



**HAL**  
open science

# Traumatisés sévères : évaluation des facteurs préhospitaliers prédictifs d'une hypofibrinogénémié à l'admission

Juliette Margirier de Robert

► **To cite this version:**

Juliette Margirier de Robert. Traumatisés sévères : évaluation des facteurs préhospitaliers prédictifs d'une hypofibrinogénémié à l'admission. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01513784

**HAL Id: dumas-01513784**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01513784>**

Submitted on 25 Apr 2017

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

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

---

TRAUMATISÉS SÉVÈRES :  
ÉVALUATION DES FACTEURS PRÉHOSPITALIERS PRÉDICTIFS D'UNE  
HYPOFIBRINOGENÉMIE À L'ADMISSION

---

**MARGIRIER de ROBERT Juliette**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTE DE MÉDECINE DE GRENOBLE\*

**Le jeudi 13 avril 2017**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

PRESIDENT DU JURY : Madame la professeure CARPENTIER Françoise

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur LEVRAT Albrice

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Docteur BRIOT Raphaël  
Monsieur le Docteur MARLU Raphaël

*\*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*



## **SEVERE TRAUMA : PREHOSPITAL PREDICTORS OF HYPOFIBRINOGENEMIA ON ADMISSION**

*Introduction:* Hemorrhage remains one of the leading preventable causes of morbidity and mortality in severe trauma patients. In these patients, fibrinogen is the first factor in coagulation to reach a critical level. Thus, early detection of hypofibrinogenemia is a major determinant for anticipating transfusion needs and decreasing mortality. However, the blood fibrinogen assay is not available in prehospital care, and its treatment, i.e. fibrinogen administration, is systematically delayed after hospital admission. The objective of this study was to evaluate the predictive factors of hypofibrinogenemia in the severely traumatized patient, and among them, particularly the delay from trauma to hospital admission.

*Material and methods:* We performed a retrospective multicenter observational study. Trauma patients with an ISS > 15 score, admitted directly to a TRENAU Level 1 trauma center from 2012 to 2014 were included. Patients were divided into two groups: those with normal fibrinogen (N-FIB) or those with a lowered rate of less than 2.0 g/l (L-FIB). A multiple logistic regression analysis was used to evaluate the association between the following variables and fibrinogen levels  $\leq 2.0$  g/l: systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), Glasgow score (GCS), delay from trauma to hospital admission, use of amines or presence of pre-hospital vascular filling >1L.

*Results:* 487 patients were included in the study, 146 and 341 patients respectively for the group L-FIB and N-FIB. A Glasgow  $\leq 8$ , a filling >11 and the use of amines were associated to an L-FIB (Odds Ratio (OR) 2.36, 95% Confidence Interval (CI) 1.19-4.64, OR 2.79, IC 1.49-5.20, OR 2.48, IC 1.12-5.53). Accident-hospital time was not associated to L-FIB ( $p=0.83$ ). Acute hypofibrinogenemia was significantly associated with: biological coagulopathy, high transfusion risk, longer residence time, higher ISS and increased mortality ( $p < 0.05$ ).

*Conclusion:* GCS, vascular filling and the use of amines were associated with hypofibrinogenemia at the time of hospital arrival in the severely traumatized patient. It was not possible to show any significant difference for the "accident-hospital" period. Therefore, future studies should consider these variables when developing models for L-FIB prediction.

## **TRAUMATISÉS SÉVÈRES : ÉVALUATION DES FACTEURS PRÉHOSPITALIERS PRÉDICTIFS D'UNE HYPOFIBRINOGENÉMIE À L'ADMISSION**

*Introduction* : L'hémorragie demeure l'une des principales causes évitables de morbidité et de mortalité chez les patients traumatisés sévères. Chez ces patients, le fibrinogène est le premier facteur de la coagulation à atteindre un niveau critique. Ainsi, le dépistage précoce de l'hypofibrinogénémie est un déterminant majeur pour anticiper les besoins transfusionnels et diminuer la mortalité. Cependant, le dosage du fibrinogène sanguin n'est pas disponible en période préhospitalière, et son traitement, à savoir l'administration de fibrinogène, est ainsi systématiquement retardé après l'admission hospitalière. L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer les facteurs prédictifs d'une hypofibrinogénémie chez le patient traumatisé sévère, et parmi eux, particulièrement le délai depuis le traumatisme jusqu'à l'admission hospitalière.

*Matériel et méthodes* : Nous avons réalisé une étude observationnelle multicentrique rétrospective. Les patients traumatisés avec un score ISS > 15, admis directement dans un centre de traumatologie de niveau 1 du TRENAU de 2012 à 2014 ont été inclus. Les patients étaient divisés en deux groupes : ceux avec un taux de fibrinogène normal (N-FIB) ou ceux avec un taux abaissé, inférieur ou égal à 2,0 g/l (L-FIB). Une analyse de régression logistique multiple a été réalisée pour modéliser l'effet des variables suivantes sur le taux de fibrinogène : pression artérielle systolique (PAS), fréquence cardiaque (FC), score de Glasgow (GCS), délai depuis le traumatisme jusqu'à l'admission hospitalière, utilisation des amines ou bien présence d'un remplissage vasculaire préhospitalier >1 litre.

*Résultats* : 487 patients ont été inclus dans l'étude, respectivement 146 et 341 patients pour les groupes L-FIB et N-FIB. Un score de Glasgow  $\leq 8$ , un remplissage >11 et l'utilisation d'amines étaient significativement associés au L-FIB (Odds Ratio (OR) 2,36, Intervalle de confiance à 95% (IC) 1,19-4,64 ; OR 2,79, IC 1,49-5,20 ; OR 2,48, IC 1,12-5,53). Le délai « accident-hôpital » n'était pas significatif ( $p=0,83$ ). L'hypofibrinogénémie acquise était significativement associée à : une coagulopathie biologique, un risque élevé de transfusion, une durée de séjour plus longue, un ISS plus élevé et une plus grande mortalité ( $p<0,05$ ).

*Conclusion* : le GCS, le remplissage vasculaire et l'utilisation d'amines sont des facteurs associés à une hypofibrinogénémie dès l'arrivée hospitalière chez le patient traumatisé grave. Il n'a pas pu être montré de différence significative pour le délai « accident-hôpital ». Par conséquent, les prochaines études devraient considérer ces variables lors de l'élaboration de modèles pour la prédiction d'un L-FIB.

## REMERCIEMENTS

### **Aux membres du Jury pour l'honneur qu'ils me font de juger ce travail,**

**Madame la Professeure Carpentier Françoise**, qui me fait l'honneur de présider ce Jury. Vous m'avez fait confiance en me permettant d'accéder aux DESC de médecine d'urgence. Aujourd'hui, vous jugez ce travail qui signe la fin de mes études. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Briot Raphaël**, qui me fait l'honneur de juger ce travail. En tant que médecin Anesthésiste Réanimateur et du SAMU/SMUR, je ne pouvais espérer meilleur juge de mon travail.

**Monsieur le Docteur Marlu Raphaël**, dont la présence dans ce jury est un honneur. Vous avez accepté de juger ce travail sans me connaître, recevez toute ma reconnaissance et mon respect.

**Monsieur le Docteur Levrat Albrice**, directeur de thèse, qui m'a encadré pour ce travail. Ce fut un grand et réel plaisir d'apprendre en stage à tes côtés, ton calme et ton intégrité resteront un exemple pour moi. Merci de m'avoir accordé ta confiance, merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité malgré ton emploi du temps chargé. Je suis fier d'être allée au bout de cette thèse avec toi !

### **Aux participants à ce travail,**

Au **Docteur Ageron, Dr Belle et toute l'équipe du TRENAU** pour leurs conseils avisés, et leur disponibilité.

A **Claire Morvan** pour sa disponibilité, son aide précieuse dans la réalisation des statistiques de ce travail et sa relecture.

**A mes aîné(e)s et ceux qui m'ont patiemment enseigné leur savoir et m'ont permis de me construire en tant que médecin. J'espère me montrer digne de vos apprentissages.**

**Aux Dr C. Moncenis**, pour tes encouragements et ce premier stéthoscope qui ne m'a pas quitté depuis ma première année !

**Aux Dr S. Payraud, Dr S. Miguet, Dr R. ScandiuZZi ainsi que toute l'équipe du service de Gériatrie du Centre Hospitalier des hôpitaux du pays du mont blanc**, pour votre patience et votre implication dans ce début d'internat. Votre dévouement ainsi que votre gentillesse resteront marqué dans ma mémoire.

**Aux médecins et à toute l'équipe des urgences de Sallanches, Chambéry, Grenoble, ainsi que du SAMU/SMUR 38** pour m'avoir transmis le gout et la passion du métier. Je suis heureuse de rejoindre vos rangs dès le mois prochain.

**Aux médecins généralistes, Dr E. Gonzales**, pour ton écoute et tes conseils, **Dr G. Virgone-Rebaud, Dr E. Gozlan, Dr I. Glorieux, à la grande équipe de SOS médecins Grenoble, plus particulièrement au Dr S. Rey, Dr C. Picot, Dr R. Langlois** pour l'accueil chaleureux que vous avez su me réserver, pour les patients que vous avez acceptés de me confier et pour votre constante disponibilité.

