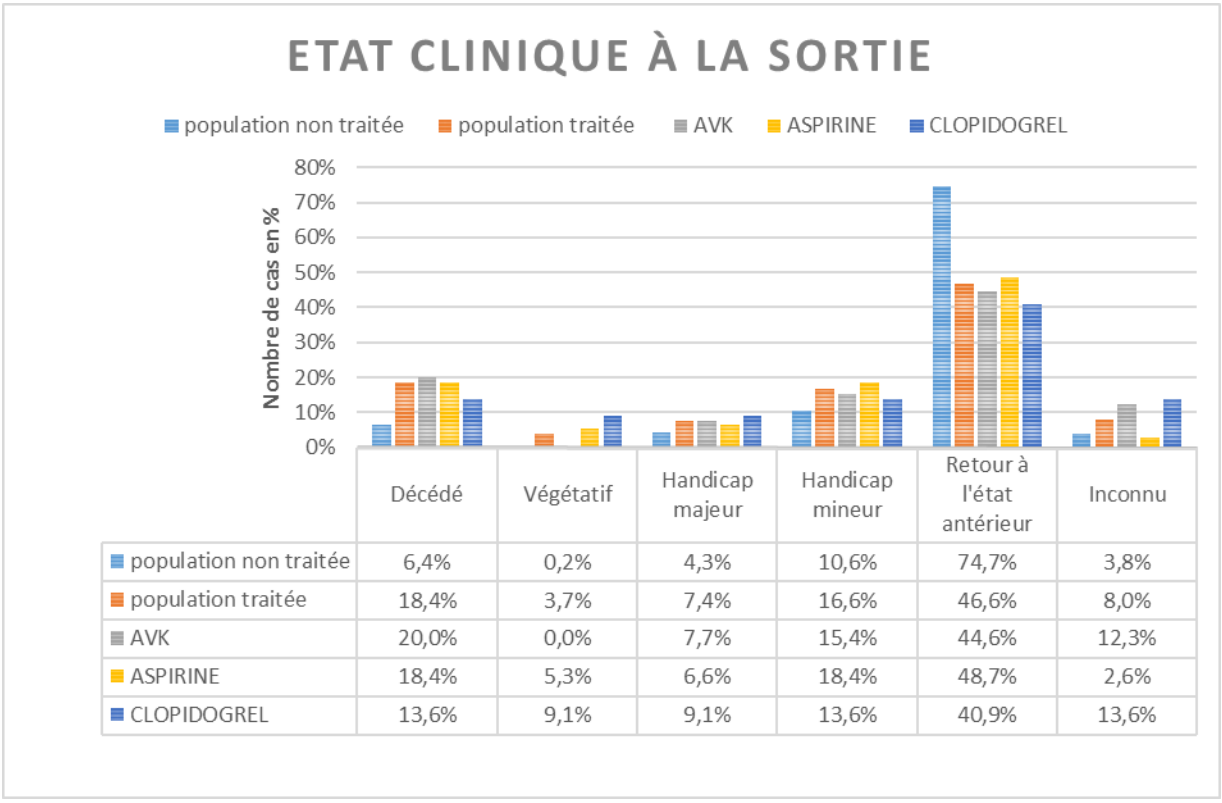
4. Morbidité

4.1. Etat clinique à la sortie de l'hôpital

Concernant l'état clinique à la sortie de l'hôpital, sur l'ensemble de la population traitée, 22 (13,5%) patients sont décédés, 6 (3,7%) sont en état végétatif, 18 (11%) présentent un handicap majeur, 27 (16,6%) un handicap minime, 75 (46%) ont retrouvé un état superposable à l'état antérieur et 13 (8%) sont dans un état inconnu. Concernant le retour à l'état antérieur, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes de traitements (p=0,8 test du chi 2).

Comparativement à la population traitée, la population non traitée présentait un état clinique à la sortie moins altéré (p<0,001, Chi 2). La figure 5 reprend les différents états cliniques à la sortie en fonction du traitement.

Figure 5 : Etat clinique à la sortie de l'hôpital, selon le traitement



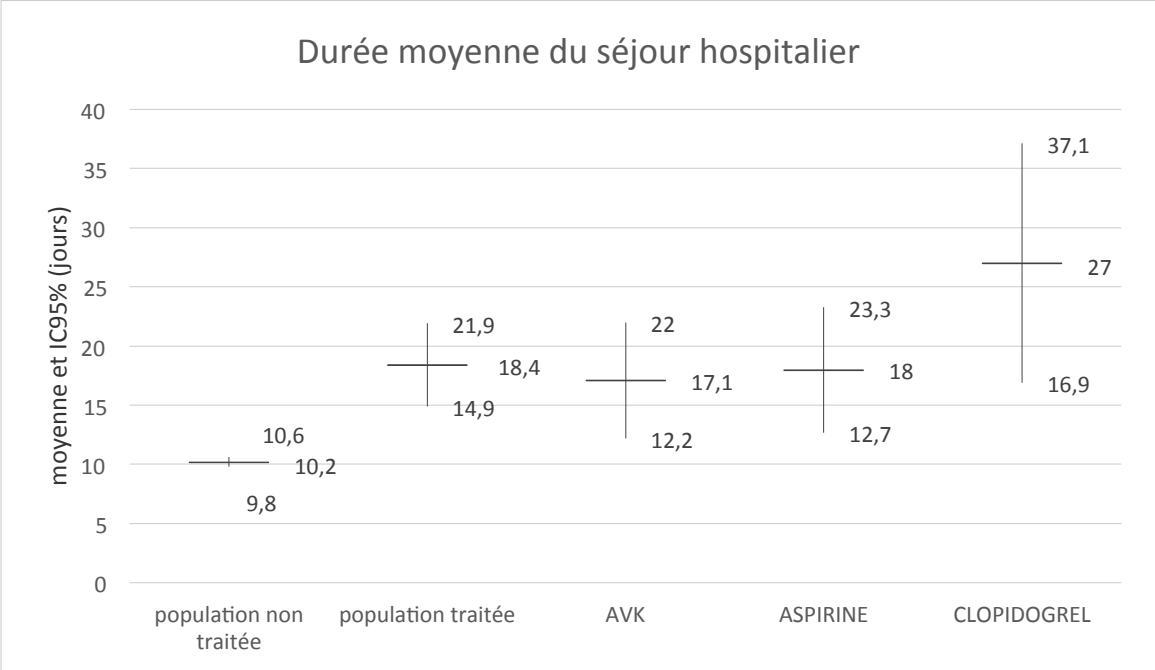
	Décédé	Végétatif	Handicap majeur	Handicap mineur	Retour à l'état antérieur	Inconnu
population non traitée	6,4%	0,2%	4,3%	10,6%	74,7%	3,8%
population traitée	18,4%	3,7%	7,4%	16,6%	46,6%	8,0%
AVK	20,0%	0,0%	7,7%	15,4%	44,6%	12,3%
ASPIRINE	18,4%	5,3%	6,6%	18,4%	48,7%	2,6%
CLOPIDOGREL	13,6%	9,1%	9,1%	13,6%	40,9%	13,6%

4.2. Durée moyenne de séjour hospitalier

La DMS hospitalière était pour l'ensemble de la population traitée de 18,9 ± 22,5 jours (IC95% [14,9-21,9]). Dans les sous-groupes de traitement elle était de 17,1 ± 20,3 jours pour le groupe sous AVK, de 18 ± 23,4 jours pour le groupe sous aspirine et de 27 ± 24,2 jours pour le groupe sous clopidogrel. La différence selon le traitement n'était pas significative (p=0,19, ANOVA).

Dans la population non traitée, la DMSH était de 10,2 ± 12,6 jours (IC95% [9,8-10,6]). La présence d'un traitement antithrombotique était significativement associée à une durée de séjour plus longue : 18,4 jours (IC95% [14,9-21,9]) vs 10,2 jours (IC95% [9,8-10,6], avec un test de Wilcoxon rank significatif (p<0,01). La figure 6 présente la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% en jours, de la DMSH selon le traitement et la présence ou non d'un antithrombotique.

