



HAL
open science

L' intérêt du dosage des monomères de fibrine en traumatologie pour prédire la survenue d'une hémorragie grave

Stéphanie Gueguen

► To cite this version:

Stéphanie Gueguen. L' intérêt du dosage des monomères de fibrine en traumatologie pour prédire la survenue d'une hémorragie grave. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02361346

HAL Id: dumas-02361346

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02361346>

Submitted on 13 Nov 2019

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**L'intérêt du dosage des monomères de fibrine en traumatologie pour prédire
la survenue d'une hémorragie grave**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Juin 2019

Par Madame Stéphanie GUEGUEN

Née le 25 mars 1988 à Saint-Brieuc (22)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ROCH Antoine	Président
Monsieur le Docteur ESNAULT Pierre	Directeur
Monsieur le Professeur LEONE Marc	Assesseur
Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	Assesseur
Monsieur le Professeur GAINNIER Marc	Assesseur

UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * pour le Département Professionnel Continu : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Christian BRUNET

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Gilles BOUVENOT et Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Gérard SEBAHOUN
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Stéphane BERDAH
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * DPC Spécialités Médicales : Gilbert HABIB
- * DPC Spécialités Chirurgicales : Jean-Luc JOUVE
- * DPC Médecine Générale : Yves FRANCES
- * DPC Paramédicaux : Catherine METZLER/GUILLEMAIN
- * Personnel BIATSS : Emmanuelle CHARAFFE-JAUFFRET
- * Etudiants : Lola LOUSSERT

Chef des services généraux :

- * Pascale SOLO

Chefs de service :

- * Communication : Ghislaine HANCY
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Scolarité Pédagogique : Christine GAUTHIER
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Intérieur : Joëlle FRAVEGA

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GEROLAMI-SANTANDREA André
	ALDIGHIERI René		GIUDICELLI Roger
	ALLIEZ Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	AQUARON Robert		GOUDARD Alain
	ARGEME Maxime		GOUIN François
	ASSADOURIAN Robert		GRIMAUD Charles
	BAILLE Yves		GRISOLI François
	BARDOT André		GROULIER Pierre
	BERARD Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERGOIN Maurice		HASSOUN Jacques
	BERNARD Dominique		HEIM Marc
	BERNARD Pierre-Marie		HOUEL Jean
	BERTRAND Edmond		HUGUET Jean-François
	BISSET Jean-Pierre		JAQUET Philippe
	BLANC Bernard		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUTIN Christian		KHALIL Richard
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BUREAU Henri		LOUCHET Edmond
	CAMBOULIVES Jean		LOUIS René
	CANNONI Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CARCASSONNE Yves		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CHAMLIAN Albert		MALLAN- MANCINI Josette
	CHARREL Michel		MALMEJAC Claude
	CHOUX Maurice		MATTEI Jean François
	CIANFARANI François		MERCIER Claude
	CLEMENT Robert		METGE Paul
	CODACCIONI Jean-Louis		MICHOTEY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CORRIOL Jacques		MIRANDA François
	COTTE Gérard		MONFORT Gérard
	DALMAS Henri		MONGES André
	DESANTI Etienne		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	FARISSE Jacques		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELLET William
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony
	FIGARELLA Jacques		PENE Pierre
	FRANCOIS Georges		PERRIMOND Henri
	FUENTES Pierre		PIANA Lucien
	GABRIEL Bernard		PICAUD Robert
	GALINIER Louis		PIGNOL Fernand
	GALLAIS Hervé		POGGI Louis
	GAMERRE Marc		PONCET Michel
	GARCIN Michel		POYEN Danièle
	GASCARD Emile		PRIVAT Yvan
	GAUTHIER André		QUILICHINI Francis
	GERARD Raymond		RANQUE Jacques