**A l'équipe du service de réanimation du CH d'Annecy Genevois, Dr M. Sirodot, Dr PA. Charretier, Dr D. Dorez, Dr M. Muller, Dr S. Gay, Dr D. Bougon, Dr R. Chouquer, Dr E. Escudier, Dr S. Hautefeuille, Dr C. Mourey, et Dr J. Steyer** pour cet inoubliable semestre, haut en couleurs et très riche d'apprentissage.

**Aux pédiatres, Dr Provoost, Dr Barbier**, pour avoir été les premiers à me faire confiance en tant que médecin et m'ouvrir les portes des responsabilités.

**A mes amis**, fidèles, avec qui la vie est si belle et sans qui ce parcours n'aurait pas été le même :

**A Jason** pour tes poches trouées qui ravissent les voleurs, **Félix**, pour ton écoute et tes conseils lors des moments de doute, **Robin**, on planchait sur les mêmes tables en P1 déjà (!), **Martin**, parce que tes épaules sont si douces et qu'il y aura un 9 février chaque année pour se retrouver, **Raph**, pour avoir réussi à trouer toute ma garde-robe, d'un seul coup, **Hajo**, pour ton sens de la logistique lors de nos expéditions musicales, **PA**, pour ton flow qui rythme nos soirées, et parce qu'on oublie toujours les meilleurs ☺, **Johanna**, pour apporter un peu de féminité pendant nos vacances, **Anna, Sarah, Ivonne**, pour cette année de concours que vous avez su rendre la moins difficile possible et pour cette amitié qui dure, **Hugues et Audrey**, pour aimer autant la vie, « c'est pas grave, bienvenue » !



**Aux Sallanch'Hard, Adeline, Rosine, Iris, Laura, Julia, Lucie, Jérôme, Jérémy**, pour ces premières traces d'apprentissage sur les pentes enneigées, pour tous ces moments de rires thérapeutiques au coin de la cheminée, pour notre premier poulailler, pour ces cafés gourmands, pour ce premier WEI, ces vacances et soirées endiablées. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres !

**Laure A., Clément, Hubert, Aymeric, Thomas, Clémence**, pour ces soirées « post-bac » qui ont durées 5 ans, ces soirées déguisées aux thèmes tous aussi insolites, ces retrouvailles toujours riches en houblon !

**Aux escrimeurs**, ma deuxième famille, vous n'êtes pas pour rien dans ce parcours.

**Franck, Sébastien et Thomas**, vous m'avez offert ma plus belle passion, la passion du sport. J'ai appris qu'il pouvait fédérer, réunir, peu importe l'origine, la couleur, les convictions religieuses ou politiques. J'ai appris la tolérance, l'esprit d'équipe, la rigueur et le dépassement de soi. Finalement, tellement de point commun avec la vie dans un service d'urgence ! Toutes ces heures de minibus n'ont pas été vaines, je suis devenue incollable sur la géographie fluviale franco-allemande, ou encore sur les repères chronologiques historiques (!). Votre bienveillance, votre humour, et votre vision du monde ajouté à votre fidélité sont de si bons réconforts dans les moments délicats. Ne changez rien !

**Alex**, notre deuxième maman, toujours présente, que ce soit avec des mots doux ou des gouttes de Rescue pour prendre soin de nous !

**Camille, Chloé, Laure, July, Tiphaine, Sophie, Lukas, Tom-loup, Xavier, Arthur**, toujours là, depuis 20ans! déjà ☺! Pour ces heures passées sur les pistes et en dehors, pour toutes ces émotions, ces joies et ces chagrins partagés ! A la petite Elena, bientôt parmi nous ! Agashi, agetekle !

**A tous mes colocs** pour toutes ces visions du mondes partagées, **Antoine, Vivien, Amélie, Sylvain, Daniel** pour ces découvertes culinaires et ces nombreuses tablées inoubliables, **Gaspard** pour ces heures d'écoute radiophonique et cette passion commune secrète, **Johan, Marie, Romain, Alex** pour continuer de faire vivre ce 6<sup>ème</sup> ciel, bientôt transformé en jungle !

**A mes co-internes, Xavier, Romain, Jennifer, Louis-Marie**, merci pour ce compagnonnage, ces fous-rires, au final, on ira tous bien se faire cuire le ..., merci ! **Stéphanie, Anaëlle, Quentin**, vous avez rendu l'été 2016 si joyeux alors qu'il devait être si studieux, **aux autres co-internes du DESC**, et futurs collègues, **Vivien, Baptistin, Line, Paul, David, Amaury, Tiffany, et tous les autres**, que de belles rencontres, j'ai hâte de rejoindre l'équipe !

**A ma belle-famille, Hervé, Claire, Pierre, Sarah, Jean, Katharina, Arnaud et Sophie,** pour leur accueil chaleureux, leur soutien et leur présence aujourd'hui.

**A toute ma famille,**

**A mon grand-père, Raymond,** c'est avec toi que j'ai disséqué mes premières souris, clouées sur une souche d'arbre, une lame de rasoir à la main. C'est encore toi qui a rempli ma boîte aux lettres Meylanaise de scorpions, salamandres et autres animaux que tu as patiemment chassés et embaumés à Cognac. Le facteur te remercie encore. Merci pour toutes ces histoires que tu m'as contées, tous ces sentiers parcourus, ces tours à l'avant de la moto, « plus vite ! », ces regards malicieux, cette fierté que je lis chaque fois dans tes yeux et qui me pousse à aller de l'avant, je n'oublierais jamais.

**A ma grand-mère, Françoise,** pour tes baisers qui nous manquent depuis déjà trop longtemps.

**A Mihaiela,** pour ta présence de tous les jours, tes petits plats et autres attentions. Merci de prendre si bien soin de ceux qui nous sont le plus chers.

**A Anne et Gilles,** ma tante et oncle chéri, que je remercie de tout mon cœur, pour votre présence aujourd'hui et depuis 27 ans, pour votre générosité à toute épreuve.

**A mon frère, Pierre,** pour notre complicité, le bonheur des moments partagés, tes délicates attentions, sans oublier ton soutien technique à toute heure du jour et de la nuit !

**A mes parents, ma mère Sylvie de Robert et mon père Gilles Margirier.** Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien infailible dans tous mes projets entrepris depuis petite. Témoins et guide de tous mes premiers pas, vous avez su m'accompagner dans chacune de ces étapes avec bienveillance, amour et patience. Votre ouverture d'esprit m'a permis de découvrir tant de choses, d'avoir tant de passions, quelle chance !

Vous êtes la meilleure famille dont on puisse rêver. Je vous aime !

**A Benoît,** pour tout, évidemment...

TRAUMATISÉS SÉVÈRES :  
ÉVALUATION DES FACTEURS PRÉHOSPITALIERS  
PRÉDICTIONNELS D'UNE HYPOFIBRINOGENÉMIE À L'ADMISSION

MARGIRIER Juliette

Sous la direction du Dr LEVRAT Albrice

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

**MeSH:** *Traumatisme, hémorragie, fibrinogène, coagulopathie, préhospitalier*  
*Trauma, hemorrhage, fibrinogen, coagulopathy, prehospital*

# SOMMAIRE

<b>ABBREVIATIONS UTILISÉES .....</b>	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCTION : .....</b>	<b>12</b>
<b>II. CONTEXTE SCIENTIFIQUE : .....</b>	<b>13</b>
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	13
B. ORGANISATION DU SECOURS PREHOSPITALIER.....	13
C. COAGULOPATHIE POST-TRAUMATIQUE .....	13
D. FIBRINOGENE .....	14
E. HYPOFIBRINOGENEMIE .....	15
1. <i>Diagnostic</i> .....	15
2. <i>Traitement</i> .....	16
<b>III. OBJECTIFS .....</b>	<b>17</b>
<b>IV. MATERIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>17</b>
A. SELECTION DES PATIENTS.....	17
B. BASE DE DONNEES DU TRENAU .....	18
C. COLLECTION DES DONNEES .....	19
D. ANALYSES STATISTIQUES .....	19
<b>V. RÉSULTATS .....</b>	<b>20</b>
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	20
B. ANALYSE DE REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE .....	22
C. SCORE DE PREDICTION .....	22
<b>VI. DISCUSSION .....</b>	<b>24</b>
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>26</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>31</b>
<b>ANNEXE 1 : CRITERES D'ADMISSION DU TRENAU.....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION D'INSCRIPTION AU REGISTRE TRENAU .....</b>	<b>33</b>
<b>ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE .....</b>	<b>34</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>36</b>

## ABBREVIATIONS UTILISÉES

---

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
CF	Concentré de fibrinogène
CGR	Culots de globules rouges
FC	Fréquence Cardiaque
FIB	Fibrinogène
GCS	Glasgow coma scale
INR	International Normalized Ratio
ISS	Injury severity score
L-FIB	Low fibrinogen ou fibrinogène $\leq 2$ g/l
MCF	Fermeté maximum du caillot
N-FIB	Normal fibrinogen ou fibrinogène $> 2$ g/l
PAI	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAS	Pression artérielle systolique
RENAU	Réseau Nord Alpin des Urgences
SMUR	Structure mobile d'urgence et de réanimation
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
TCA	Temps de céphaline activé
TIC	Coagulopathie induite par le traumatisme
TP	Temps de prothrombine
TRENAU	Réseau de Traumatologie Nord Alpin des Urgences
TT	Température tympanique