Figure 6 : DMSH selon le traitement

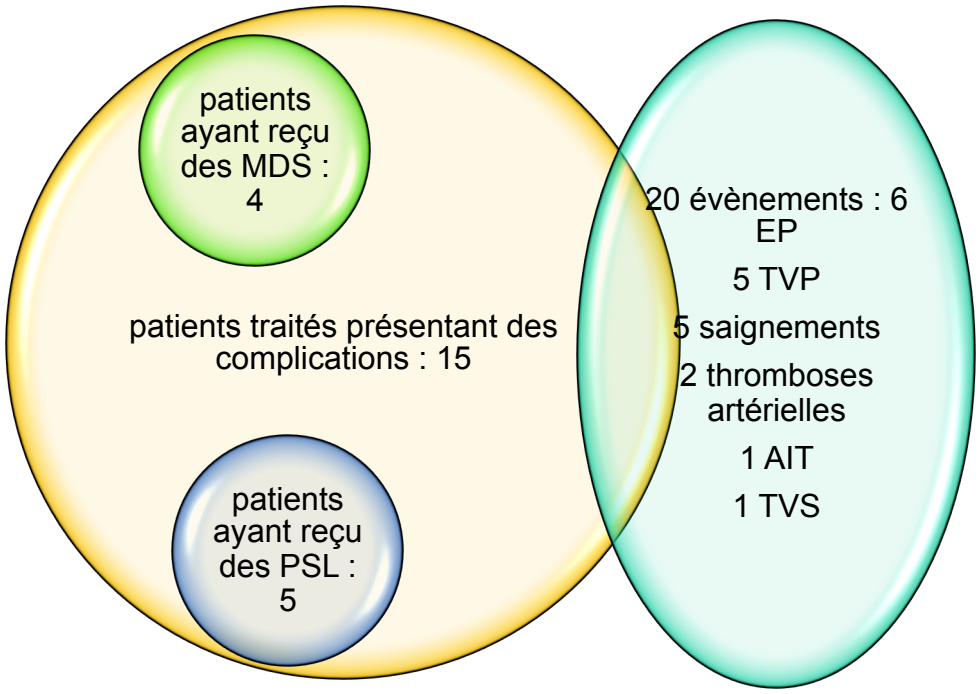


4.3. Complications thromboemboliques et hémorragiques dans la population traitée

Au total, 15 patients (9,2%) ont eu une complication thrombotique ou hémorragique dans les 28 jours. Certains patients ayant eu plusieurs complications, il y a eu au total 20 évènements : 6 embolies pulmonaires (EP), 5 thromboses veineuses profondes (TVP), 5 saignements, 2 thromboses artérielles, 1 accident ischémique transitoire (AIT) et 1 thrombose veineuse superficielle (TVS). Parmi les patients ayant reçu des PSL, 10% ont fait une complication thrombotique ou hémorragique, tandis que chez ceux qui ont reçu des MDS, 9,8% en ont fait une.

Figure 7 : Répartition des patients avec

complications thrombo-emboliques et/ou hémorragiques



DISCUSSION

1. Synthèse du travail

Le but de cette étude était de collecter les données concernant les patients traumatisés sous traitement antithrombotique dans 3 grands centres hospitaliers de la région nord alpine. Il s'agissait ensuite d'analyser la prise en charge des patients ainsi que leur pronostic et de comparer leur mortalité à la celle de la population non traitée.

2. Résultat principal

La mortalité est supérieure dans le groupe des patients traités par antithrombotiques par rapport aux patients non traités. Ce type de traitement est également associé de façon significative à une DMSH plus importante et à un état clinique plus altéré à la sortie de l'hôpital.

3. Validité interne : limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites méthodologiques.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. Néanmoins c'est le type d'étude classiquement utilisé pour ce type de recherche, compte tenu de la faible prévalence de la population d'intérêt. Du fait de données récoltées a posteriori dans le registre TRENAU et dans les dossiers patients, les données manquantes n'ont pu être retrouvées ni complétées.

Nous pouvons également noter deux biais d'attrition. D'une part nous observons une attrition de la population car nous n'avons pu comptabiliser les patients décédés sur place avant d'être transférés à l'hôpital. Ces derniers ne sont donc pas inclus dans le registre et

peuvent donc sous-estimer la mortalité. Néanmoins, cela ne concerne que 2 à 3 patients par an maximum (données du TRENAU) Nous pouvons donc en déduire que l'influence sur la mortalité observée est faible.

D'autre part le suivi jusqu'au 28ème jour s'est avéré difficile pour les patients ayant eu une DMSH inférieure à 28 jours et qui n'ont pas été ré-hospitalisés par la suite dans le même hôpital et qui ont donc été perdus de vue.

Par ailleurs, nous relevons deux biais de sélection. Ainsi, bien que le bassin de population drainé par le TRENAU soit de plus de 2 millions d'habitants, nous obtenons au final une cohorte de moins de 200 patients. Ce faible nombre pèse donc sur la puissance de l'étude.

En outre, le choix d'inclure les patients hospitalisés dans les 3 centres de traumatologie de niveau I et II de la région et non dans tous les hôpitaux de la région, a pu sélectionner une population avec des traumatismes plus graves, mais a également permis d'homogénéiser cette population incluse. Ce choix a été fait parce que, comparativement au nombre de patients hospitalisés dans l'un de ces 3 centres, peu étaient hospitalisés dans d'autres hôpitaux ; et également pour des raisons de facilité de récupération des données.

Enfin, il n'y a aucune donnée sur l'observance du traitement antithrombotique (suivi biologique, dosage en zone thérapeutique…) ce qui pourrait fausser le potentiel hémorragique si le patient n'est pas, par exemple, en zone thérapeutique. Néanmoins, compte tenu de l'objectif, ce biais semble négligeable. En effet, quand le médecin reçoit un patient traumatisé, il ne sait jamais immédiatement si le patient prend son traitement, si la posologie est adaptée, et doit donc gérer la situation sans ces informations.

Nous pouvons également noter un important biais de confusion concernant le résultat principal. En effet, la mortalité apparait plus élevée dans le groupe des patients traités, néan-

moins quand nous étudions cette mortalité en sous-groupe selon l'âge, cette surmortalité disparait. Ainsi, la surmortalité des patients sous traitement antithrombotique est probablement liée à un facteur de confusion, l'âge, les patients traités étant globalement plus âgés.

Enfin, les comparaisons statistiques étaient déséquilibrées en raison d'une franche hétérogénéité des classes thérapeutiques. En effet, seulement 1 patient sous AOD était incluable (du fait de l'apparition récente de cette nouvelle molécule sur le marché) et a donc été écarté de l'analyse. Par ailleurs, les 3 groupes de traitement avaient également des effectifs disproportionnés et les comparaisons réalisées sont donc à considérer avec précaution.

4. Validité externe : confrontation à la littérature

Il s'agit de la première étude qui prend en compte tous les traitements modifiant la crase sanguine, tous les types de traumatismes qui peuvent survenir, de toutes gravités, de tous types de mécanismes et chez le patient tout-venant sans limite d'âge. En effet, dans la littérature, les études sur ce sujet sont souvent ciblées sur un élément précis (les patients traités par AVK, les TC, les personnes de plus de 65 ans, les chuteurs…). De même les études ciblées sur la prise en charge des patients traumatisés traités par antithrombotiques sont rares, et notamment concernant l'analyse de PSL et MDS reçus.

Le premier constat est que l'âge moyen de la population traitée est élevé (68,8 ans) avec une proportion de patients de plus de 75ans très supérieure à celle dans la population non traitée. Cela reflète bien la consommation croissante des traitements modifiant la crase sanguine dans la population âgée, pour la prévention des maladies thromboemboliques artérielles et veineuses.

4.1. Mortalité

4.1.1 Mortalité globale, population traitée et non traitée

Beaucoup d'auteurs ont réalisé des études rétrospectives pour connaitre l'impact des traitements modifiant la crase sanguine lors d'un traumatisme. Ainsi, une étude de 2008 montre que les patients traités par aspirine ou clopidogrel présentent une surmortalité lors d'un traumatisme crânien [13]. Deux autres études ont montré que lors d'une hémorragie cérébrale traumatique, la mortalité est augmentée chez les patients traités par TAC ou AAP [14], [15]. Enfin, Jones *et al.* [16] concluent que les patients traumatisés sous clopidogrel ont un risque augmenté d'exposition à la transfusion et de décès. Cependant, Fortuna *et al.* [17] montrent dans leur étude une absence de surmortalité chez les patients souffrant d'hémorragie cérébrale traités par traitements antithrombotiques versus les patients non traités (OR : 0,56 ; IC95% [0,28-1,14]).

Notre étude retrouve également la présence d'un traitement antithrombotique comme facteur de risque de surmortalité globale par rapport à une population non traitée. Mais lorsqu'il y a ajustement sur l'âge ou la présence d'un TC, ce traitement ne ressort plus comme facteur de risque. Il persiste seulement lorsqu'il y a ajustement sur la gravité et ce, concernant des gravités faibles à modérées.