PROFESSEURS HONORAIRES

MM RANQUE Philippe
REBOUD Eugène
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUF Henri
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Henry
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITE Raymond
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TOURNIGAND Pierre
TRIFAUD André
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI Aubert	CHIARONI Jacques	GRANEL/REY Brigitte
ALBANESE Jacques	CHARPIN Denis	GRILLO Jean-Marie
<i>ALESSANDRINI Pierre Surnombre</i>	CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles
ALIMI Yves	<i>CHAUVEL Patrick Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
AMABILE Philippe	CHINOT Olivier	GUEDJ Eric
AMBROSI Pierre	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ARGENSON Jean-Noël	CLAVERIE Jean-Michel	GUIS Sandrine
ASTOUL Philippe	COLLART Frédéric	GUYE Maxime
ATTARIAN Shahram	<i>CONTE-DEVOLX Bernard Surnombre</i>	GUYOT Laurent
AUDOUIN Bertrand	COSTELLO Régis	GUYSS Jean-Michel
<i>AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre</i>	<i>COULANGE Christian Surnombre</i>	HABIB Gilbert
AUQUIER Pascal	COWEN Didier	HARDWIGSEN Jean
AUTILLO/TOUATI Amapola	CRAVELLO Ludovic	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	CUISSET Thomas	HEIM Marc
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DA FONSECA David	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
BARDOT Jacques	DARMON Patrice	<i>JAMMES Yves Surnombre</i>
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DE LAGAUSIE Pascal	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	<i>DE MICCO Philippe Surnombre</i>	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	DEHARO Jean-Claude	KERBAUL François
BARTOLIN Robert	DELARQUE Alain	KREITMANN Bernard
BARTOLOMEI Fabrice	DELPERO Jean-Robert	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DENIS Danièle	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSEIN Alain	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DESSI Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Louis	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LEGRE Régis
BLADOU Franck	DURAND Jean-Marc	LEONE Marc
BLAISE Didier	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
<i>BLANC Jean-Louis Surnombre</i>	ENJALBERT Alain	LEPIDI Hubert
BLIN Olivier	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
<i>BOLLINI Gérard Surnombre</i>	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BONGRAND Pierre	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MARTIN Claude
<i>BOTTA Alain Surnombre</i>	FONTES Michel	MEGE Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danièle	FOURNIER Pierre-Edouard	MERROT Thierry
BOUBLI Léon	FRAISSE Alain	METELLUS Philippe
BRETELLE Florence	FRANCES Yves	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	FUENTES Stéphane	MICHEL Gérard
BRUDER Nicolas	GABERT Jean	MICHELET Pierre
BRUE Thierry	GAINNIER Marc	MONCLA Anne
BRUNET Christian	GARCIA Stéphane	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	MOULIN Guy
BURTEY Stéphane	<i>GARNIER Jean-Marc Surnombre</i>	MOUTARDIER Vincent
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MUNDLER Olivier
<i>CAU Pierre Surnombre</i>	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	<i>NAZARLAN Serge Surnombre</i>
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICCOLI/SIRE Patricia
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OREHEK Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OOUAFIK L'Houcine

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI Aubert	CHIARONI Jacques	GRANEL/REY Brigitte
ALBANESE Jacques	CHARPIN Denis	GRILLO Jean-Marie
<i>ALESSANDRINI Pierre Surnombre</i>	CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles
ALIMI Yves	<i>CHAUVEL Patrick Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
AMABILE Philippe	CHINOT Olivier	GUEDJ Eric
AMBROSI Pierre	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ARGENSON Jean-Noël	CLAVERIE Jean-Michel	GUIS Sandrine
ASTOUL Philippe	COLLART Frédéric	GUYE Maxime
ATTARIAN Shahram	<i>CONTE-DEVOLX Bernard Surnombre</i>	GUYOT Laurent
AUDOUIN Bertrand	COSTELLO Régis	GUYSS Jean-Michel
<i>AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre</i>	<i>COULANGE Christian Surnombre</i>	HABIB Gilbert
AUQUIER Pascal	COWEN Didier	HARDWIGSEN Jean
AUTILLO/TOUATI Amapola	CRAVELLO Ludovic	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	CUISSET Thomas	HEIM Marc
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DA FONSECA David	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
BARDOT Jacques	DARMON Patrice	<i>JAMMES Yves Surnombre</i>
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DE LAGAUSIE Pascal	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	<i>DE MICCO Philippe Surnombre</i>	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	DEHARO Jean-Claude	KERBAUL François
BARTOLIN Robert	DELARQUE Alain	KREITMANN Bernard
BARTOLOMEI Fabrice	DELPERO Jean-Robert	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DENIS Danièle	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSEIN Alain	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DESSI Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DODDOLI Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Louis	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LEGRE Régis
BLADOU Franck	DURAND Jean-Marc	LEONE Marc
BLAISE Didier	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
<i>BLANC Jean-Louis Surnombre</i>	ENJALBERT Alain	LEPIDI Hubert
BLIN Olivier	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
<i>BOLLINI Gérard Surnombre</i>	FELICIAN Olivier	MACE Loic
BONGRAND Pierre	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MARTIN Claude
<i>BOTTA Alain Surnombre</i>	FONTES Michel	MEGE Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FOURNIER Pierre-Edouard	MERROT Thierry
BOUBLI Léon	FRAISSE Alain	METELLUS Philippe
BRETELLE Florence	FRANCES Yves	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	FUENTES Stéphane	MICHEL Gérard
BRUDER Nicolas	GABERT Jean	MICHELET Pierre
BRUE Thierry	GAINNIER Marc	MONCLA Anne
BRUNET Christian	GARCIA Stéphane	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	MOULIN Guy
BURTEY Stéphane	<i>GARNIER Jean-Marc Surnombre</i>	MOUTARDIER Vincent
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MUNDLER Olivier
<i>CAU Pierre Surnombre</i>	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	<i>NAZARIAN Serge Surnombre</i>
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICCOLI/SIRE Patricia
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OREHEK Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent	DUFOUR Jean-Charles	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
ANDRE Nicolas	FABRE Alexandre	MICALLEF/ROLL Joëlle
ATLAN Catherine	FARAUT Françoise	MICHEL Fabrice
BACCINI Véronique	FAUGERE Bernard	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BALIQUE Hubert	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
BARTHELEMY Pierre	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OUAISSI Medhi
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GAUDART Jean	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GAUDY/MARQUESTE Caroline	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GAVARET Martine	REY Marc
BLONDEL Benjamin	GELSI/BOYER Véronique	ROBAGLIA/SCHLUPP André
BONELLO Laurent	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	ROLL Patrice
BOULAMERY/VELLY Audrey	GREILLIER Laurent	SARI/MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GRISOLI Dominique	SARLON BARTOLI Gabrielle
BREGEON Fabienne	GUIDON Catherine	SAVEANU Alexandru
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SECQ Véronique
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	HRAIECH Sami	SOULA Gérard
CAMILLERI Serge	JOURDE CHICHE Noémie	TAIEB David
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASTINETTI Frédéric	LABIT/BOUVIER Corinne	TOGA Isabelle
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHICHEPORTICHE Colette	LAGIER Aude	TROUSSE Delphine
COURBIERE Blandine	LAGIER Jean-Christophe	VALLI Marc
COZE Carole	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VELLY Lionel
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LE HUCHER-MICHEL Marie-Pascale	VELY Frédéric
DAHAN ALCARAZ Laëtitia	LEJEUNE Pierre-Jean	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARGOTAT Alain	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud	MATONTI Frédéric	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DUBOIS Christophe	STEINBERG Jean-Guillaume
BERLAND/BENHAIM Caroline	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERAUD/JUVEN Evelyne	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie	