## I. INTRODUCTION :

L'hémorragie représente la deuxième cause de mortalité précoce chez les patients traumatisés et contribue au décès pendant la période préhospitalière dans 33 à 56 % des cas. C'est aussi la principale cause de décès potentiellement évitable chez les patients traumatisés (1). La coagulopathie induite par le traumatisme (TIC) survient très précocement, immédiatement après le traumatisme. Elle fait suite au traumatisme tissulaire direct et à l'hypo-perfusion engendrée par le choc. Elle est ensuite aggravée par une coagulopathie dite exogène, en partie due à l'environnement et au traitement médical : perte et consommation des facteurs de coagulation, dilution due au remplissage intraveineux, dysfonctionnement de la cascade de la coagulation due à l'hypothermie et à l'acidose (2,3). Environ un quart des patients traumatisés présente déjà des signes de coagulopathie dès l'admission à l'hôpital, synonyme de surmortalité, 4 à 5 fois supérieure (4,5). Parmi tous les facteurs de coagulation, le fibrinogène (FIB) est le premier à diminuer et atteindre un taux plasmatique critique (6,7). Or l'hypofibrinogénémie s'est révélée être un facteur de risque indépendant important de transfusion massive et de mortalité précoce (8–12). Logiquement, le FIB est reconnu comme étant une cible thérapeutique importante dans la prise en charge des hémorragies (13). Le seuil thérapeutique de FIB n'est pas clairement défini (9,11,14,15). Les dernières recommandations européennes proposent l'administration de FIB si un saignement significatif est associé à un FIB inférieur à 1,5-2 g/l ou en présence de signes thromboélastométriques de déficit fonctionnel de fibrinogène (16). Cependant, le dosage plasmatique n'est pas faisable en période préhospitalière, raison pour laquelle la substitution du fibrinogène est systématiquement retardée après l'admission hospitalière. Pourtant, bien qu'encore non étudié en période préhospitalière, le concentré de fibrinogène semble par ses propriétés le plus à même d'être utilisé dans ces conditions (17,18). Dans cette étude multicentrique et rétrospective, nous avons cherché à évaluer si le temps écoulé depuis l'accident jusqu'à l'admission aux urgences pouvait être utilisé pour prédire un faible taux de FIB chez les patients traumatisés graves. Nous avons également déterminé les variables cliniques facilement utilisables en période préhospitalière permettant de prédire une hypofibrinogénémie à l'admission hospitalière. Cette étude pourrait permettre d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de l'administration de FIB pendant la période de médicalisation préhospitalière afin de corriger au plus vite l'hypofibrinogénémie en lien avec la coagulopathie post-traumatique.

## II. CONTEXTE SCIENTIFIQUE :

### A. Données épidémiologiques

Les patients traumatisés sévères représentent 5,8 millions de décès par an dans le monde, et ce chiffre ne cesse de croître avec une prévision à plus de 8 millions de décès en 2020. En France, les décès par cause traumatique représentent la première cause de mortalité chez les 15-35 ans (19). Au niveau de l'arc nord-alpin français, le nombre de patients traumatisés grave augmente chaque année un peu plus : 1297 en 2014 contre 1220 patient en 2009 avec un âge moyen autour de 35 ans. Les causes de ces accidents sont les mêmes qu'au niveau européen, à savoir les accidents routiers (46%), juste devant les chutes (43%). La particularité régionale est la fréquence des accidents de montagne, environ 25% (20).

### B. Organisation du secours préhospitalier

En France, les patients traumatisés graves sont pris en charge par le SMUR (Structure Mobile d'Urgence et Réanimation) doté d'une équipe médicale avec un médecin et un infirmier à la différence de beaucoup d'autres pays, notamment anglo-saxons, uniquement composé de secouristes dit « paramedics ». D'après les données du réseau de traumatologie de l'arc alpin, le temps préhospitalier, depuis l'appel jusqu'à l'arrivée au centre hospitalier, est stable depuis 2009 - en moyenne de 90 minutes - alors que le SMUR passe en moyenne 55 minutes avec le patient (20). Ce temps incompressible est mis à profit par l'équipe médicale pour réaliser des gestes médicaux sans retarder le secours.

### C. Coagulopathie post-traumatique

L'hémorragie représente la deuxième cause de décès précoce chez les patients traumatisés (après le traumatisme crânien) et représente une cause non négligeable de décès pendant la période préhospitalière (33 à 56% des cas). C'est également la principale cause de décès potentiellement évitable chez les patients traumatisés (1). Le pronostic de ces patients est grandement lié à la présence d'une coagulopathie spécifique : la coagulopathie post-traumatique ou TIC (Trauma-Induced Coagulopathy). Elle débute très précocement, sur le lieu de l'accident et est présente à l'arrivée à l'hôpital dans un quart des cas (4,21). C'est un facteur indépendant majeur de recours à la transfusion, d'hospitalisation en réanimation et il multiplie par quatre la mortalité précoce (5,22).

Les travaux scientifiques de ces dernières décennies ont permis de mettre en évidence la physiopathologie de cette coagulopathie spécifique associée au saignement. Cette cascade est mise en route immédiatement après le traumatisme. Le traumatisme tissulaire direct ainsi que le choc et l'hypoperfusion résultante sont les deux mécanismes synergiques à l'origine de son activation. Il existe d'une part, une anticoagulation systémique générée par la voie de l'activation de la protéine C et d'autre part un état hyperfibrinolytique (2,3). Le complexe trombomoduline-thrombine généré par la lésion de l'endothélium active la voie de la protéine C. Elle accélère l'inactivation de la coagulation (via les FVa et FVIIIa), et consomme également l'antagoniste majeur de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI). Le plasminogène est alors transformé en plasmine qui va dégrader la fibrine, créant un état fibrinolytique et affaiblissant le caillot (7).

Rapidement, le développement d'une coagulopathie mieux connue, dite exogène, se surajoute et aggrave l'hémorragie. Cette dernière est multifactorielle, générée par la perte et la consommation des facteurs de la coagulation et accentuée par l'hémodilution due aux fluides de remplissage vasculaire. Associée à l'hypothermie qui retarde la synthèse du fibrinogène (23) et l'acidose métabolique qui augmente sa dégradation (24,25), il se forme une triade synergique, plus communément appelée triade létale.

#### D. Fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble fibrillaire endogène synthétisée par le foie entrant en compte dans la dernière étape de la cascade de coagulation. Dans les traumatismes hémorragiques, le fibrinogène joue un rôle clé dans la formation et la constitution du caillot. Sous l'action de la thrombine, il se transforme en fibrine insoluble permettant la formation du caillot dans le sang. La polymérisation des monomères de fibrine, renforcée par le facteur XIII activé assure ensuite sa fermeté (26). Dans un environnement pauvre en fibrinogène et thrombine, celle-ci se fait moins bien, ce qui diminue la force du caillot, et le rend plus sensible à la fibrinolyse. Le fibrinogène est également essentiel dans l'agrégation et l'activation plaquettaire via les récepteurs des glycoprotéines IIb/IIIa. La cinétique des différents facteurs de la coagulation dans la phase post-traumatique immédiate est hétérogène. Le fibrinogène plasmatique est le premier facteur à atteindre un niveau critique (6,7). Parmi les traumatisés sévères, 14 % à 26 % présentent une hypo fibrinogénémie dès leur admission au déchocage. Enfin, le



déficit acquis en fibrinogène lors d'un traumatisme est fortement associé à un risque de transfusion massive et de mortalité (précoce et à 28 jours) (11,27).

## E. Hypofibrinogénémie

### 1. Diagnostic

Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer les concentrations plasmatiques de fibrinogène, mais les résultats peuvent varier en fonction du type de méthode et de l'utilisation de solutés colloïdes (28). Le test de laboratoire le plus couramment utilisé repose sur l'évaluation chronométrique du fibrinogène selon la méthode de Clauss. En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation du plasma préalablement dilué est proportionnel à la quantité de fibrinogène plasmatique. La concentration sanguine du fibrinogène chez une personne saine est de 2 à 4 g/l. La principale limite d'utilisation de ces tests est le délai nécessaire pour rendre les résultats (jusqu'à 60 minutes) et qui ne rend alors plus compte de la situation évolutive et dynamique. Comme alternative, les tests de viscoélasticité comme la thromboélastométrie (ROTEM<sup>®</sup>) fournissent des informations rapides, en moins de dix minutes. Le ROTEM<sup>®</sup> est un système d'hémostase basé sur la thromboélastographie (TEG) rotative, forme moderne de la TEG classique mise au point en 1948 par Hartert (29). A partir d'un échantillon de sang total, ce système renseigne sur la dynamique de formation d'un caillot, sa stabilisation et sa dissolution. Un des tests spécifiques, le fibTEM permet quant à lui d'évaluer la cinétique du caillot en présence d'un inhibiteur irréversible des plaquettes : la Cytochalasine-D. En éliminant la contribution des plaquettes au processus de formation du caillot, l'analyse fibTEM est principalement influencée par le taux de fibrinogène, de F. XIII sanguin et par la polymérisation de la fibrine. Il permet ainsi de détecter une hypofibrinogénémie ou des troubles de polymérisation de la fibrine. On peut utiliser les résultats d'amplitude de la coagulation dès 5 minutes après la formation du caillot (A5) afin d'optimiser rapidement le traitement de la coagulopathie (13). Le MCF (fermeté maximale du caillot) représente la plus grande amplitude du caillot et reflète la fermeté maximale du caillot. Un MCF de 7 mm est associé à un taux de fibrinogène d'environ 1,5 à 2,0 g/l (10). Il existe une bonne corrélation entre la mesure de l'amplitude du caillot (FIBTEM) et la fibrinogénémie réalisée avec les tests standards de laboratoire (30). En pratique, les dernières recommandations européennes recommandent l'utilisation des tests de laboratoire standard (grade 1A) et/ou les tests de viscoélasticité (grade 1C) (16).