4.1.2 Mortalité selon le traumatisme, population traitée et non traitée

Concernant les TC, la mortalité des patients retrouvée dans la littérature s'étend de 1,3% (n=231) [18] à 44,1% (n=1 230 422) [19], avec une majorité d'études la situant plutôt entre 10 et 20% (Inui 16,81% [20], Fortuna 18,5% [17], Siracuse 12,4% et 12,2% [21], Pieracci 11,9% [22], Ohm 15,9% [15], Ivascu 15,6% [13], Pieracci 15,5% [23], Ahmed 18,5% [24],

Kennedy 11,6% [25]). Lorsqu'il s'agit de patients traités par antithrombotiques, la prévalence de l'hémorragie intra crânienne post traumatique chez les patients sous AVK se situe entre 0 et 65% [26]–[28], 36 et 71% sous clopidogrel [16], [22], [29] et 27 et 48% sous aspirine [21]. Il s'agit de petites séries avec un biais d'inclusion dans des trauma centres de niveau I et avec donc une possible surestimation de la mortalité. La présence d'un traitement antithrombotique est associée à une surmortalité dans la moitié de ces études, dans l'autre moitié seule une tendance vers une surmortalité est relevée.

Dans notre étude, la mortalité lors d'un TC était à 17,8% dans le groupe non traité et à 21% dans le groupe traité, donc sensiblement comparable aux données de la littérature. En revanche, la présence d'un antithrombotique n'était pas significativement associée à une surmortalité lorsqu'il y avait un TC.

A l'inverse, peu d'études montrent une surmortalité due aux traitements antithrombotiques lorsqu'il n'y a pas de TC (polytraumatismes, traumatismes orthopédiques…). Ainsi seuls Williams *et al*. [30] trouvent une franche surmortalité dans le groupe traité par AVK (22,6% vs 8,2% ; p<0,001) et Lecky *et al*. [31] avec une surmortalité à 22,4% vs 7,1% (p<0,001) dans le groupe sous AVK. Notre étude ne retrouve également pas la présence d'un antithrombotique comme facteur de risque de surmortalité lorsqu'il n'y avait pas de TC.

4.1.3 Mortalité selon le traitement antithrombotique

La revue de la littérature de ces 15 dernières années retrouve une mortalité globale des patients sous TAC et/ou AAP très hétérogène. En effet, la mortalité globale tous traumatismes confondus s'étend entre 0% et 36,7% (n=43) [32]. Néanmoins, de nombreuses études retrouvent une mortalité entre 4 et 10% (Dossett 4,93% [19], Ferraris 8,16% [33], Bonville 7,15% [34], Ott 10,9% [35], Kirsch 7,55% [36], Pieracci 4,2% [23], Wojcik 4,3%

[37]). Avec une mortalité hospitalière à 13,5%, notre résultat est comparable. Logiquement, la mortalité à J 28 est plus élevée, 25,4%, puisqu'elle récupère des décès non immédiats.

La littérature est très faible concernant la comparaison de la mortalité selon le traitement. Ainsi, Fortuna *et al*. [17] retrouvent chez les patients souffrant d'hémorragie cérébrale traités par antithrombotiques une mortalité de 34% sous AVK, 13% sous aspirine et 6% sous clopidogrel mais sans comparer ces mortalités entre elles. En revanche, Baldi *et al*. [38] démontrent une surmortalité chez les patients traités par TAC versus ceux traités par AAP avec un OR à 2,7 (IC95% [1,8-4]).

Notre étude trouve des chiffres de mortalité associés aux antithrombotiques globalement supérieurs, 26,5% sous AVK, 28% sous aspirine et 15,8% sous clopidogrel mais sans différence significative entre ces groupes, alors que l'on pourrait s'attendre à une mortalité plus élevée dans le groupe sous clopidogrel versus le groupe sous aspirine, du fait d'un pouvoir antiagrégant plus important du premier traitement.

4.1.4 Facteurs de risque de mortalité dans la population traitée

Les facteurs de risque de surmortalité lors d'un traumatisme reconnus dans la littérature sont l'âge, et la gravité du traumatisme. Ainsi, Baldi *et al.* [38] montrent dans leur étude un OR à 1,7 (IC95% [1,3-2,3]) par augmentation de l'âge de 13 ans et Lecky *et al*. [31] trouvent une surmortalité liée à un ISS croissant avec OR ajusté à 1,08 (IC95% [1,08-1,08]). Nous retrouvons dans notre étude l'âge et la présence d'un TC comme facteur de risque de mortalité dans la population traitée mais pas la gravité du traumatisme (score ISS).

4.2. Stratégie de prise en charge

Il existe actuellement des recommandations sur la stratégie de réversion de l'activité antithrombotique des TAC et des AAP ainsi que sur la stratégie transfusionnelle. Les recom-

mandations européennes concernant la prise en charge de l'hémorragie après un traumatisme ont été clarifiées et mises à jour en 2013 [39], elles recommandent ainsi une stratégie restrictive des PSL en faveur des facteurs de coagulation [40].

En outre, chez un patient traité par AVK souffrant d'une hémorragie grave suite à un traumatisme, il est recommandé en l'absence d'INR disponible d'administrer le plus rapidement possible (voire en pré-hospitalier), 25 UI/kg de CCP et 10 mg de vitamine K [11]. En effet, le CCP permet une réversion rapide tandis que la vitamine K, de délai d'action plus long (12-24h) permet de maintenir la réversion dans le temps.

En revanche, concernant les AAP, il n'existe pas de recommandations lorsqu'il s'agit d'une hémorragie d'origine traumatique. Dans le cadre d'une chirurgie urgente, l'attitude recommandée est de ne pas transfuser de plaquettes en prophylactique mais en curatif. Les antiagrégants plaquettaires n'ayant pas d'antidote, il s'agit donc d'un traitement symptomatique [11]. Plus particulièrement, dans les TC, certaines études ont montré que l'effet de l'aspirine serait réversé par un CPA ou 5 mélanges de concentrés plaquettaires (MCP) [41], [42]. La DESMOPRESSINE et le facteur recombinant VIIa auraient également des capacités antagonisantes [43]. Néanmoins, il n'existe actuellement aucune étude sur le pronostic des patients ayant reçu de tels traitements. Pour le clopidogrel, une étude ex vivo à partir de volontaires sains a montré qu'il fallait 2 CPA ou 10 à 12,5 MCP pour restaurer l'activité plaquettaire après une prise de clopidogrel. Il faudrait également continuer la transfusion plaquettaire pendant 4 à 5 jours après la dernière prise de l'AAP pour couvrir son temps de demi-vie [42]. Chaque structure a donc mis en place son propre protocole de réversion. Ainsi, Campbell *et al*. [44] dans leur étude de 2010 proposaient d'administrer 5 concentrés plaquettaires lors d'une hémorragie cérébrale traumatique sous aspirine et 10 concentrés plaquettaires + 0,3µg/kg de desmopressine quand le patient était sous clopi-

dogrel. Par la suite il fallait réitérer la transfusion toutes les 12h pendant 48h. Williams *et al*. [45], proposaient également d'administrer 10 MCP en cas de traitement par aspirine ou clopidogrel dans les hémorragies cérébrales.

Concernant les PSL, les recommandations de la SFAR [46] sont claires et préconisent lors d'une transfusion massive (10 CGR en 24h ou 4 CGR en 1h) un ratio PFC : CGR élevé, entre 1 : 1 et 1 : 2. Plusieurs auteurs précisent également que ce ratio élevé doit être exclusivement réalisé lors d'hémorragie massive et non lors d'hémorragie moindre au risque d'engendrer des défaillances d'organes [47]–[50]. Certaines études ont également mis en évidence l'intérêt d'une transfusion précoce, pré-hospitalière, dans l'amélioration du contrôle de la coagulopathie [51].

Cependant, Tazarourte *et al*. ont montré que ces recommandations ne sont pas systématiquement appliquées. En effet, dans sa série de 822 patients traités par AVK et présentant un saignement majeur, la réversion est conforme aux recommandations dans seulement 38% des cas [52].