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BONNET Pierre-André
CHEVALLIER Pierre-François
GENTILE Gaëtan
GUIDA Pierre
RAKOTO Jean-Claude

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAJ 01.11.2014

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
BRUNET Christian (PU-PH) CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) NAZARIAN Serge (PU-PH) <i>Sumombre</i> PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH) THOLLON Lionel (MCF) (60ème section Service Pr BRUNET C.)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) TARANGER-CHARPIN Colette (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DE MICCO Philippe (PU-PH) <i>Sumombre</i> DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	GOURIET Frédérique (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)
	CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) <i>Sumombre</i> BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) MICHEL Fabrice (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MARGOTAT Alain (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
BRANDENBURGER Chantal (PRCE) BURKHART Gary (PAST)	AUTILLO/TOUATI Amapola (PU-PH) CAU Pierre (PU-PH) <i>Sumombre</i> FONTES Michel (PU-PH)
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	GASTALDI Marguerite (MCU-PH) LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH) ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH) ROLL Patrice (MCU-PH)
METZLER/GUILLEMAIN Catherine (MCU-PH)	DUBOIS Christophe (MCF) (65ème section)

PERRIN Jeanna (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
TAIEB David (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBARU/PERLES Tédora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH)
GIORGI Rosh (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)
GAUDART Jean (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)
SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
POITOUT Dominique (PU-PH) *Sumombre*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRAISSE Alain (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
BONELLO Laurent (MCU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH)
SASTRE Bernard (PU-PH) *Sumombre*
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

OUAISSI Medhi (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) *Sumombre*
BOLLINI Gérard (PU-PH) *Sumombre*
DE LAGUSIE Pascal (PU-PH)
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

BLANC Jean-Louis (PU-PH) *Sumombre*
CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

MAJ 01.11.2014

<p>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103</p> <p>COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) KREITMANN Bernard (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)</p> <p>FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)</p>	<p>CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004</p> <p>BARDOT Jacques (PU-PH) CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)</p> <p>HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)</p>
<p>CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104</p> <p>ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH)</p> <p>SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)</p>	<p>GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201</p> <p>BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) BOTTA/FRIDLUND Danielle (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) LAUGIER René (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)</p> <p>DAHAN ALCARAZ Laetitia (MCU PH)</p>
<p>CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE 4202</p> <p>GRILLO Jean-Marie (PU-PH)</p> <p>ACHARD Vincent (MCU-PH) CHICHEPORTICHE Colette (MCU-PH) LEPIDI Hubert (MCU-PH) PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)</p>	<p>GENETIQUE 4704</p>
<p>DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003</p> <p>BERBIS Philippe (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)</p> <p>GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)</p>	<p>BEROUD Christophe (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)</p> <p>KRAHN Martin (MCU-PH) NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)</p>
<p>ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404</p> <p>BRUE Thierry (PU-PH) CONTE-DEVOLX Bernard (PU-PH) <i>sumombre</i> NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)</p> <p>CASTINETTI Frédéric (MCU-PH)</p>	<p>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403</p>
<p>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601</p> <p>AUQUIER Pascal (PU-PH) CHABOT Jean-Michel (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) SAMBUC Roland (PU-PH) THIRION Xavier (PU-PH)</p> <p>BALIQUE Hubert (MCU-PH) BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)</p> <p>MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)</p>	<p>AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETELLE Florence (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)</p> <p>COURBIERE Blandine (MCU-PH)</p>

TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

BONGRAND Pierre (PU-PH)

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)

MEGE Jean-Louis (PU-PH)

OLIVE Daniel (PU-PH)

VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)

DEGEORGES/WHITE Joëlle (MCU-PH)

DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)

ROBERT Philippe (MCU-PH)

VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)

PAROLA Philippe (PU-PH)

STEIN Andréas (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)

DISDIER Patrick (PU-PH)

DURAND Jean-Marc (PU-PH)

FRANCES Yves (PU-PH)

GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)

HARLE Jean-Robert (PU-PH)

ROSSI Pascal (PU-PH)

SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

SERRATRICE Jacques (PU-PH)

DUMON-HUSSON Monique (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

CHEVALLIER Pierre-François (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

GENTILE Gaëtan (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

RAKOTO Jean-Claude (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)

COSTELLO Régis (PU-PH)

CHIARONI Jacques (PU-PH)

GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)

MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)

VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)

CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)

FRERE Corinne (MCU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)

LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)

LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)

PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)

DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) *Sumombre*

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (MCU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

VACHER-COPONAT Henri (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

MAJ 01.11.2014

NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
<p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) VALETTES Bernard (PU-PH) <i>Sumombre</i></p> <p>ATLAN Catherine (MCU-PH) BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p>	<p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) METELLUS Philippe (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH)</p>
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
<p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p>	<p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) NICOLI François (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) <i>Sumombre</i></p>
OPHTALMOLOGIE 5502	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
<p>DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH)</p> <p>MATONTI Frédéric (MCU-PH)</p>	<p>DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)</p>
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
<p>DESSI Patrick (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) THOMASSIN Jean-Marc (PU-PH) <i>Sumombre</i> TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)</p> <p>DEVEZE Amand (MCU-PH)</p> <p>REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)</p>	<p>BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)</p> <p>BOULAMERYVELLY Audrey (MCU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)</p>
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
<p>DESSEIN Alain (PU-PH) DUMON Henri (PU-PH) <i>en sumombre</i> PIARROUX Renaud (PU-PH)</p> <p>FARAUT Françoise (MCU-PH) FAUGERE Bernard (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)</p>	<p>LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)</p>

PEDIATRIE 5401

BERNARD Jean-Louis (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GARNIER Jean-Marc (PU-PH) *sumombre*
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)

ANDRE Nicolas (MCU-PH)
 COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
 BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 CHAUVEL Patrick (PU-PH) *Sumombre*
 JAMMES Yves (PU-PH) *Sumombre*
 JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 BREGEON Fabienne (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 GAVARET Martine (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)

THERAPEUTIQUE . MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 COULANGE Christian (PU-PH) *Sumombre*
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)
 SERMENT Gérard (PU-PH) *sumombre*

AU PRESIDENT DE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur Antoine ROCH

Vous nous faites le grand honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.

AUX MEMBRES DU JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur PAPAZIAN

Vous nous faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury.
Nous vous remercions vivement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.
Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Marc LEONE

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury.
Nous vous sommes extrêmement reconnaissants de l'attention que vous avez bien voulu
accorder à ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Marc Gannier

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury .
Nous vous remercions d'avoir manifesté un intérêt pour ce travail.
Soyez assuré de notre sincère gratitude.

A MON DIRECTEUR DE THESE

A Monsieur le Docteur Pierre ESNAULT,

Merci Pierrot d'avoir accepté de me confier ce travail et de m'avoir accompagnée
tout au long de celui-ci.

Merci d'avoir suivi **la** thèse de A à Z et de m'avoir fait participer au jeu de société le plus
long de l'histoire de ma vie... d'innombrables retours à la case départ, quelques « Déplacez
votre pion sur la case Pubmed », « Essayes encore », plusieurs passages par la case prison
derrière un tableur quadrillé, je te soupconne même d'avoir pipé les dés pour que je tombe sur
la case vacances à Zanzibar annulées .

Merci pour tout ce que tu m'as apporté sur le plan professionnel, sache que tu es un modèle
pour moi et que je tâcherais d'appliquer tes précieux conseils
dans le cadre de mon exercice futur .

Sois assuré de ma plus profonde gratitude.

SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
2. Matériel et Méthodes.....	3
<i>2.1 Déroulement de l'étude et sélection des patients.....</i>	<i>3</i>
<i>2.2 Prise en charge des patients polytraumatisés.....</i>	<i>3</i>
<i>2.3 Données recueillies.....</i>	<i>4</i>
<i>2.4 Définitions.....</i>	<i>5</i>
<i>2.5 Critères de jugement.....</i>	<i>6</i>
<i>2.6 Analyses statistiques.....</i>	<i>6</i>
3. Résultats.....	8
<i>3.1 Population étudiée.....</i>	<i>8</i>
<i>3.2 Coagulopathie traumatique et transfusion.....</i>	<i>9</i>
<i>3.3 Prédiction de la survenue d'une hémorragie grave par les monomères de fibrine.....</i>	<i>10</i>
<i>3.4 Prédiction du recours à la transfusion massive par les monomères de fibrine.....</i>	<i>14</i>
<i>3.5 Prédiction de la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation par les monomères de fibrine.....</i>	<i>17</i>
4. Discussion.....	20
5. Conclusion.....	23
6. Références bibliographiques.....	24
7. Liste des Abréviations.....	31
8. Annexes.....	32

1.Introduction

Les traumatismes constituent un problème de santé publique majeur en étant la quatrième cause de mortalité dans la population générale et la première cause de mortalité chez les sujets jeunes de moins de 40 ans [1-3].

Un traumatisme sévère est défini par un Injury Severity Score (ISS) >15 et implique donc au moins une lésion corporelle pouvant engager le pronostic vital à court terme [4,5].

De nos jours, l'hémorragie est encore la principale cause de mortalité évitable chez les patients traumatisés, et est responsable de 40% des décès en milieu civil [6-7]. Il demeure indispensable en pratique clinique courante de détecter précocement les patients à risque d'hémorragie grave afin d'initier une prise en charge adaptée [8, 9].

Jusqu'à présent, de nombreuses mesures diagnostiques et thérapeutiques ont permis de réduire significativement la mortalité par exsanguination des patients traumatisés sévères [10-15].