Plusieurs scores prédictifs de transfusion massive ou de coagulopathie chez les patients traumatisés ont été développés. Ils nécessitent des données cliniques mais également biologiques ou échographiques ce qui retarde leur utilisation. Parmi les plus connus, on retrouve le TASH score (31), le score ABC, ou plus récemment le score TICCS qui ne compte que des paramètres cliniques (gravité du traumatisme, PAS < 90 mmHg, extension des lésions), et permet ainsi l'identification de ces patients à risque dès la période préhospitalière. Ils nécessitent cependant encore une validation sur de plus larges cohortes prospectives (32). L'applicabilité de ces scores en médecine préhospitalière reste cliniquement difficile et ils ne sont pas réalisés de manière courante en France. Aucun n'a été validé ou n'est suffisant pour pouvoir débiter le traitement de la coagulopathie en période préhospitalière.

## 2. Traitement

La coagulopathie est l'un des facteurs pronostics majeurs des hémorragies sévères et son traitement doit être entrepris le plus rapidement possible. Les recommandations internationales sur le fibrinogène lors de la coagulopathie traumatique préconisent l'administration de cryoprécipité (en Amérique du nord) ou de concentré de fibrinogène (CF) en cas de taux de fibrinogène inférieur à 1,5-2,0 g/l. le seuil n'étant pas strictement défini dans la littérature (9,11,15). S'il n'existe pas d'essais cliniques robustes démontrant un avantage sur le plan de la survie de l'utilisation du CF par rapport au cryoprécipité chez les patients traumatisés sévères, il existe un certain nombre d'avantages théoriques à son utilisation. On peut citer l'absence de contrainte de compatibilité ABO, l'inactivation virale, la réduction du volume nécessaire à administrer, une concentration standard par flacon (1,5 g par flacon contre environ 0,25 g par poche pour le cryoprecipité). De plus, le stockage à température ambiante ainsi que sa facilité de reconstitution et d'administration le rendent potentiellement utilisable dans le milieu préhospitalier. Enfin, le profil de sécurité d'utilisation du CF ne semble pas montrer d'évènements indésirables (33,34), notamment thromboembolique, comme le montre une récente étude de pharmaco-vigilance réalisée sur une période de 27 ans (plus de 650 000 doses standard de 4 g de fibrinogène administrées) (35). A l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'administration de CF en milieu préhospitalier et nous attendons les résultats de la première étude prospective et randomisée de ce type, l'étude FLinTC (36).

### **III. OBJECTIFS**

Partant de ces constatations, l'objectif de cette étude est d'étudier les facteurs accessibles en période préhospitalière, notamment le délai depuis l'accident jusqu'à l'hôpital, prédictifs d'une hypofibrinogénémie à l'admission. Ces variables vont ensuite servir à la réalisation d'un score permettant d'identifier les patients les plus à même de bénéficier de l'administration de fibrinogène pendant la médicalisation préhospitalière.

### **IV. MATERIEL ET MÉTHODE**

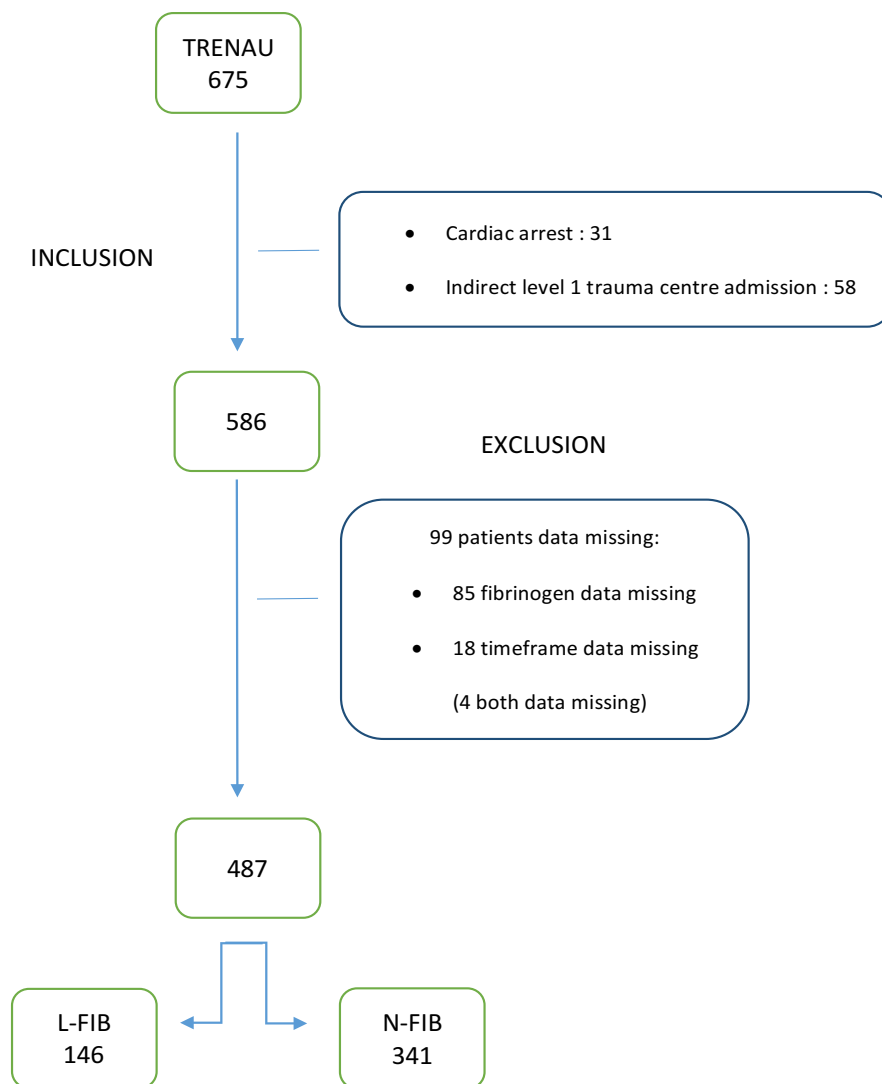
#### **A. Sélection des patients**

Nous avons analysé rétrospectivement à partir du registre du Réseau de Traumatologie Nord Alpin des Urgences (TRENAU), tous les patients de plus de 15 ans victimes d'un traumatisme sévère avec un score ISS supérieur à 15, pendant 3 ans de janvier 2012 à décembre 2014. Les patients étaient inclus s'ils avaient été admis directement au déchocage d'un centre de traumatologie de niveau 1 et s'ils n'étaient pas victimes d'arrêt cardio-respiratoire (ACR) pendant leur prise en charge préhospitalière.

Les patients étaient exclus de l'étude si l'heure de l'accident n'était pas connue ou si la valeur du fibrinogène à l'arrivée au déchocage n'était pas connue. Au total, 487 patients ont été inclus dans l'étude.

Enfin, nous avons divisés les patients en deux groupes : ceux avec un taux de fibrinogène abaissé  $\leq 2$  g/l (L-FIB) et ceux avec un taux  $> 2$  g/l (N-FIB) (Figure 1.)

**Fig 1. Diagramme de flux**



## B. Base de données du TRENAU

Le Trauma system du Réseau Nord Alpin des Urgences (TRENAU) représente le seul « Trauma System » de France. Créé en 2008, il répertorie, trie et oriente les patients traumatisés graves depuis le lieu de l'accident vers le « Trauma centre » du réseau en capacité de le prendre en charge de manière idéale (37). Il comprend deux centres hospitaliers dit de niveau 1 (Grenoble et Annecy) permettant l'accueil des patients traumatisés sévères. Le TRENALU collecte de façon prospective des données préhospitalières et hospitalières sur un registre continu. Il est enregistré auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé 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 le 26/09/2013. Via le CECIC il a donc aussi été déclaré auprès de la Commission nationale informatique et liberté (autorisation DR-2015-662). La recherche est 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 1<sup>er</sup> mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Cf. version intégrale <http://www.wma.net>).

### C. Collection des données

Le triage préhospitalier des victimes a été conduit par des praticiens hospitaliers selon les recommandations régionales du TRENAU (grade A, B, ou C). A l'admission au déchocage, les bilans biologiques sanguins ont été prélevés immédiatement selon la procédure régionale. Les données ont été recueillies en utilisant la base de données du registre du TRENAU et grâce au dossier médical préhospitalier et hospitalier (ORBIS AGFA HEALTHCARE®, CRISTAL-NET®). Les variables retenues étaient pour la prise en charge préhospitalière : le délai entre l'accident et l'admission au déchocage, le grade préhospitalier A, B, C du traumatisé, le score de Glasgow (GCS), la pression artérielle systolique (PAS ; mmHg), la fréquence cardiaque (FC ; bpm), la température corporelle tympanique (TT ; °C), le remplissage vasculaire (RV ;  $<$  ou  $\geq$  11), la transfusion, l'utilisation d'amines. A l'admission au déchocage, les données biologiques plasmatiques suivantes ont été collectées : fibrinogène, taux de ProThrombine (TP ; %), International Normalized Ratio (INR), ratio de Temps de Céphaline Activée (TCA), thrombocytes (Pl), pH artériel, lactates, ainsi que les données cliniques : transfusion, et si oui, le nombre de culots de globules rouges (CGR) transfusé dans les vingt-quatre premières heures, Au décours de la prise en charge, ont également été collecté l'ISS, la durée de séjour hospitalière et la mortalité. Les critères permettant l'élaboration des grades préhospitaliers au sein du RENAU ayant changés au cours du mois de mars 2014, les patients ont été « regradés » avec les nouveaux critères à partir des données préhospitalières enregistrées.