Notre étude retrouve des résultats concordants avec seulement 58,5% des patients sous AVK ayant reçu des CCP et 20% de la vitamine K, dont la posologie moyenne était proche des recommandations (10,7 mg). En revanche, il n'est pas possible de comparer la posologie de CCP recommandée à celle administrée, le poids étant une donnée quasi systématiquement manquante. De même, il est difficile de conclure concernant les 30,5% des patients qui ont reçu des PSL. Les recommandations ne précisent pas en effet les seuils acceptables de transfusion de PSL, et la définition d'hémorragie grave n'est pas non plus détaillée. En revanche, pour les patients recevant une transfusion massive, le ratio PFC : CGR semble dans les recommandations entre 1 : 1 et 1 : 2. Mais il faut noter que certains patients n'ont pas reçu de PFC.

4.3 Complications thromboemboliques et hémorragiques

4.3.1 Complications post réversion

Il est difficile de comparer les taux de complications post réversion entre les différentes études, tant la prise en charge est hétérogène. Avec 15 patients et 20 évènements thromboemboliques ou hémorragiques, notre étude semble montrer un taux de complications légèrement supérieur aux standards. En effet, concernant l'antagonisation des AVK en contexte traumatique, l'étude de Mountain [53] retrouve des complications chez 2 patients sur 66, l'étude de Kirsch [36] en retrouve chez 10 patients sur 104 et l'étude de Ferrera [54] en retrouve chez 4 patients sur 35. Par ailleurs, de nombreuses études ne retrouvent pas de complications. Ainsi aucun des 24 patients de l'étude de Kase *et al.* [55] (antagonisation pour le traitement d'hémorragie cérébrale), et aucun des 47 patients de l'étude de Barillari (patients traités par AOD et antagonisés soit en pré neurochirugie soit pour surdosage) [56] n'ont présenté de complications. A noter également, une étude écossaise [57] qui décrivait 3 cas de complications thromboemboliques ou CIVD post administration de CCP.

Dans sa méta-analyse, Dentali [58] étudie les complications post administration de CCP dans 27 études. Il retrouve des complications thromboemboliques chez seulement 12 patients (1,4%), avec une mortalité dans ce groupe à 25%. Les complications retrouvées étaient comparables aux nôtres : TVP, EP, infarctus du myocarde (IDM), syndrome coronarien aigu (SCA), AVC, AIT et AOMI.

Par ailleurs, une étude de Lusher [59], mettait en évidence que les complications post administration de CCP étaient décrites chez les personnes présentant une défaillance hépatique en post chirurgical, chez les nouveaux nés et chez les personnes recevant du CCP à fortes doses ou sur des durées prolongées.

4.3.2 Complications post transfusion

Concernant les complications post transfusion, les données sont encore plus imprécises. En effet, une revue systématique de la littérature [60] décrit 5 études ayant analysé l'effet de la transfusion plaquettaire sur la mortalité des patients traités par AAP et souffrant d'hémorragie cérébrale traumatique. Ainsi, 2 études [61], [62] ne montraient pas de résultats significatifs, tandis que 2 autres [13], [15] montraient une surmortalité chez les patients recevant des plaquettes et 1 [63] montrait une amélioration du pronostic chez ces derniers. En revanche, une autre revue de la littérature [50] étudiait la transfusion plaquettaire sur le pronostic des patients traités par AAP et souffrant d'une hémorragie cérébrale spontanée ou post traumatique. Aucune des 4 études [61], [62], [65], [66] analysées ne montraient de bénéfice sur la mortalité ou sur le devenir de ces patients. Mais il n'y avait pas de protocole de transfusion plaquettaire et les échantillons étaient petits. Ces résultats témoignent bien du fait que le potentiel bénéfice d'une transfusion plaquettaire doit être mis en balance avec ses risques potentiels (infection, allo immunisation, échec…).

Dans notre étude, il est impossible de différencier les complications dues aux transfusions de PSL, à l'administration de CCP ou tout simplement à l'arrêt du TAC et/ou de l'AAP.

5. Perspectives

Cette étude met en exergue les spécificités de la gestion des traumatismes sous traitements modifiant la crase sanguine et l'intérêt primordial de maitriser cette gestion.

De façon surprenante, notre étude n'a relevé qu'un seul patient sous AOD. Néanmoins, il est évident que nous allons devoir gérer de plus en plus de patients traumatisés sous ce type de molécule. Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a proposé des protocoles d'antagonisation des AOD [67], mais il n'existe pas encore de recommandations

internationales ni même nationales. De futures études devraient en conséquence se centrer sur cette problématique, d'autant que certains antidotes sont en cours de développement. Ainsi, l'étude REVERSE-AD de Pollack *et al*. [68], publiée en juin 2015, a étudié l'idarucizumab comme antidote du dabigatran chez 90 personnes qui présentaient une hémorragie sévère ou devaient subir une chirurgie dans les 8 heures. L'équipe de Crowther [69], a elle testé l'efficacité de l'andexanet, un facteur Xa recombinant modifié [70], pour neutraliser l'activité anticoagulante induite par les antiXa. Une étude testant l'efficacité de l'andexanet chez des patients présentant une hémorragie est en cours (étude ANNEXA-4).

Par ailleurs, il existe un outil central dans la prise en charge des hémorragies d'origine traumatique : la thromboélastométrie qui étudie la constitution du caillot au lit du patient en quelques minutes, et qui différencie la cause du saignement entre défaut de plaquettes, épaisseur du caillot et instabilité de ce dernier. Elle permet donc d'adapter au mieux la prise en charge médicale dans le choix d'administration de PSL et de MDS. Cet outil est connu depuis longtemps (développé par Harter en 1948) mais nécessite une formation pour son utilisation et a bien entendu un coût. C'est probablement pourquoi il n'est pas encore, ni systématiquement, ni même fréquemment utilisé dans tous les trauma centres, alors que quelques études en ont déjà démontré les intérêts. Ainsi, Leemann *et al.* [71] ont montré en 2010 la valeur prédictive sur la transfusion massive de la thromboélastométrie et Schöchl *et al.* [72] en 2011, ont montré un impact positif sur la prise en charge des TC graves avec troubles de coagulation. De nouvelles études permettraient de valoriser cet outil, en analysant les PSL et MDS administrés avec et sans cette technique, et en étudiant le bénéfice sur le pronostic du patient. Néanmoins, la sensibilité de ces tests est très hétérogène en fonction du type d'antithrombotique, et nécessite des adaptations.

CONCLUSION

Compte tenu du vieillissement de la population, la prise en charge des traumatisés graves doit prendre en compte les comorbidités associées à l'âge et les traitements de ces comorbidités. Les antithrombotiques posent un problème particulier, puisqu'ils sont associés à une augmentation du risque de saignement des lésions traumatiques et à des stratégies de prise en charge spécifiques, incluant l'utilisation de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang pour neutraliser leurs effets sur la coagulation.

Notre étude s'intéresse à la prévalence de cette population dans une cohorte de traumatisés graves inclus dans le registre du TRENAU de 2012 à 2014. Dans cette population totale de 3784 patients, 163 patients étaient traités par des AVK et/ou des agents antiplaquettaires, soit une prévalence de 4,3%. Notre étude met en évidence que la présence d'un traitement antithrombotique est associée à une surmortalité (13,5% vs 6,4%) et grève le pronostic du patient, comparativement à la population non traitée (durée moyenne de séjour augmentée et état clinique altéré à la sortie de l'hôpital).

La prise en charge de ces patients, sur le plan transfusionnel et sur le plan de la stratégie de réversion, est encore éloignée des recommandations. Il semble donc utile de renforcer les protocoles de réversion et de transfusion existants et de mettre en place des recommandations là où elles font défaut. Ainsi, des études ultérieures ciblées sur l'utilisation de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang semblent indispensables afin d'améliorer la prise en charge spécifique de ces patients fragiles.

Thèse soutenue par : Bénédicte ZERR

IMPACT DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES SUR LA MORBI-MORTALITE DES PATIENTS TRAUMATISES

CONCLUSION

Compte tenu du vieillissement de la population, la prise en charge des traumatisés graves doit prendre en compte les comorbidités associées à l'âge et les traitements de ces comorbidités. Les antithrombotiques posent un problème particulier, puisqu'ils sont associés à une augmentation du risque de saignement des lésions traumatiques et à des stratégies de prise en charge spécifiques, incluant l'utilisation de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang pour neutraliser leurs effets sur la coagulation.

Notre étude s'intéresse à la prévalence de cette population dans une cohorte de traumatisés graves inclus dans le registre du TRENAU de 2012 à 2014. Dans cette population totale de 3784 patients, 163 patients étaient traités par des AVK et/ou des agents antiplaquettaires, soit une prévalence de 4,3%. Notre étude met en évidence que la présence d'un traitement antithrombotique est associée à une surmortalité (13,5% vs 6,4%) et grève le pronostic du patient, comparativement à la population non traitée (durée moyenne de séjour augmentée et état clinique à la sortie de l'hôpital dégradé).