Le « Damage control resuscitation » (DCR) qui associe une chirurgie écourtée d'hémostase à une réanimation transfusionnelle spécifique (incluant hypotension permissive, expansion volémique limitée, transfusion précoce à haut ratio CGR/PFC, utilisation d'acide tranexamique, ...) est la pierre angulaire de la réanimation moderne du patient hémorragique [16].

Le DCR vise à lutter contre la triade létale regroupant hypothermie, acidose et coagulopathie traumatique fréquemment rencontrée dans les suites du traumatisme [17 -18].

L'adoption de protocole de transfusion massive a aussi contribué à diminuer le taux de mortalité des traumatisés sévères (de plus de 50% avant 2005 à 22% dans l'étude PROPRR publiée en 2015) et à améliorer la survie de près de 25% des patients porteurs de coagulopathie traumatique [8, 19, 24-25] .

Plusieurs scores (tels les scores TASH ou ABC) et marqueurs biologiques courants (tels l'hémoglobine < 11 g/dl, l'INR > 1,5 et le taux de fibrinogène) sont déjà reconnus et utilisés pour prédire la survenue d'un saignement majeur ou le recours à une transfusion massive [26-33]. Cependant, ces indicateurs sont relativement peu nombreux dans la littérature médicale.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux monomères de fibrine (MF) qui sont des marqueurs précoces et spécifiques de l'activation de la coagulation [35, 36].

Les MF reflètent l'action directe de la thrombine sur le fibrinogène (clivage sur ce dernier des Fibrinopeptides A et B) participant ainsi à la constitution de la fibrine [37-39].

Par ailleurs, le dosage des MF est simple, accessible, rapide et peu coûteux.

Si l'intérêt du dosage des MF est reconnu dans certaines pathologies comme la CIVD, les accidents thromboemboliques et plus récemment dans le choc septique ou en post opératoire, son utilité reste à démontrer en traumatologie [40-46].

Ce marqueur dosé à l'admission du patient traumatisé sévère pourrait être un marqueur prédictif de survenue d'une hémorragie grave.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la capacité des MF à prédire la survenue d'une hémorragie grave. Les objectifs secondaires sont de déterminer leur capacité à prédire le recours à une transfusion massive et la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation chez les patients traumatisés sévères.

2. Matériel et méthodes

2.1 Déroulement de l'étude et sélection des patients

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique incluant les patients traumatisés admis au Trauma Center de niveau 1 de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne à Toulon.

La période d'étude s'étend sur 6 ans, de janvier 2012 à décembre 2017.

Les patients étaient inclus s'ils étaient majeurs, admis dans la filière traumatisé avec au moins 1 critère de Vittel et avaient un score ISS strictement supérieur à 15 [4] .

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients présentant un traumatisme crânien grave associé, défini comme un score AIS tête ≥ 3 .
- Les patients ayant des antécédents d'anomalie de la coagulation (coagulopathie ou thrombophilie).
- Les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant.
- L'absence de dosage de MF à l'admission.
- Le manque significatif de données utiles à la réalisation de l'étude.
- Les femmes enceintes.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la SRLF (CE SRLF 19-13). Devant la nature rétrospective et observationnelle du travail, le consentement signé des patients n'est pas requis.

2.2 Prise en charge des patients traumatisés

La prise en charge initiale des patients admis dans la filière traumatisé sévère était placée sous la responsabilité du trauma leader, médecin anesthésiste-réanimateur sénior, et suivait les recommandations internationales existantes [9].

Les patients stabilisés sur le plan hémodynamique bénéficiaient d'un scanner injecté corps entier dans les plus brefs délais. Ceux présentant une instabilité hémodynamique persistante malgré les mesures de réanimation initiale étaient directement conduit en salle d'opération après réalisation d'une radiographie pulmonaire, d'une radiographie de bassin et d'une FAST échographie.

Les principes du DCR étaient respectés tant sur le plan de la réanimation transfusionnelle que sur le plan chirurgical (chirurgie de type « damage control surgery ») [16, 19, 25].

2.3 Données recueillies

Les données ont été recueillies à partir de 2 registres prospectifs : tout d'abord celui de notre institution (CNIL N° 2002878v0) jusqu'en 2016, puis, à partir de 2016, le registre national multicentrique Traumabase® approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, 911461) , par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche (CCTIRS, 11.305bis) et par le Comité de Protection des Personnes (Paris VI).

Les paramètres suivants étaient collectés prospectivement :

- Les caractéristiques des patients : sexe, âge, mécanisme lésionnel, critères de Vittel, paramètres vitaux en pré hospitalier et en salle d'accueil des urgences vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle, score de Glasgow, Saturation en oxygène) ;
- Les résultats des scores utilisés en traumatologie : score AIS par région, ISS, IGS2, MGAP, TASH ;
- Les résultats biologiques à l'admission regroupant le taux d'hémoglobine, un bilan de coagulation standard (taux de plaquettes, TP, TCA, Fibrinogène), la gazométrie artérielle (pH, lactates, base excess) ;
- La prise en charge initiale : expansion volémique (par cristalloïdes et/ou colloïdes en ml), acide tranexamique, volume et type de produits sanguins labiles (CGR, PFC, CUP) à la sixième heure et à 24 heures ;
- Le recours à une chirurgie d'hémostase ou à une embolisation en urgence ;
- L'évolution du patient : admission en réanimation, durée d'hospitalisation, nombre de jours sans amine, sans dialyse, sans ventilation mécanique et mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation, type et volume de PSL transfusés durant la totalité du séjour hospitalier.