### D. Analyses statistiques

L'analyse statistique comprend une partie descriptive de la population étudiée. Toutes les variables sont décrites à partir de leur fréquence absolue et relative (nombre, %) ou de leurs caractéristiques de distribution (médiane et écart interquartile). Les comparaisons intergroupes ont été faites en utilisant le

test U de Wilcoxon - Mann-Whitney pour les variables continues et le test du chi<sup>2</sup> pour les variables catégorielles. Une régression logistique multiple a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à un L-FIB. Nous avons évalué le délai « accident-hôpital », le GCS, la FC, la PAS, l'utilisation d'amines, le remplissage vasculaire et la transfusion comme prédicteurs d'un L-FIB. Ces variables ont été sélectionnées non pas pour leur significativité statistique en analyse univariée mais pour leur pertinence clinique. En effet, elles peuvent être évaluées facilement et rapidement en période hospitalière et certaines ont précédemment été utilisées dans certains scores prédictifs de coagulopathie. A partir des résultats de cette régression, nous avons établi un score clinique de prédiction d'un taux de fibrinogène  $\leq 2$  g/l. Nous avons testé ce score sur des courbes ROC pour évaluer le seuil prédictif d'une hypofibrinogénémie. Le logiciel statistique "R" (version 3.2.2, R Core Team, 2017) a permis l'analyse des données. Les données statistiques étaient considérées significatives pour  $p < 0,05$ .

## V. RÉSULTATS

### A. Caractéristiques de la population

Sur un total de 586 patients, 103 (17,6 %) valeurs étaient manquantes, 85 pour le fibrinogène et 18 pour le délai « accident-déchocage ». Nous avons analysé 146 patients pour le groupe L-FIB et 341 pour le groupe N-FIB  $> 2$ . Les caractéristiques des patients et les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Les patients du groupe L-FIB étaient significativement plus jeunes, avaient plus souvent un grade AIS tête  $\geq 3$ , et étaient plus souvent des grades A que le groupe N-FIB. Sur le plan biologique, ils avaient un TP diminué, un INR augmenté, une thrombopénie plus marquée, des lactates plus élevés ainsi qu'un pH plus acide. Egalement, les patients du groupe L-FIB étaient plus transfusés, avaient une durée de séjour plus longue, un ISS plus élevé et une plus grande mortalité. Au contraire, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes selon le sexe, le nombre de traumatismes pénétrants ou le nombre de CGR transfusés dans les premières vingt-quatre heures.

**Table 1. Patient demographics and clinical characteristics**

Variables	L-FIB (n = 146)	N-FIB (n = 341)	p-value
Age	37.5 [23 - 51.75]	48 [30 - 60]	< 0.01
Sex (Male) (%)	112 (76.71)	268 (78.59)	0.73
Prehospital grade (%)	A : 109 (75.17) B : 19 (13.10) C : 17 (11.72) (n = 145)	A : 135 (42.45) B : 77 (24.21) C : 106 (33.33) (n = 318)	< 0.01
ISS	29 [24 - 34]	24 [18 - 29]	< 0.01
AIS head and neck $\geq$ 3 (%)	91 (62.33)	163 (47.8)	< 0.01
Penetrating trauma	6 (4.11) (n=140)	17 (4.99) (n=324)	0.85
TT(°)	35.5 [35 - 36.48] (n = 86)	36.0 [35.6 - 37] (n = 170)	< 0.01
INR	1.38 [1.22 - 1.67] (n = 144)	1.11 [1.05 - 1.2] (n = 339)	< 0.01
Platelet	191 [154 - 236] (n = 144)	227 [189 - 268] (n = 338)	< 0.01
Lactate	2.8 [1.83 - 3.95] (n = 114)	1.9 [1.3 - 2.7] (n = 184)	< 0.01
Arterial pH	7.29 [7.2 - 7.36] (n = 115)	7.35 [7.31 - 7.4] (n = 190)	< 0.01
Hospital transfusion	50 (25.51) (n=146)	30 (8.8) (n=341)	< 0.01
RBC in the first 24h	4 [2 - 5]	3 [2 - 5]	0.86
hospital's length of stay	18 [8.75 - 30] (n = 144)	13 [8 - 22.75] (n = 334)	0.01
Mortality (%)	27 (18.49)	26 (7.62)	< 0.01

L-FIB : fibrinogen  $\leq$  2 g/l ; N-FIB : fibrinogen > 2 g/l ; ISS : Injury Severity Score ; AIS : Abbreviated injury score ; TT : Tympanic temperature ; INR : International Normalized Ratio ; RBC: Red blood cells in the first 24h ; Data are shown as median (1st to 3rd quartile) or%(n)

## B. Analyse de régression logistique multivariée

Un GCS  $\leq 8$ , un remplissage vasculaire  $> 1$  l ou bien l'utilisation d'amines étaient fortement associés à un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/l (respectivement, Odds Ratio (OR) 2,363, Intervalle de confiance à 95% (IC) 1,19-4,64 ; OR 2,79, IC 1,49-5,20 ; OR 2,48, IC 1,12-5,53). Le délai « accident-hôpital », la PAS, la FC et la transfusion préhospitalière ne présentaient pas de différence statistiquement significative. (Tableau 2)

**Table 2.** Results of multiple logistic regression analysis for predicting L-FIB.

Variables	L-FIB	N-FIB	p value	OR	CI
GCS $\leq 8$	14 [6 - 15] (n = 143)	15 [13 - 15] (n = 338)	< 0.05	2.36	1.19-4.64
SBP	120 [97 - 130](n = 135)	124 [108 - 140](n = 316)	0.84		
HR	90 [80 - 115] (n = 134)	84 [72-98] (n=324)	0.08		
Prehospital fluid resuscitation	72 (50.7) (n = 142)	65 (20.19) (n = 322)	< 0.01	2.79	1.49-5.20
Amines	33 (22.6)	25 (7.51) (n = 333)	< 0.01	2.48	1.12-5.53
Prehospital Transfusion	6 (4,10) (n=146)	4 (1,19) (n=335)	0.32		
Time from injury to hospital	96 [73 - 124.8]	90 [67 - 113]	0.83		
Grade A	98 [73 - 125]	91 [68,5 - 115]			
Grade B	95 [73 - 124.8]	75 [61 - 103]			
Grade C	84 [76 - 115]	92,5 [72 - 116]			

*L-FIB : low fibrinogen  $\leq 2$  g/l, N-FIB : normal fibrinogen  $> 2$  g/l, OR: odds ratio, CI: Confidence interval,, GCS: Glasgow Coma Scale, SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate. Dependent variables were SBP, HR, prehospital transfusion and time from injury to hospital.*

## C. Score de prédiction

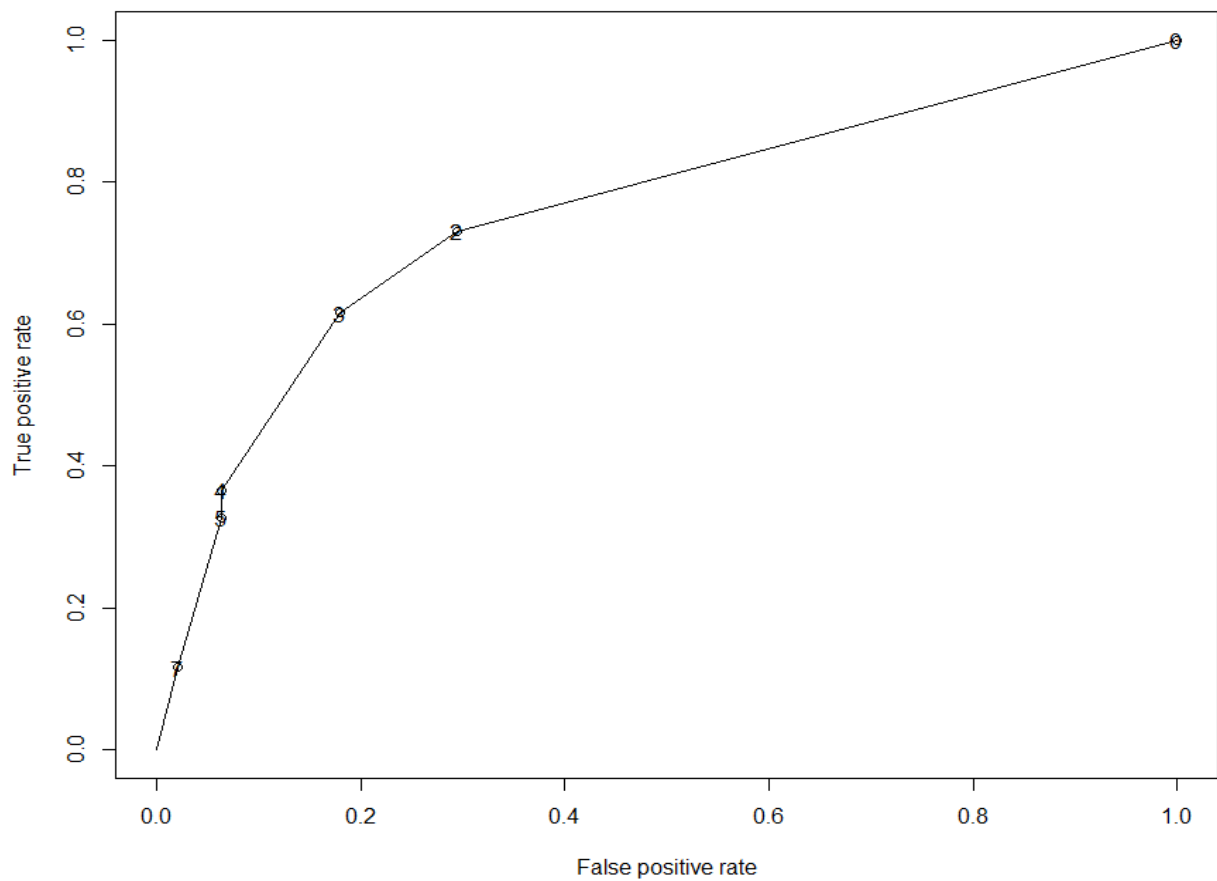
Après avoir enlevé les données manquantes des variables significatives de la régression logistique, soit au total 420 patients restant, le score a été réalisé sur les deux tiers du jeu de données (273 patients), puis testé sur le tiers restant (147 patients). Basé sur les Odds ratio précédents, le score se décompose ainsi : 2 points ont été attribués si le score de Glasgow était  $\leq 8$ , 3 points en cas de remplissage  $> 1$  l, 2 points en cas d'utilisation d'amines (Tableau 2). Il y a donc 6 possibilités de résultat : 0, 2, 3, 4, 5, 7. Comme le montrent le tableau 3 et la figure 2, le seuil 2 est le plus sensible. Ainsi, les patients ayant un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/l lors de l'admission hospitalière, ont une probabilité de plus de 73 % d'avoir un score supérieur à 2.