La prise en charge de ces patients, sur le plan transfusionnel et sur le plan de la stratégie de réversion, est encore éloignée des recommandations. Il semble donc utile de renforcer les protocoles de réversion et de transfusion existants et de mettre en place des recommandations là où elles font défaut. Ainsi, des études ultérieures ciblées sur l'utilisation de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang semblent indispensables afin d'améliorer la prise en charge spécifique de ces patients fragiles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 10/02/16

Le doyen,

Professeur Jean-Paul ROMANET

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES U.F.R. DE MEDECINE GRENOBLE

Le président de thèse,

Professeur Pierre Albaladejo

ANNEXES

6. Annexe 1 : Scores utilisés

Score CHADS$_2$

Condition		Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Âge supérieur à 75 ans	1
D	Diabète	1
S_2	Antécédent d'accident vasculaire-cérébral	2

Score *HAS-BLED*

Condition	Points
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Âge > 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	Maximum 9 points

HTA = pression systolique > 160mmHg. Dysfonction rénale = dialyse chronique, transplantation rénale ou créatinine plasmatique ≥ 200µmol/L. Dysfonction hépatique = hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine >2N et ASAT/ALAT >3N). Saignement = antécédent de saignement ou prédisposition (anémie). Médicaments = AAP, AINS.

Le risque hémorragique est défini comme :

Score 0 = risque hémorragique à 1.9

Score 1 = risque hémorragique à 2.5

Score 2 = risque hémorragique à 5.3

Score 3 = risque hémorragique à 8.4

Score 4 = risque hémorragique à 10.4

Score ≥ 5 = risque hémorragique à 12.3

Score *HEMORR2HAGES*

Condition		Points
H	Dysfonction rénale ou hépatique	1
E	Alcool	1
M	Processus malin	1
O	Âge supérieur à 75 ans	1
R	Thrombopénie ou dysfonction plaquettaire	1
R	Antécédent de saignement	2
R	HTA non contrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteur génétique (CYP2C9)	1
E	Facteur de chute	1
S	Antécédent d'accident vasculaire-cérébral	1

Score de risque	Incidence de saignement majeur (saignements pour 100 patients-années (IC 95%)
0	1.9 (0.6-4.4)
1	2.5 (1.3-4.3)
2	5.3 (3.4-8.1)
3	8.4 (4.9-13.6)
4	10.4 (5.1-18.9)
≥ 5	12.3 (5.8-23.1)

7. Annexe 2 : Niveau des trauma centres du TRENAU [8]

Niveau	**Ressources disponibles dans l'établissement**
Niveau I	Service d'urgence, anesthésie réanimation spécialisée, toutes spécialités chirurgicales, radiologie interventionnelle, moyens de transfusion massive 24h/24
Niveau II	Service d'urgence, anesthésie réanimation, chirurgie générale, radiologie conventionnelle (scanner), moyens de transfusion massive 24h/24
	Niveau II embolisation : niveau II standard et radiologie interventionnelle 24h/24
	Niveau II neuro : niveau II standard et possibilité d'évacuer un hématome extradural en urgence
Niveau III	Service d'urgence. Réalisation d'un bilan lésionnel complet (scanner corps entier injecté) 24h/24

BIBLIOGRAPHIE

[1] Académie nationale de médecine, “Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD). (antérieurement appelés «nouveaux anticoagulants oraux» ou NACO),” juin-2014. [Online]. Available: http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf.

[2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux.,” juillet 2014.

[3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance,” avril 2014.

[4] “WHO | World Health Organization,” *WHO*, 2008. [Online]. Available: http://www.who.int/en/.

[5] K. Tazarourte, N. Bensalah, L. Rebillard, and B. Vigué, “Epidemiologie des traumatismes crâniens,” in *Communications scientifiques 2008*, MAPAR Editions., 2008, pp. 141–149.

[6] Institut National de Veille Sanitaire, “Décès par traumatisme en Europe : situation en 2005 et perspectives,” Oct-2008. [Online]. Available: http://www.invs.sante.fr/publications/2008/anamort/synthese_anamort_deces_trauma_fr.pdf.

[7] D. Sethi, Ed., *Injuries and violence in Europe: why they matter and what can be done*. Denmark : World Health Organization, 2006.

[8] F. X. Ageron, A. Levrat, D. Savary, J. M. Thouret, C. Roth, C. Arvieux, C. Broux, and L. Belle, “S’unir et s’évaluer pour améliorer la qualité des soins aux traumatisés graves. Le TRENAU : Trauma System du Réseau Nord Alpin des Urgences,” *e-mémoires de l’Académie nationale de Chirurgie*, vol. 2, no. 8, pp. 02–06.

[9] C. Broux, F.-X. Ageron, J. Brun, F. Thony, C. Arvieux, J. Tonetti, E. Gay, E. Rancurel, J.-F. Payen, and C. Jacquot, “Filières de soins en traumatologie, une organisation indispensable□□□,” *Réanimation*, vol. 19, no. 7, pp. 671–676, Nov. 2010.

[10] S. Schulman, U. Angerås, D. Bergqvist, B. Eriksson, M. R. Lassen, W. Fisher, and Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients,” *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 8, no. 1, pp. 202–204, Jan. 2010.

[11] Haute Autorité de Santé, “Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier,” avril 2008.

[12] “WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects,” 19-Oct-2013. [Online]. Available: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/. [Accessed: 16-Jan-2016].

[13] F. A. Ivascu, G. A. Howells, F. S. Junn, H. A. Bair, P. J. Bendick, and R. J. Janczyk, “Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel,” *J. Trauma*, vol. 65, no. 4, pp. 785–788, Oct. 2008.

[14] A. A. Mina, J. F. Knipfer, D. Y. Park, H. A. Bair, G. A. Howells, and P. J. Bendick, “Intracranial complications of preinjury anticoagulation in trauma patients with head injury,” *J. Trauma*, vol. 53, no. 4, pp. 668–672, Oct. 2002.

[15] C. Ohm, A. Mina, G. Howells, H. Bair, and P. Bendick, “Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage,” *J. Trauma*, vol. 58, no. 3, pp. 518–522, Mar. 2005.

[16] K. Jones, C. Sharp, A. J. Mangram, and E. L. Dunn, “The effects of preinjury clopidogrel use on older trauma patients with head injuries,” *Am. J. Surg.*, vol. 192, no. 6, pp. 743–745, Dec. 2006.

[17] G. R. Fortuna, E. W. Mueller, L. E. James, L. A. Shutter, and K. L. Butler, “The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury,” *Surgery*, vol. 144, no. 4, pp. 598–603; discussion 603–605, Oct. 2008.

[18] S. Spektor, S. Agus, V. Merkin, and S. Constantini, “Low-dose aspirin prophylaxis and risk of intracranial hemorrhage in patients older than 60 years of age with mild or moderate head injury: a prospective study,” *J. Neurosurg.*, vol. 99, no. 4, pp. 661–665, Oct. 2003.

[19] L. A. Dossett, J. N. Riesel, M. R. Griffin, and B. A. Cotton, “Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank,” *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, vol. 146, no. 5, pp. 565–570, May 2011.

[20] T. S. Inui, R. Parina, D. C. Chang, T. S. Inui, and R. Coimbra, “Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: A long-term analysis of risk versus benefit,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 76, no. 3, pp. 642–650, Mar. 2014.

[21] J. J. Siracuse, M. P. Robich, S. Gautam, E. M. Kasper, D. W. Moorman, and C. J. Hauser, “Antiplatelet agents, warfarin, and epidemic intracranial hemorrhage,” *Surgery*, vol. 148, no. 4, pp. 724–729; discussion 729–730, Oct. 2010.

[22] F. M. Pieracci, S. R. Eachempati, J. Shou, L. J. Hydo, and P. S. Barie, “Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients,” *J. Trauma*, vol. 63, no. 3, pp. 525–530, Sep. 2007.

[23] F. M. Pieracci, S. R. Eachempati, J. Shou, L. J. Hydo, and P. S. Barie, “Use of long-term anticoagulation is associated with traumatic intracranial hemorrhage and subsequent mortality in elderly patients hospitalized after falls: analysis of the New York State Administrative Database,” *J. Trauma*, vol. 63, no. 3, pp. 519–524, Sep. 2007.