Les MF et le groupage sanguin ABO étaient recueillis rétrospectivement à partir des dossiers informatisés des patients.

A l'arrivée aux urgences, les marqueurs suivant de la coagulation étaient collectés et analysés: le taux de plaquettes (normale comprise entre 150 et 400 G/l), le taux de prothrombine (TP ; normale comprise entre 70 et 100%), le Temps de Céphaline activée exprimé en ratio (ratio TCA ; normale inférieure à 1,2), le taux de fibrinogène (normale comprise entre 2 et 4 g/l), et le taux de MF (normale inférieure à 6 µg/ml). Dans notre institution, l'utilisation du TP est habituellement préférée à celui de l'INR, en sachant qu'une valeur de TP inférieure à 70% équivaut à un INR supérieur à 1,3 [54].

Les échantillons sanguins ont été collectés dans des tubes contenant 109 µmol/L de citrate. Après une centrifugation à 2000 - 2500 g pendant 15 minutes à 20°C, le plasma a été analysé via l'analyseur STA-R® par méthode immunoturbidimétrique quantitative (Diagnostic STAGO, Asnières sur Seine, France). Concernant le dosage des MF, la méthode utilisée est la méthode STA-Lia-Test avec une plage de travail allant de 5 à 150 µg/ml et qui possède l'avantage d'être rapide et automatisée. Cette méthode de mesure utilise l'anticorps monoclonal F405 appliqué sur des microparticules de latex. L'épitope reconnu est la région N-terminale de la chaîne α exposée après clivage du fibrinopeptide A [35].

2.4 Définitions

On définit une hémorragie grave comme une hémorragie nécessitant la transfusion de 4 concentrés de globules rouges (CGR) ou plus dans les 6 premières heures suivant l'admission du patient [8,15].

On définit la transfusion massive comme la transfusion de 10 CGR ou plus en 24 heures [18, 20, 21, 55].

La coagulopathie traumatique a été définie comme l'une ou plusieurs des anomalies biologiques suivantes : un taux de plaquettes < 100 G/L, un TP < 70%, un ratio TCA > 1,5 ou un taux de fibrinogène < 1,5 g/l [48-51].

Les patients ont été catégorisés en trois groupes en salle d'accueil des urgences vitales :

- Les patients instables sur le plan hémodynamique malgré les mesures réanimatoires initiales (usage d'amine vasopressive et transfusion de 2 CGR et 2 PFC).
- Les patients stabilisés sur le plan hémodynamique après la réanimation initiale (amines vasopressives et/ou remplissage vasculaire et/ou transfusion).

- Les patients stables sur le plan hémodynamique [56, 57].

2.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de CGR reçu à la 6^{ème} heure suivant l'admission.

Les critères de jugement secondaire étaient le nombre de CGR reçu à la 24^{ème} heure suivant l'admission et la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation.

2.6 Analyses statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel R version 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, GNU General Public License, MA Boston, 02111, USA). La normalité des variables continues a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les données continues étaient exprimées en moyenne +/- écart type. Les données dont la distribution ne suivait pas une loi normale étaient exprimées en médiane et interquartiles [25^{ème}-75^{ème} percentiles]. Les variables qualitatives étaient reportées en valeur numérique et en pourcentage. Nous avons utilisé le ré-échantillonnage bootstrap pour calculer les intervalles de confiance à 95% des proportions. Les variables paramétriques étaient comparées par un test t de Student, alors que les variables non paramétriques étaient comparées par un test de Mann et Whitney. Le test du χ^2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives.

La capacité des MF à prédire la survenue d'une hémorragie grave, le recours à la transfusion massive et la mortalité à J28 a été représenté par des courbes ROC. La valeur maximale de l'indice de Youden (définie comme sensibilité + spécificité -1) a permis d'identifier les valeurs-seuils de MF optimales, dont les performances pronostiques étaient ensuite exprimées en Sensibilité (Se) , Spécificité (Sp), Valeur Prédictive Positive (VPP), Valeur Prédictive Négative (VPN) et Rapport de Vraisemblance Positif (RV +).

Afin d'examiner l'association entre MF et survenue d'hémorragie grave ou de transfusion massive, nous avons réalisé une analyse multivariée par un modèle régression logistique. Tous les paramètres ayant un $p < 0,05$ dans l'analyse univariée et/ou cliniquement pertinents étaient inclus dans le modèle final. Le test de Hosmer-Lemeshow et l'aire sous la courbe ROC étaient utilisés pour évaluer la validité du modèle final.