**Table 3.** Receiver operating characteristic curves

Seuil	Sensibilité	Spécificité
0	100	0
2	73.08	70.53
3	61.54	82.11
4	36.54	93.68
5	32.69	93.68
7	11.54	97.89

**Fig2.** Receiver operating characteristic curves for predicting low fibrinogen based on Glasgow coma scale, amine use's and prehospital fluid resuscitation.



## VI. DISCUSSION

Dès l'admission hospitalière, les patients de notre étude ayant un fibrinogène bas ont d'ores et déjà également une coagulopathie biologique significativement installée. Ces résultats vont dans le sens des principales études à ce sujet. Alors que le fibrinogène est maintenant identifié comme un acteur principal dans la coagulopathie post-traumatique, très peu d'études se sont intéressées aux déterminants d'une hypofibrinogénémie en période préhospitalière et notamment à l'impact du délai de prise en charge depuis l'accident jusqu'à l'admission hospitalière. La tendance actuelle dans le contrôle des hémorragies graves est pourtant à l'administration de plus en plus précoce de facteurs de la coagulation. La prise en charge au plus tôt de cette coagulopathie, déterminant majeur de la mortalité et du pronostic à court terme est rendue possible par les avancées pharmacologiques, qui facilitent l'administration de produits dérivés du sang, même en dehors de l'hôpital, comme avec le concentré de fibrinogène ou le plasma lyophilisé. De plus, l'organisation du secours préhospitalier français, avec une équipe médicale complète dans chaque SMUR est une véritable plus-value pour l'éventuelle administration de ces nouveaux traitements. Deux études cliniques sont actuellement en cours à ce sujet, l'une évaluant l'administration de concentré de fibrinogène (FIinTIC NCT01475344), l'autre celle de plasma lyophilisé (PREHO-PLYO : NCT02736812).

Les variables testées dans le modèle multivarié ont été choisies pour leur pertinence clinique dans l'évaluation de la gravité du patient. Egalement, car elles sont facilement identifiables et donc facilement intégrables dans la réalisation d'un score par le praticien en période préhospitalière qui ne dispose pas d'un dispositif biologique de dosage du fibrinogène. Parmi ces variables, un score de Glasgow inférieur ou égal à 8, l'utilisation d'amines ou un remplissage vasculaire de plus d'un litre en période préhospitalière sont des facteurs indépendants associés à un taux de fibrinogène inférieur ou égal à 2 g/l à l'arrivée au déchocage chez les patients traumatisés sévères. Contrairement à la PAS et à la FC prises à un temps t, le remplissage et l'utilisation d'amines sont des marqueurs dynamiques et évolutifs dans la prise en charge. Ils sont le reflet de l'instabilité hémodynamique et donc de la gravité du patient. De plus, les constantes PAS et FC peuvent être confondues par la prise de traitement au long cours par le patient (bêtabloquant, antihypertenseur). Enfin, la fibrinolyse étant un des mécanismes responsables de

l'hypofibrinogénémie chez les patients traumatisés crâniens, il n'est pas étonnant de retrouver un score de Glasgow bas comme critère statistiquement significatif, témoin de la gravité de l'état de ces patients.

Le score seuil retenu pour prédire une hypofibrinogénémie est de 2. A ce seuil, on a une sensibilité de 73% et une spécificité quasiment identique. Le calcul des valeurs prédictives du score qui découle de ces résultats n'a volontairement pas été réalisé. Notre échantillon ne semble pas en effet être exactement représentatif de l'ensemble de la population de par ses critères d'inclusion. Les patients de l'étude ont été sélectionnés a posteriori sur leur score ISS et non sur leur grade préhospitalier. Ainsi, bien que la corrélation entre les grades A, B et C du TRENAU et le score ISS ait déjà été démontrée (37), il est possible qu'un nombre limité de patients n'ait pas été inclus. De même, l'arc alpin possède une géographie spécifique (secours en montagne, zone rurale, etc) qui aurait rendu difficile l'application du score à un autre trauma système dans une zone strictement urbaine. Ainsi, ce score s'inscrit comme une ébauche d'un modèle à compléter, et valider dans une étude, au mieux, prospective, et sur une plus vaste population.

## **LIMITES**

Le taux de fibrinogène bas à l'admission hospitalière n'a pas pu être expliqué par le délai « accident-hôpital ». De même, on aurait pu penser que les patients les plus graves, du fait d'une médicalisation plus complexe sur les lieux de l'accident, auraient un délai plus long. Etonnement, le délai est stable quel que soit le grade, autour de 90 minutes, avec des espaces interquartiles quasiment identiques. Les limites de l'étude sont en partie inhérentes à sa méthodologie, à savoir un travail à partir d'un registre et donc à son caractère rétrospectif, mais aussi à la spécificité territoriale du TRENAU. Comme déjà mentionné plus haut, il couvre un territoire hétérogène. Une méthodologie plus rigoureuse, avec une sélection selon le centre d'accueil, le vecteur préhospitalier utilisé, le lieu de l'accident aurait pu permettre une analyse plus fine. En effet, les deux trauma centres sont éloignés et de géographie différente. Le centre d'Annecy est exposé à un territoire plus rural, contrairement à celui de Grenoble, plus urbain et plus exposé à des traumatismes pénétrants. Egalement, le délai détaillé selon l'heure de l'accident, l'heure de début de médicalisation, et la durée de transport aurait pu être intéressantes, mais la méthodologie rétrospective n'était pas adaptée pour cela. Par ailleurs, certaines données relatives au

délai et au fibrinogène sont manquantes (15%). Pour la même raison (53% de valeurs manquantes) la température, autre facteur de confusion, n'a pas pu être intégrée au modèle multivarié. On peut cependant observer que beaucoup de basses températures sont renseignées. Elles sont ainsi particulièrement bien renseignées dans des contextes particuliers (avalanches, exposition au froid etc.). L'étude ne prend pas non plus en compte l'interaction entre les traitements en cours, ni les antécédents des patients interagissant indirectement avec le taux de fibrinogène (antiagrégants, anticoagulants, pathologies hépatiques). Il est rare d'avoir accès à ces données lors de la prise en charge préhospitalière, d'autant plus chez les patients gravement blessés et cela nous exposait à un biais d'information important. Cependant, l'âge moyen de notre cohorte étant plutôt jeune (moins de 50 ans), ces patients représentent probablement une faible proportion de patients. Enfin, l'âge est statistiquement significatif dans notre cohorte. Comme cela a déjà été montré dans d'autres études, il semble que les patients plus jeunes soient exposés à des mécanismes lésionnels plus graves et des accidents de cinétique plus importante.

## **VII. CONCLUSION**

Il n'a pas pu être mis en évidence chez le patient traumatisé grave d'association significative entre le délai depuis l'accident jusqu'à l'arrivée à l'hôpital et le taux de fibrinogène  $\leq 2$  g/l à l'admission. Cependant, plusieurs variables cliniques, facilement identifiables en préhospitalier chez ces patients traumatisés comme un score de Glasgow  $\leq 8$ , l'utilisation d'amines ou un remplissage vasculaire de plus d'un litre étaient significativement associées à un déficit acquis en fibrinogène dès l'arrivée à l'hôpital. Un score a ainsi été proposé, permettant de mieux sélectionner ces patients et devrait être validé sur une étude prospective, de grande ampleur.