[24] N. Ahmed, C. Bialowas, Y.-H. Kuo, and L. Zawodniak, “Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury,” *South. Med. J.*, vol. 102, no. 5, pp. 476–480, May 2009.

[25] D. M. Kennedy, M. D. Cipolle, M. D. Pasquale, and T. Wasser, “Impact of preinjury warfarin use in elderly trauma patients,” *J. Trauma*, vol. 48, no. 3, pp. 451–453, Mar. 2000.

[26] J. Li, J. Brown, and M. Levine, “Mild head injury, anticoagulants, and risk of intracranial injury,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 357, no. 9258, pp. 771–772, Mar. 2001.

[27] C. Claudia, R. Claudia, O. Agostino, M. Simone, and G. Stefano, “Minor head injury in warfarinized patients: indicators of risk for intracranial hemorrhage,” *J. Trauma*, vol. 70, no. 4, pp. 906–909, Apr. 2011.

[28] J. Major and M. J. Reed, “A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department,” *Emerg. Med. J. EMJ*, vol. 26, no. 12, pp. 871–876, Dec. 2009.

[29] E. S. Brewer, B. Reznikov, R. F. Liberman, R. A. Baker, M. S. Rosenblatt, C. A. David, and S. Flacke, “Incidence and predictors of intracranial hemorrhage after minor head trauma in patients taking anticoagulant and antiplatelet medication,” *J. Trauma*, vol. 70, no. 1, pp. E1–5, Jan. 2011.

[30] T. M. Williams, J. Sadjadi, A. H. Harken, and G. P. Victorino, “The Necessity to Assess Anticoagulation Status in Elderly Injured Patients:” *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 65, no. 4, pp. 772–777, Oct. 2008.

[31] F. E. Lecky, M. Omar, O. Bouamra, T. Jenks, A. Edwards, C. E. Battle, and P. A. Evans, “The effect of preinjury warfarin use on mortality rates in trauma patients: an European multicentre study,” *Emerg. Med. J. EMJ*, vol. 32, no. 12, pp. 916–920, Dec. 2015.

[32] Parris, “Does clopidogrel increase morbidity and mortality after minor head injury,” *Emerg. Med. J. EMJ*, vol. 24, no. 6, pp. 435–436, Jun. 2007.

[33] V. A. Ferraris, A. C. Bernard, and B. Hyde, “The impact of antiplatelet drugs on trauma outcomes,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 73, no. 2, pp. 492–497, Aug. 2012.

[34] D. J. Bonville, A. Ata, C. B. Jahraus, T. Arnold-Lloyd, L. Salem, C. Rosati, and S. C. Stain, “Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients,” *Surgery*, vol. 150, no. 4, pp. 861–868, Oct. 2011.

[35] M. M. Ott, E. Eriksson, W. Vanderkolk, D. Christianson, A. Davis, and D. Scholten, “Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury,” *J. Trauma*, vol. 68, no. 3, pp. 560–563, Mar. 2010.

[36] M. J. Kirsch, G. A. Vrabec, R. A. Marley, A. E. Salvator, and F. F. Muakkassa, “Preinjury warfarin and geriatric orthopedic trauma patients: a case-matched study,” *J. Trauma*, vol. 57, no. 6, pp. 1230–1233, Dec. 2004.

[37] R. Wojcik, M. D. Cipolle, E. Seislove, T. E. Wasser, and M. D. Pasquale, “Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients,” *J. Trauma*, vol. 51, no. 6, pp. 1147–1151; discussion 1151–1152, Dec. 2001.

[38] G. Baldi, F. Altomonte, M. Altomonte, A. Ghirarduzzi, C. Brusasco, R. C. Parodi, A. Ricciardi, V. Remollino, V. Spisni, A. Saporito, A. Caiazza, G. Musso, G. Cervellin, S. Lamberti, M. Buzzalino, F. De Giorgi, C. Del Prato, M. P. Golinelli, V. Gai, R. Monsù, M. Gioffre', D. Giovanardi, S. Cattaneo, F. Frumento, A. Caporrella, G. Re, F. De Iaco, G. Bologna, F. Nocenti, C. Lorenzi, R. Zoratti, A. Sciolla, V. Tiscione, M. Pastorello, A. Vandelli, A. Villa, M. Zanna, A. De Palma, and A. Iorio, "Intracranial haemorrhage in patients on antithrombotics: clinical presentation and determinants of outcome in a prospective multicentric study in Italian emergency departments," *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 22, no. 4, pp. 286–293, 2006.

[39] D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny, T. J. Coats, J. Duranteau, E. Fernández-Mondéjar, D. Filipescu, B. J. Hunt, R. Komadina, G. Nardi, E. Neugebauer, Y. Ozier, L. Riddez, A. Schultz, J.-L. Vincent, and R. Rossaint, "Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline," *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 17, no. 2, p. R76, 2013.

[40] O. M. Theusinger, P. Stein, and D. R. Spahn, "Transfusion strategy in multiple trauma patients," *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 20, no. 6, pp. 646–655, Dec. 2014.

[41] J. E. Beshay, H. Morgan, C. Madden, W. Yu, and R. Sarode, "Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients," *J. Neurosurg.*, vol. 112, no. 2, pp. 307–318, Feb. 2010.

[42] G. Vilahur, B. G. Choi, M. U. Zafar, J. F. Viles-Gonzalez, D. A. Vorchheimer, V. Fuster, and J. J. Badimon, "Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 5, no. 1, pp. 82–90, Jan. 2007.

[43] M. Levi, "Emergency reversal of antithrombotic treatment," *Intern. Emerg. Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 137–145, Apr. 2009.

[44] P. G. Campbell, A. Sen, S. Yadla, P. Jabbour, and J. Jallo, "Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review," *World Neurosurg.*, vol. 74, no. 2–3, pp. 279–285, Sep. 2010.

[45] W. D. McMillian and F. B. Rogers, "Management of Prehospital Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Traumatic Head Injury: A Review:" *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 66, no. 3, pp. 942–950, Mar. 2009.

[46] J.-S. David, F. Wallet, O. Fontaine, T. Lieutaud, and A. Levrat, "Transfusion massive: modalité d'administration des PSL," *SFAR*, Sep. 2010.

[47] M. A. Borgman, P. C. Spinella, J. B. Holcomb, L. H. Blackbourne, C. E. Wade, R. Lefering, B. Bouillon, and M. Maegele, "The effect of FFP: RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score," *Vox Sang.*, vol. 101, no. 1, pp. 44–54, Jul. 2011.

[48] M. H. Murad, J. R. Stubbs, M. J. Gandhi, A. T. Wang, A. Paul, P. J. Erwin, V. M. Montori, and J. D. Roback, "The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis," *Transfusion (Paris)*, vol. 50, no. 6, pp. 1370–1383, Jun. 2010.

[49] M. D. Zielinski, M. S. Park, and D. Jenkins, “Appropriate evidence-based practice guidelines for plasma transfusion would include a high ratio of plasma to red blood cells based on the available data,” *Transfusion (Paris)*, vol. 50, no. 12, p. 2762; author reply 2763–2764, Dec. 2010.

[50] M. D. Zielinski, D. L. Smoot, J. R. Stubbs, D. H. Jenkins, M. S. Park, and S. P. Zietlow, “The development and feasibility of a remote damage control resuscitation prehospital plasma transfusion protocol for warfarin reversal for patients with traumatic brain injury,” *Transfusion (Paris)*, vol. 53 Suppl 1, p. 59S–64S, Jan. 2013.

[51] B. D. Kim, M. D. Zielinski, D. H. Jenkins, H. J. Schiller, K. S. Berns, and S. P. Zietlow, “The effects of prehospital plasma on patients with injury: a prehospital plasma resuscitation,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 73, no. 2 Suppl 1, pp. S49–53, Aug. 2012.

[52] K. Tazarourte, B. Riou, B. Tremey, C.-M. Samama, E. Vicaut, B. Vigué, and EPAHK study group, “Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study),” *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, no. 2, p. R81, 2014.

[53] D. Mountain, V. Sistenich, and I. G. Jacobs, “Characteristics, management and outcomes of adults with major trauma taking pre-injury warfarin in a Western Australian population from 2000 to 2005: a population-based cohort study,” *Med. J. Aust.*, vol. 193, no. 4, pp. 202–206, Aug. 2010.

[54] P. C. Ferrera and J. M. Bartfield, “Outcomes of anticoagulated trauma patients,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 17, no. 2, pp. 154–156, Mar. 1999.