Pour détecter une colinéarité entre les variables intégrées dans le modèle, nous avons calculé les Facteurs d'Influence de Variance (VIF) de chaque variable. Un VIF supérieur à 2 traduisait la présence d'une colinéarité. Les résultats du modèle final étaient exprimés en Odds Ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Un modèle de Cox analyse non ajustée et ajustée a été réalisé pour identifier les facteurs indépendants prédictifs de la mortalité à J28. Les résultats ont été reportés en Hazard Ratio (HR) avec leur intervalle de confiance à 95%. Les variables étaient intégrées dans l'analyse ajustée si elles avaient un $p < 0,05$ en analyse univariée et/ou si elles étaient cliniquement pertinentes. Afin de garantir que les hypothèses de risque proportionnel étaient respectées, le test des résidus de Schoenfeld a été réalisé. La survie a été calculée à partir du jour de l'admission du patient jusqu'au jour du décès quelle qu'en soit la cause à J28 ou au moment de la sortie du patient. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour préparer les courbes de survie. Les distributions de survie non ajustées ont été comparées avec le test du Log Rank. Pour tous les tests, un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

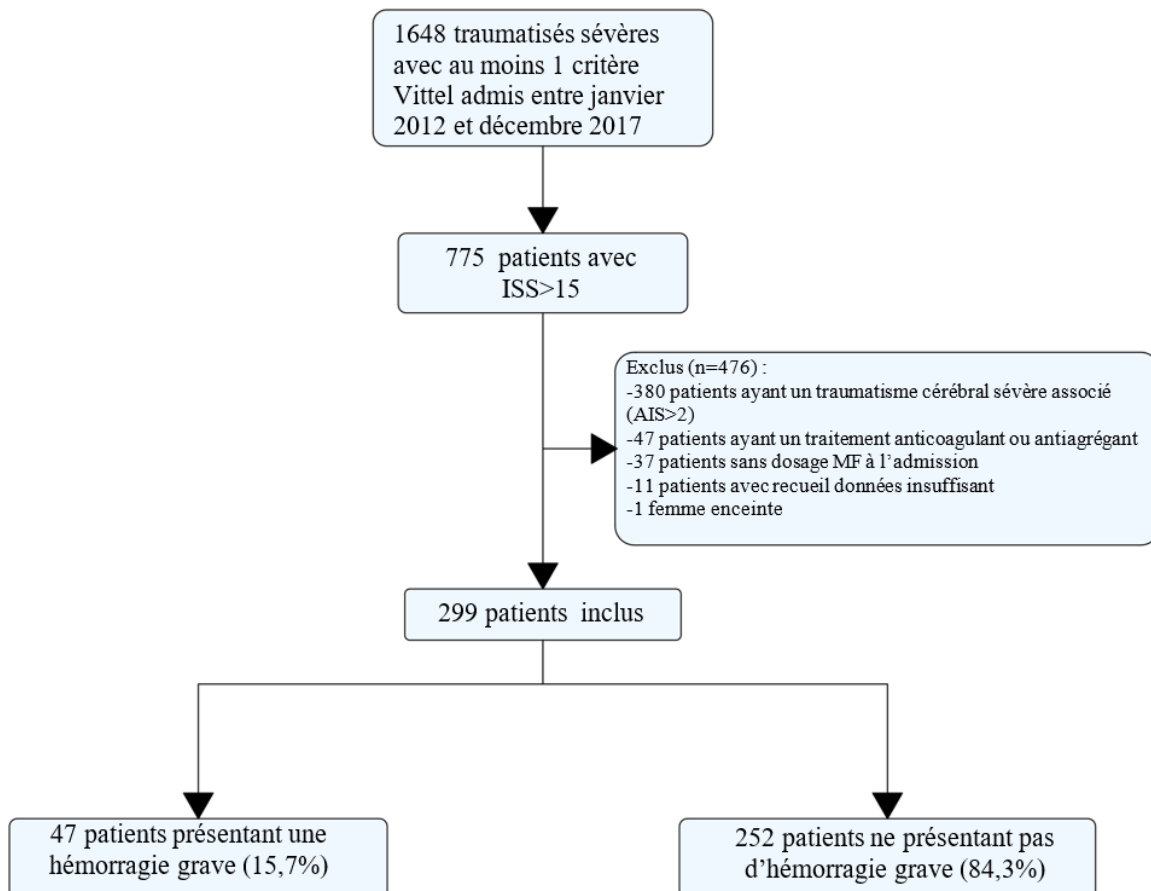
3. Résultats

3.1 Population étudiée

Durant la période d'étude, 1648 patients polytraumatisés ont été admis. Mille trois-cents quarante-neuf ont été exclus en raison d'un ISS inférieur ou égal à 15 (n=873), d'un score AIS tête ≥ 3 (n=380), de la prise de médicament antiagrégant ou anticoagulant (n=47), de l'absence de dosage de monomères de fibrine (n=37), de grossesse en cours (n=1) ou d'un manque de données (n=11) (Figure 1). Parmi les 299 patients finalement inclus dans l'étude, on retrouvait 240 hommes (80,3%) et 59 femmes (19,7%) avec un âge médian de 39 ans [25-53] et un ISS médian de 22 [18-29]. Pour 56 d'entre eux persistait une instabilité hémodynamique malgré les mesures de réanimation initiale alors qu'une stabilisation hémodynamique était obtenue pour 80 d'entre eux (26,8%).

Le mécanisme lésionnel le plus fréquent était les accidents de deux roues motorisés (44%) suivis par les accidents de voiture (22%).

Figure 1 : Flow chart



3.2 Coagulopathie traumatique et Transfusion

A l'admission, on répertoriait 94 patients ayant une coagulopathie traumatique (31,4%; IC95% [26,4 – 36,6]).