# TRAUMATISÉS SÉVÈRES : ÉVALUATION DES FACTEURS PRÉ-HOSPITALIERS PRÉDICTIFS D'UNE HYPOFIBRINOGENÉMIE À L'ADMISSION

THESE SOUTENUE PAR : MARGIRIER Juliette

## CONCLUSION

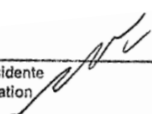
Il n'a pas pu être mis en évidence chez le patient traumatisé grave d'association significative entre le délai depuis l'accident jusqu'à l'arrivée à l'hôpital et un taux de fibrinogène  $<2\text{g/L}$  à l'admission. Cependant, plusieurs variables cliniques facilement identifiables en préhospitalier chez ces patients traumatisés, comme un score de Glasgow  $\leq 8$ , l'utilisation d'amines ou un remplissage vasculaire de plus d'un litre étaient fortement prédictives d'un déficit acquis en fibrinogène dès l'admission hospitalière. Un score a ainsi été proposé, permettant de mieux sélectionner ces patients et devrait être validé, au mieux sur une étude prospective, de grande ampleur.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

A Grenoble, le 17.03.2017

LE DOYEN

J.P. ROMANET

  
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PR. CARPENTIER F.



## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of Hemorrhage on Trauma Outcome: An Overview of Epidemiology, Clinical Presentations, and Therapeutic Considerations: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. juin 2006;60(Supplement):S3-11.
2. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. Acute Coagulopathy of Trauma: Hypoperfusion Induces Systemic Anticoagulation and Hyperfibrinolysis: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. mai 2008;64(5):1211-7.
3. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. oct 2008;65(4):748-54.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute Traumatic Coagulopathy. *J Trauma* 2003 Jun;54(6):1127-30.
5. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. juill 2003;55(1):39-44.
6. ST Hiippala, Myllyla G, Vahtera E. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with Plasma-Poor Red Cell Concentrate. *Anesth Analg*. 1995; Aug;81(2):360-5.
7. Schlimp C, Schochl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Hamostseologie*. 2014;29-39.
8. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury*. févr 2013;44(2):209-16.
9. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2014;18(2):R52.
10. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011;15(6):R265.
11. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S, Kiyomi F, Kato H, Sasaki J, et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. *Injury*. March 2017;48(3):674–79
12. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients : A five-year statewide cohort study. *Injury* [Internet]. nov 2016; DOI: 10.1016/j.injury.2016.11.021
13. Winearls J, Campbell D, Hurn C, Furyk J, Ryan G, Trout M, et al. Fibrinogen in traumatic haemorrhage: A narrative review. *Injury*. Feb 2017;48(2):230-42
14. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*. 1 août 2010;105(2):116-21.

15. Deras P, Villiet M, Manzanera J, Latry P, Schved J-F, Capdevila X, et al. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients: J Trauma Acute Care Surg. sept 2014;77(3):433-40.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016;20:100
17. Nascimento B, Callum J, Tien H, Peng H, Rizoli S, Karanicolas P, et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. Br J Anaesth. déc 2016;117(6):775-82.
18. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy: Fibrinogen: A Therapeutic Target for Bleeding. Transfusion (Paris). mai 2014;54(5):1389-405.
19. F Belanger, Ung A-B, Al. Analyse de la mortalité par traumatisme en Europe. Projet Anamort, rapport final. Institut de veille sanitaire. 2008;16p.
20. TRENAU. Rapport d'évaluation TRENAU 2009-2104 [Internet]. Disponible sur: <https://www.renau.org/>
21. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Denis MS, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: An on-scene and hospital admission study. Injury. janv 2012;43(1):26-32.
22. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T. Polytrauma of the German Trauma Society (DGU) Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury. 2007;38(3):298-304.
23. Martini WZ. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine. Metabolism. févr 2007;56(2):214-21.
24. Martini WZ. Acute changes in fibrinogen metabolism and coagulation after hemorrhage in pigs. AJP Endocrinol Metab. 14 juin 2005;289(5):E930-4.
25. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. J Trauma. mai 2005;58(5):1002-1009-1010.
26. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost. août 2005;3(8):1894-904.
27. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes: *Fibrinogen levels during trauma hemorrhage*. J Thromb Haemost. juill 2012;10(7):1342-51.
28. Sørensen B, Tang M, Larsen OH, Laursen PN, Fenger-Eriksen C, Rea CJ. The role of fibrinogen: a new paradigm in the treatment of coagulopathic bleeding. Thromb Res. janv

2011;128:S13-6.

29. Hartert H. [Not Available]. *Klin Wochenschr.* 1 oct 1948;26(37-38):577-83.
30. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* févr 2007;5(2):289-95.
31. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: Probability of Mass Transfusion as Surrogate for Life Threatening Hemorrhage after Multiple Trauma: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* juin 2006;60(6):1228-37.
32. Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(6):648.
33. Aubron C, Reade MC, Fraser JF, Cooper DJ. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients--a systematic review. *J Crit Care.* juin 2014;29(3):471.e11-17.
34. Schlimp CJ, Ponschab M, Voelckel W, Treichl B, Maegele M, Schöchl H. Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):29.
35. Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data: *Thromb Haemost.* 11 déc 2014;113(4):759-71.
36. Maegele M, Zinser M, Schlimp C, Schöchl H, Fries D. Injectable hemostatic adjuncts in trauma: Fibrinogen and the FInTIC study. *J Trauma Acute Care Surg.* juin 2015;78(6 Suppl 1):S76-82.
37. Bouzat P, Ageron F-X, Brun J, Levrat A, Berthet M, Rancurel E, et al. A regional trauma system to optimize the pre-hospital triage of trauma patients. *Crit Care Lond Engl.* 18 mars 2015;19:111.



## **ANNEXES**

## Annexe 1 : critères d'admission du TRENAU

### **Grade A:** *instable despite resuscitation*

- Systolic arterial pressure < 90 mmHg  
despite the use of vasopressors and more than 1L crystalloid fluids and/or a pre-hospital blood transfusion
- SpO2 < 90%  
despite the use of mechanical ventilation or the use of facial mask with high-flow oxygen

### **Grade B:** *stabilized after prehospital resuscitation or anatomic criteria*

- Systolic arterial pressure > 90 mmHg or SpO2 > 90% after initial resuscitation
- Isolated traumatic brain injury GCS <13 or glasgow motor response score < 5
- Suspicion of spinal cord injury
- Multiple thoracic fractures and flail chest
- Severe pelvic trauma
- Penetrating injury
- Amputation or crushed limb

### **Grade C:** *Stable with high-kinetic circumstances or medical history*

- Fall from more than 6 meters
- Ejected/Projected/Blasted victim
- Death in same passenger compartment
- Assessment of speed accident: vehicle deformation, no seat belt, no helmet
- Medical history: <5 yrs or > 65 yrs, pregnancy, coagulation disorders

## **LETTRE D'INFORMATION**

Madame, Monsieur,

Vous venez d'être victime d'un traumatisme. Les équipes hospitalières vous prenant en charge participent à un réseau de soins régional dénommé le Réseau Nord Alpin des Urgences (RENAU), soutenu par les autorités sanitaires régionales.

Ce réseau est une fédération de l'ensemble des centres hospitaliers de la région ayant pour objectif l'amélioration de la qualité de soins.

Vous venez d'être inscrit dans le **registre des traumatisés** du Réseau Nord Alpin des Urgences dénommé TRENAU. Il ne s'agit en aucun cas de recherche biomédicale. L'objectif de ce registre est de suivre la prise en charge des patients traumatisés afin d'évaluer les pratiques et de proposer des solutions adaptées aux équipes soignantes pour **améliorer la qualité des soins** qui vous sont dispensés.

Le registre est une base de données concernant l'accident dont vous avez été victime et la prise en charge médicale en rapport. Cette base de données est **anonyme**. Les informations nominatives vous concernant sont consignées uniquement dans le dossier médical. Ce registre fait l'objet d'une demande auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Vous avez la possibilité de demander la modification ou la suppression de ces données, conformément à la loi n°78-17 dite « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, article 32 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 , par simple demande écrite auprès du Réseau Nord Alpin des Urgences, à l'adresse indiqué ci-dessous.