[55] C. S. Kase, R. K. Robinson, R. W. Stein, L. D. DeWitt, D. B. Hier, D. L. Harp, J. P. Williams, L. R. Caplan, and J. P. Mohr, “Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage,” *Neurology*, vol. 35, no. 7, pp. 943–948, Jul. 1985.

[56] G. Barillari, S. Pasca, A. Barillari, and V. De Angelis, “Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience,” *Blood Transfus. Trasfus. Sangue*, vol. 10, no. 1, pp. 87–94, Jan. 2012.

[57] P. H. Roddie, C. Stirling, E. E. Mayne, and C. A. Ludlam, “Thrombosis and disseminated intravascular coagulation following treatment with the prothrombin complex concentrate, DEFIX,” *Thromb. Haemost.*, vol. 81, no. 4, p. 667, Apr. 1999.

[58] F. Dentali, C. Marchesi, M. G. Pierfranceschi, M. Crowther, D. Garcia, E. Hylek, D. M. Witt, N. P. Clark, A. Squizzato, D. Imberti, and W. Ageno, “Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis,” *Thromb. Haemost.*, vol. 106, no. 3, pp. 429–438, Sep. 2011.

[59] J. M. Lusher, “Prediction and management of adverse events associated with the use of factor IX complex concentrates,” *Semin. Hematol.*, vol. 30, no. 2 Suppl 1, pp. 36–40, Apr. 1993.

[60] D. K. Nishijima, S. Zehtabchi, J. Berrong, and E. Legome, “Utility of platelet transfusion in adult patients with traumatic intracranial hemorrhage and preinjury antiplatelet use: a systematic review,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 72, no. 6, pp. 1658–1663, Jun. 2012.

[61] C. W. Washington, D. J. E. Schuerer, and R. L. Grubb, “Platelet transfusion: an unnecessary risk for mild traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy,” *J. Trauma*, vol. 71, no. 2, pp. 358–363, Aug. 2011.

[62] D. M. Downey, B. Monson, K. L. Butler, G. R. Fortuna, J. M. Saxe, J. P. Dolan, R. J. Markert, and M. C. McCarthy, “Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications?” *Am. Surg.*, vol. 75, no. 11, pp. 1100–1103, Nov. 2009.

[63] D. K. Wong, F. Lurie, and L. L. Wong, “The Effects of Clopidogrel on Elderly Traumatic Brain Injured Patients:” *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 65, no. 6, pp. 1303–1308, Dec. 2008.

[64] M. Martin and L. W. Conlon, “Does platelet transfusion improve outcomes in patients with spontaneous or traumatic intracerebral haemorrhage?,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 61, no. 1, pp. 58–61, Jan. 2013.

[65] A. F. Ducruet, Z. L. Hickman, B. E. Zacharia, B. T. Grobelny, P. A. DeRosa, E. Landes, S. Lei, J. Khandji, S. Gutbrod, and E. S. Connolly, “Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage,” *Neurol. Res.*, vol. 32, no. 7, pp. 706–710, Sep. 2010.

[66] C. J. Creutzfeldt, J. R. Weinstein, W. T. Longstreth, K. J. Becker, T. O. McPharlin, and D. L. Tirschwell, “Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 18, no. 3, pp. 221–228, Jun. 2009.

[67] G. Pernod, P. Albaladejo, A. Godier, C. M. Samama, S. Susen, Y. Gruel, N. Blais, P. Fontana, A. Cohen, J. V. Llau, N. Rosencher, J. F. Schved, E. de Maistre, M. M. Samama, P. Mismetti, and P. Sié, “[Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013],” *Ann. Fr. Anesthèsie Rèanimation*, vol. 32, no. 10, pp. 691–700, Oct. 2013.

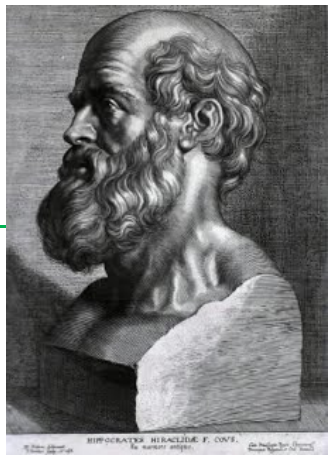
[68] C. V. Pollack, P. A. Reilly, J. Eikelboom, S. Glund, P. Verhamme, R. A. Bernstein, R. Dubiel, M. V. Huisman, E. M. Hylek, P. W. Kamphuisen, J. Kreuzer, J. H. Levy, F. W. Sellke, J. Stangier, T. Steiner, B. Wang, C.-W. Kam, and J. I. Weitz, “Idarucizumab for Dabigatran Reversal,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 6, pp. 511–520, Aug. 2015.

[69] M. Crowther and M. A. Crowther, “Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 35, no. 8, pp. 1736–1745, Aug. 2015.

[70] G. Lu, F. R. DeGuzman, S. J. Hollenbach, M. J. Karbarz, K. Abe, G. Lee, P. Luan, A. Hutchaleelaha, M. Inagaki, P. B. Conley, D. R. Phillips, and U. Sinha, “A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa,” *Nat. Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 446–451, Apr. 2013.

[71] H. Leemann, T. Lustenberger, P. Talving, L. Kobayashi, M. Bukur, M. Brenni, M. Brüesch, D. R. Spahn, and M. J. B. Keel, “The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion,” *J. Trauma*, vol. 69, no. 6, pp. 1403–1408; discussion 1408–1409, Dec. 2010.

[72] H. Schöchl, C. Solomon, S. Traintinger, U. Nienaber, A. Tacacs-Tolnai, C. Windhofer, S. Bahrami, and W. Voelckel, “Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury,” *J. Neurotrauma*, vol. 28, no. 10, pp. 2033–2041, Oct. 2011.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Merci à tous les membres du PAR (-West) … médecins, infirmièr(e)s, aide-soigant(e)s, kiné, secrétaires, internes…

A l'équipe de RPC (URC power, « car ce qui ne tue pas rend plus fort… »), depuis mon premier stage de réa aux gardes séniorisées, en passant par un nouveau surnom, j'ai énormément appris de vous tous…

A l'équipe de réa neuro, d'où j'en suis ressortie changée, avec pleins de connaissances sur la physiopathologie cérébrale, des premières gardes de chef et un amour partagé du trail.

Aux équipes de pédiatrie, anesthésie et réanimation, qui m'ont permis d'apprivoiser ces petites choses et de ne pas partir en courant quand elles pleurent.

A l'équipe de la « réa du cœur », pour votre gentillesse, vos thés de l'amitié et votre désacralisation de l'ECMO.

A l'équipe du bloc des urgences et du déchocage, aux médecins et IADES qui y trainent leurs savates avec joie et bonne humeur même s'il faut mettre l'entropie et même si on déménage le déchocage pour une énième fois… c'est toujours un plaisir de travailler avec vous !

A tous les anesthésistes du CHU et à tous les IADES croisés au détour d'une IOT, d'une APD, d'une VVC, d'une VVP et autre chose en « é » … pour votre patience et toutes ces petites et grandes choses que vous m'avez fait découvrir.

A l'équipe de la maternité, que je commence à peine à connaître mais dont j'apprécie déjà la grande gentillesse.

Aux infirmier(e)s de la salle de réveil, aux manip radio, aux brancardiers… que l'on côtoie si souvent dans cette grande usine.

Aux secrétaires du PAR, pour votre gentillesse et votre disponibilité… un spécial merci à Stéphanie L et Corine M pour m'avoir hébergée dans votre bureau pour réaliser cette thèse, et à Jocelyne parce que sans elle on ne se serait pas grand-chose…

Merci à l'équipe d'anesthésie du bloc de Chambéry, je vous dois mes premiers pas en anesthésie, ce premier semestre fut extraordinaire et votre sympathie plane encore sur la ville quand j'y retourne.

Merci à l'équipe du bloc et des soins continus de Voiron, c'est une grande famille que j'ai trouvé là-bas, entre bonne humeur et entraide malgré les obstacles, vous m'avez montré une cohésion incroyable, ne la perdez pas…

Merci à l'équipe de réanimation d'Annecy, pas un pour rattraper l'autre et tant mieux ! Vous m'avez appris des concepts multiples, de la patience à la modestie en passant par la bonne humeur au travail et en dehors…Merci !

Merci à tous ceux et celles, médecins et autres, qui m'ont accompagné tout au long de ce chemin, ou que j'ai simplement croisé, mais qui m'ont donné l'envie d'être médecin…

Merci à mes co-internes et collègues,

Merci à mes co-internes devenus amies, Lara (1an et 3mois à me supporter, chapeau ! merci pour ta bonne humeur et pour nos premiers pas dans ce monde), Manue (alias Emma, alias Dalida, un jour on se la fera cette longue voie), Delphine (avec ton humour cinglant mais parfois plus que douteux), Camille (c'est bon, tu les connais tes patientes maintenant ?), Marion (ouvre la bouche… merci pour le ski de fond, le thé, le mac et les pâtes !), Clotilde (le VTT s'est fait aussi pour être dessus, pas que pour le pousser), Perrine (ta générosité, ton enthousiasme et ton intelligence sont inversement proportionnels à ta taille, surtout ne grandit pas… merci pour tout Bouchix !!!)

Merci à ceux que j'appelle les « vieux cons », Jules, Adrien, Fanny, Marion, Yvonnick, l'affreux TTB, Clotilde, Perrine, PHM, Lucie, Loïc, Sylvain, pour vos conseils et votre aide, que ce soit pour une prescription d'Augmentin, une extubation Cormack IV ou une hémoptysie cataclysmique…

A mes co-internes de promo et de stage, pour ces bières du lundi soir, ces soirées, ces brancardages, ces gardes interminables, ces repos de garde, ces craquages en stage, ces DU, ces stages de DIUMUM… Flora, Charlène, Emmanuelle, Audrey, Romain Z, Caro, Romain L, Stéphane, Xavier, Thomas, Camille, Célia, Diego, Pier Luigi, Guillaume, Jérôme, Jennifer, Thibault, Aurore, Baptiste, Aure-Elise, Emmanuel, Solange, Manon, Marine, Robin, Cyrielle, Simon…

A tous les internes du PAR croisés au détours d'un cours, d'un scanner, d'une garde, d'un WEI…

A tous ceux qui ont pourri ma boite mail, well done !

A toux ceux à qui j'ai pourri la boite mail, je vous promets… de recommencer !

A mes amis,

Aux Chambériens, ce premier semestre fut parsemé de rencontres et de soirées incroyables, vous m'avez permis de redécouvrir cette « capitale historique de la Savoie, carrefour alpin de l'Europe, ville d'avenir ». Merci à Claire Lise, Camille, Claire V (pour ta gentillesse et ton enthousiasme), Claire F, O.D.I.L (qu'est-ce que ça peut bien vouloir dire…), Clément (et ses 2 femmes, Mathilde et Margot), Sandrine, Suzanne et Julien, Jany et Marion (Jany m'en veux pas… Marion, tu peux encore partir en courant, ou plutôt en roulant ! Reviens, on a une belle à faire à la coinch' !), Tiss (à nos délires, nos engueulades, notre potager, à David et à votre mariage !!! même si on s'en fout…).

Aux Cactus forever…toujours plus fous, toujours plus nombreux… Cette grande famille née en P2 m'a apportée tant de choses, à travers nos soirées, nos w-e, nos vacances au bout du monde… chacun à sa façon rajoutant une épine à ce cactus géant… Merci à tous de me faire rêver à chaque fois… j'attends le prochain départ… Merci à Steph (entre le Vietnam et princesse Leia, en passant par une bonne peuf… toujours présente !), Maroussia (pour supporter Tom !), Emilie, Charlotte et Julien, Cécile et Rhum, Amande (RTVA forever) et Pierre, Caro, Pierrot (Dober dan !), Marie-Laure, Antoine et Julie, Morgane, Florian, Sylvain et Anne-So, Xav et Marthe, Flavie (tiens t'es là toi ?), Camille, Nico et Clo, Julien et Coline, Val et Antoine, cactus junior number 1, 2, et futurs 3 et 4 !

Merci à Juan, Roulette (Guana) et Tiphaine (Machu pinu), en souvenir de notre voyage péruvien…

Merci aux colocs de la rue des Mésanges, et non pas des oiseaux ! Au bordel dans le garage, à notre potager, à nos soirées bières-piscines et gâteau de la voisine… Nico (le seul autorisé aux « chaussettes-sandales »), Claire V, Guillaume (pour ton dynamisme et ta gentillesse), Clément, Jany, Tiss, Claire F, Wiwi, Tom, Manue et Cécile (pour tous les bons tuyaux sur « comment déposer sa thèse à la fac »), Flo, Antoine (le gardien du chauffage, du bricolage et de la bonne humeur, ces années de collocation ont été forts appréciées, même si ma prout trainait par là des fois…), à feu nos poules et à Oxynaï ;-(

A notre groupe de sous conf, Julaï et Noémie Latour Joubert, entre Picard, vin de noix maison et cafard dans les épinards, vous avez rendus ces rendez-vous hebdomadaires appréciables et appréciés !

A mes cotraileuses, Cam, Marthe, Clem, Célia, Flora, Flo ou comment réussir à me faire faire 49km et 3300m de dénivelés par peur de vous décevoir !

A ceux et celles d'un autre monde, Flore, Manue et Emma pour m'avoir permis de supporter mon égarement politique, Garance et William pour avoir rendu ces 6 mois québécois extraordinaires.

Merci à mes cohandaballeuses de choc, Marion et Céc qui ont rendu les entrainements moins fades et les match plus drôles ! Merci pour votre visite de l'autre côté de l'océan !!!

Un très grand merci à ;

Tom-Tom, même si y'en a marre de tous tes sacs, c'est toujours un plaisir de partager un voyage au bout du monde avec toi, une partie de squash ou juste le quotidien…

Flo, qui rentre dans toutes les cases (co-interne, co-cactus, co-lloc, co-trailleuse, co-handballeuse, co-pine, co-sous-conférencière, co-moskowienne…) mais avant tout flasque et… amie… Merci de m'avoir initié à la bière, merci pour ta patience et ton écoute…

Clem, merci de ta bonne humeur, de ta joie de vivre, de ta SLA… que ce soit en trail ou dans la vie tu m'attends toujours au virage, et quand on marque « Fauché » sur la feuille d'anesth, je le prends… toujours bien !

Akil, même noir, tu restes mon réunionnais préféré (ça je l'avais écrit avant Serre Che, maintenant tu n'es plus mon préféré…tu vas prendre tellement cher !) tu as été le premier à m'écouter et à me réconforter et je sais que je pourrai toujours compter sur toi… Merci de ta gentillesse, de ton engagement et de ton entrain, surtout change rien Akil !

Merci à ma famille,

Merci à mes parents, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui, merci pour votre soutien inconditionnel, je suis tellement fière d'être votre fille……

Merci à mon père, qui m'a donné le goût de la médecine et de la réa, merci pour ces vendredi soir à réviser la néphro, pour cette aide précieuse lors de mes premières gardes de chef, pour nos footings dans la montagne, nos sorties de ski de fond pour me changer les idées…

Merci à ma mère, soutien logistique, psychologique et littéraire prodigieux, merci pour tes ravioles un 16 avril à Porto Pollo, pour tes questions de SHS, pour ton carnet magique, pour ton réconfort… merci d'être là à chaque fois, merci d'être une si bonne fée…

Merci à mes frères,

A Romain, depuis nos combats de sumo jusqu'à la banque à taux zéro, merci pour tous nos trips entre frangins, entre w-e belge-gaufres et trip à moto à l'autre bout du monde, merci d'être le grand frère prodige, toujours là quand il faut…

A Timothée, mon parfait petit frère… 16ans et demi d'énergie, de jeux, d'entrain, d'intelligence, de squash, de connaissances, de joie, de hors-piste… Merci pour tous ces moments rafraîchissants passés et à venir !

Merci à mes grands-parents,

A mes GPP, merci d'être là, merci pour votre enthousiasme, votre entrain, votre curiosité… je suis à chaque fois impressionnée par votre solidarité et votre courage ...

A mes GPZ, merci de votre gentillesse, pour ces soirées tarots, pour les tartines au Nutella devant les dessins animés, pour ces longues balades dans les bois à construire des cabanes…

Merci à Michèle et Benjam, pour votre bonne humeur et votre entrain !

Merci à tout le reste de la famille Zerr et Pérardel aux 4 coins de la France et du monde !

Merci à tous les ariégeois, pure souche, d'adoption, expatriés… pour leur hospitalité et leur sympathie !

My dear… merci de m'avoir appris à aimer les couleurs et les bouclettes, à me reposer, de m'aimer comme je suis, merci de me suivre dans mes trails, mes hors-pistes, mes voyages au bout du monde, merci de me soutenir dans mes projets les plus fous comme dans les épreuves, merci pour tout ce qu'on a partagé et tout ce qu'on va encore partager, merci de croire en nous… merci…