© RENAU Réseau Nord alpin des Urgences

Centre Hospitalier de la Région d'Annecy

■ 1 av. de l'hôpital – Metz-Tessy – BP90074 ■ 74374 PRINGY Cedex ■ France

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

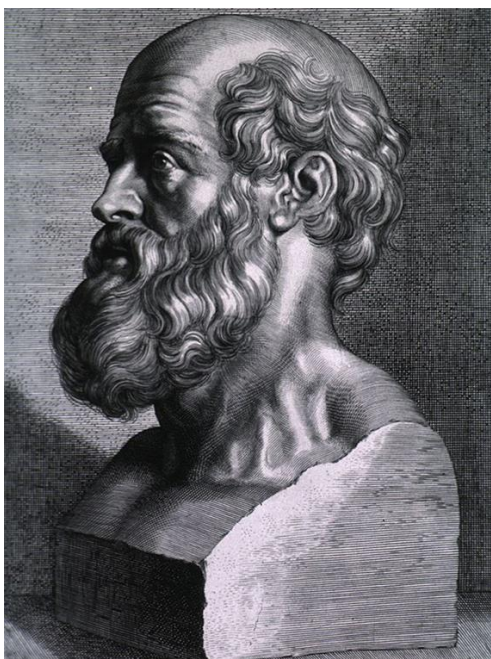
Année 2016-2017 - Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

PU-PH	ALBALADEJO	Pierre	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
PU-PH	APTEL	Florent	OPHTALMOLOGIE
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CHIRURGIE GENERALE
PU-PH	BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE
PU-PH	BARONE-ROCHETTE	Gilles	CARDIOLOGIE
PU-PH	BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PU-PH	BAYAT	Sam	PHYSIOLOGIE
PU-PH	BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
PU-PH	BERGER	François	BIOLOGIE CELLULAIRE
MCU-PH	BIDART-COUTTON	Marie	BIOLOGIE CELLULAIRE
MCU-PH	BOISSET	Sandrine	AGENTS INFECTIEUX
PU-PH	BONAZ	Bruno	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, ADDICTOLOGIE.
PU-PH	BONNETERRE	Vincent	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
PU-PH	BOREL	Anne Laure	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
PU-PH	BOSSON	Jean Luc	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
MCU-PH	BOTTARI	Serge	BIOLOGIE CELLULAIRE
PU-PH	BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTE
PU-PH	BOUILLET	Laurence	MEDECINE INTERNE
PU-PH	BOUZAT	Pierre	REANIMATION
PU-PH	BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE
MCU-PH	BRENIER-PINCHART	Marie Pierre	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PU-PH	BRICAULT	Ivan	RADIOLOGIE
PU-PH	BRICHON	Pierre Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MCU-PH	BRIOT	Raphaël	THERAPEUTIQUES ET MEDECINE D'URGENCE
MCU-PH	BROUILLET	Sophie	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET REPRODUCTION
PU-PH	CAHN	Jean Yves	HEMATOLOGIE
MCU-PH	CALLANAN-WILSON	Mary	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
PU-PH	CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUES, MEDECINE D'URGENCE
PU-PH	CARPENTIER	Patrick	CHIRURGIE VASCULAIRE, MEDECINE VASCULAIRE
PU-PH	CESBRON	Jean Yves	IMMUNOLOGIE
PU-PH	CHABARDES	Stephan	NEUROCHIRURGIE
PU-PH	CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
PU-PH	CHAFFANJON	Philippe	ANATOMIE
PU-PH	CHARLES	Julie	DERMATOLOGIE
PU-PH	CHAVANON	Oliver	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PU-PH	CHIQUET	Christophe	OPHTALMOLOGIE
PU-PH	CINQUIN	Philippe	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MED ET TECHNO DE COM.
PU-PH	COHEN	Olivier	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MED ET TECHNO DE COM.
PU-PH	COUTURIER	Pascal	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PU-PH	CRACOWSKI	Jean Luc	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE, PHARMACOLOGIE CLINIQUE
PU-PH	CURE	Hervé	ONCOLOGIE
PU-PH	DEBILLON	Thierry	PEDIATRIE
PU-PH	DECAENS	Thomas	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, ADDICTOLOGIE
PU-PH	DEMATTEIS	Maurice	ADDICTOLOGIE
MCU-PH	DERANSART	Colin	PHYSIOLOGIE
PU-PH	DESCOTES	Jean Luc	UROLOGIE
MCU-PH	DETANTE	Olivier	NEUROLOGIE
MCU-PH	DIETERICH	Klaus	GENETIQUE ET PROCREATION
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 MEDECINE NUCLEAIRE
MCU-PH	EYSSERIC	Hélène	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PU-PH	FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
PU-PH	FAUCHERON	Jean Luc	CHIRURGIE GENERALE
MCU-PH	FAURE	Julien	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PU-PH	FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PU-PH	FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE
PU-PH	FONTAINE	Éric	NUTRITION
PU-PH	FRANCOIS	Patrice	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MCU-MG	GABOREAU	Yoann	MEDECINE GENERALE
PU-PH	GARBAN	Frédéric	HEMATOLOGIE, TRANSFUSION
PU-PH	GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE
PU-PH	GAVAZZI	Gaëtan	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT
PU-PH	GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE
PU-PH	GILLOIS	Pierre	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MED. ET TECHNO. DE COM
MCU-PH	GRAND	Sylvie	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PU-PH	GRIFFET	Jacques	CHIRURGIE INFANTILE
PU-PH	GUEBRET-EGZIABHER	Fitsun	NEPHROLOGIE
MCU-PH	GUZUN	Rita	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
PU-PH	HAINAUT	Pierre	BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE
PU-PH	HENNEBICQ	Sylvie	GENETIQUE ET PROCREATION
PU-PH	HOFFMANN	Pascale	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PU-PH	HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE
PU-MG	IMBERT	Patrick	MEDECINE GENERALE
PU-PH	JOUK	Pierre-Simon	GENETIQUE

PU-PH	JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE
PU-PH	KAHANE	Philippe	PHYSIOLOGIE
PU-PH	KRACK	Paul	NEUROLOGIE
PU-PH	KRAINIK	Alexandre	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PU-PH	LABARERE	José	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
MCU-PH	LANDELLE	Caroline	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MCU-PH	LAPORTE	François	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT
MCU-PH	LARDY	Bernard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT
MCU-PH	LARRAT	Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MCU-PH	LE GOÛLLEC	Audrey	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT
PU-PH	LECCIA	Marie-Thérèse	DERMATO-VENEROLOGIE
PU-PH	LEROUX	Dominique	GENETIQUE
PU-PH	LEROY	Vincent	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, ADDICTOLOGIE
PU-PH	LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE
MCU-PH	LONG	Jean Alexandre	UROLOGIE
PU-PH	MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE VASCULAIRE
MCU-PH	MAIGNAN	Maxime	THERAPEUTIQUES, MEDECINE D'URGENCE
PU-PH	MAITRE	Anne	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
MCU-PH	MALLARET	Marie-Reine	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MCU-PH	MARLU	Raphaël	HEMATOLOGIE, TRANSFUSION
MCU-PH	MAUBON	Danièle	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PU-PH	MAURIN	Max	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MCU-PH	MC LEER	Anne	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
PU-PH	MERLOZ	Philippe	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
PU-PH	MORAND	Patrice	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
PU-PH	MOREAU-GAUDRY	Alexandre	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MED. ET TECHNO DE COM.
PU-PH	MORO	Elena	NEUROLOGIE
PU-PH	MORO-SIBILOT	Denis	PNEUMOLOGIE
PU-PH	MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE
PU-PH	MOUTET	François	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
MCU-PH	PACLET	Marie-Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PU-PH	PALOMBI	Olivier	ANATOMIE
PU-PH	PARK	Sophie	HEMATO-TRANSFUSION
PU-PH	PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
MCU-PH	PAYSANT	François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
MCU-PH	PELLETIER	Laurent	BIOLOGIE CELLULAIRE
PU-PH	PELLLOUX	Hervé	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PU-PH	PEPIN	Jean-Louis	PHYSIOLOGIE
PU-PH	PERENNOU	Dominique	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
PU-PH	PERNOD	Gilles	MEDECINE VASCULAIRE
PU-PH	PIOLAT	Christian	CHIRURGIE INFANTILE
PU-PH	PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE
PU-PH	PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE
PU-PH	POIGNARD	Pascal	VIROLOGIE
PU-PH	POLACK	Benoît	HEMATOLOGIE
PU-PH	POLOSAN	Mircea	PSYCHIATRIE D'ADULTE
PU-PH	PONS	Jean-Claude	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PU-PH	RAMBEAUD	Jacques	UROLOGIE
PU-PH	RAY	Pierre	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
PU-PH	REYT	Emile	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PU-PH	RIGHNI	Christian	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PU-PH	ROMANET	Jean Paul	OPHTALMOLOGIE
PU-PH	ROSTAING	Lionel	NEPHROLOGIE
MCU-PH	ROUSTIT	Mathieu	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE, PHARMACO CLINIQUE
MCU-PH	ROUX-BUISSON	Nathalie	BIOCHIMIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE
MCU-PH	RUBIO	Amandine	PEDIATRIE
PU-PH	SARAGAGLIA	Dominique	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
MCU-PH	SATRE	Véronique	GENETIQUE
PU-PH	SAUDOU	Frédéric	BIOLOGIE CELLULAIRE
PU-PH	SCHMERBER	Sébastien	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI	Carole	REANIMATION MEDICALE
PU-PH	SCOLAN	Virginie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
MCU-PH	SEIGNEURIN	Arnaud	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
PU-PH	STAHL	Jean-Paul	MALADIES INFECTIEUSES, MALADIES TROPICALES
PU-PH	STANKE	Françoise	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MCU-PH	STASIA	Marie-José	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PU-PH	STURM	Nathalie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PU-PH	TAMISIER	Renaud	PHYSIOLOGIE
PU-PH	TERZI	Nicolas	REANIMATION
MCU-PH	TOFFART	Anne Claire	PNEUMOLOGIE
PU-PH	TONETTI	Jérôme	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
PU-PH	TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PU-PH	VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE
PU-PH	VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
PU-PH	WEIL	Georges	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
PU-PH	ZAQUI	Philippe	NEPHROLOGIE
PU-PH	ZARSKI	Jean Pierre	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, ADDICTOLOGIE

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitalier ; MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitalier  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale ; MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,  
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.  
Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent, et n'exigerais jamais un salaire supérieur à mon travail.*

*Je ne participerai à aucun partage clandestins d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets  
qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

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

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

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

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrais à mes enfants l'instruction que j'ai reçue de  
leurs pères.*

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

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