Les résultats des tests de coagulation à l'admission sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Résultats des marqueurs de coagulation à l'admission

Variable	Totalité des patients	Patients avec hémorragie significative (n = 47)	Patients sans hémorragie significative (n = 252)	p	Patients avec transfusion massive (n = 25)	Patients sans transfusion massive (n = 274)	p	Décès à J 28 (n = 15)	Survie à J 28 (n = 284)	p
TP (%)	79 [66 – 89]	57 [42 – 68]	81 [73 – 90]	< 0.0001	46 [33 – 57]	80 [70 – 90]	< 0.0001	58 [40 – 80]	79 [68 – 89]	0.007
TCA(s)	32 [30 – 35]	39 [32 – 52]	31 [29 – 34]	< 0.0001	46 [37 – 65]	31 [29 – 34]	< 0.0001	42 [35 – 71]	31 [30 – 35]	< 0.0001
Fibrinogène (g/l)	2.3 [1.9 – 2.8]	1.6 [1.3 – 2.2]	2.4 [2 – 2.8]	< 0.0001	1.5 [1.2 – 1.8]	2.3 [1.9 – 2.8]	< 0.0001	2.0 [1.3 – 2.9]	2.3 [1.9 – 2.8]	0.21
Taux de plaquettes (G/l)	222 [187 – 260.5]	197 [138 – 242.5]	225 [191 – 265]	0.0015	181 [122 – 239]	224.5 [191 – 264]	0.0005	204 [133.5 – 242.5]	222 [187 – 261]	0.099
MF (µg/ml)	131 [47.2 – 151]	151 [128.4 – 151]	107.5 [40.3 – 151]	0.0005	151 [151 – 151]	110 [42.8 – 151]	0.0003	151 [151 – 151]	126.1 [44.6 – 151]	0.004
Hémoglobine (g/dl)	13.0 [11.6 – 14.1]	10.1 [8.2 – 12.2]	13.2 [12.2 – 14.4]	< 0.0001	10.0 [8.0 – 12.0]	13.1 [11.8 – 14.2]	< 0.0001	9.0 [7.7 – 10.8]	13.0 [11.7 – 14.2]	< 0.0001

MF : monomères de Fibrine ; TCA: temps de céphaline activée ; TP: Taux de prothrombine.

Le taux médian de MF était de 131 [47,2-151] µg/ml, le taux médian d'hémoglobine était de 13 [11,6 – 14] g/dl et 57 d'entre eux (19,1%; IC95% [14,4 – 23,4]) avaient un taux d'hémoglobine < à 11g/dl. Le score TASH médian était de 6 [2 – 11] et 30 patients (10% ; IC95% [7-13,7]) avaient un score TASH ≥ à 16.

145 patients (48,5%; IC95% [42,3 – 53,5]) ont reçu au moins 1 CGR au cours de leur hospitalisation. 65 patients (21,7% ; IC95% [16,8 – 26,1]) ont reçu au moins 1 CGR au cours de la première heure suivant leur admission. 47 patients (15,7% ; IC95% [11,4 – 19,7]) ont reçu au moins 4 CGR au cours des 6 premières heures suivant leur admission et 25 patients (8,4% ; IC95% [5,4 – 11,4]) ont nécessité une transfusion massive.

3.3 Prédiction de la survenue d'une hémorragie grave par les monomères de fibrine

Les caractéristiques des patients présentant ou non une hémorragie grave sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristique des patients présentant ou non une hémorragie grave

Variable	Patients avec hémorragie grave (n = 47)	Patients sans hémorragie grave (n = 252)	p
Age (en années)	43 [30 – 57]	37 [25 – 52]	0.07
Sexe masculin	34 (72.3%)	206 (81.7%)	0.14
Instabilité hémodynamique persistante	28 (59.6%)	28 (11.1%)	<0.0001
Tests biologiques			
Hb < 11 g/dl	27 (57.4%)	30 (11.9%)	<0.0001
TP < 70%	36 (76.6%)	52 (20.6%)	<0.0001
Fibrinogène < 1.5 g/l	17 (36.2%)	15 (5.9%)	<0.0001
TCAr > 1.5	11 (23.4%)	4 (1.6%)	<0.0001
Taux de plaquettes < 100 G/l	4 (8.5%)	4 (1.6%)	0.02
Coagulopathie traumatique	36 (76.6%)	58 (23%)	<0.0001
MF ≥ 92.45 µg/ml	41 (87.2%)	142 (56.3%)	<0.0001
pH à l'admission	7.24 [7.02 – 7.35]	7.35 [7.31 – 7.39]	<0.0001
Taux de lactates à l'admission (mmol/l)	5.1 [2.9 – 9.1]	1.9 [1.2 – 2.7]	<0.0001

	Patients avec hémorragie grave (n=47)	Patients sans hémorragie grave (n=252)	
Base excess à l'admission (mmol/l)	-8.8 [-17.5 – -6.3]	-2.9 [-5.4 – -1.4]	<0.0001
Scores			
TASH score ≥ 16	20 (42.6%)	10 (4%)	<0.0001
ISS	27 [25 – 34]	22 [18 – 27]	<0.0001
IGS2	37 [27 – 61]	16 [11 – 25]	< 0.001
Groupe sanguin			
A	17 (36.2%)	104 (41.3%)	0.51
B	7 (14.9%)	24 (9.5%)	0.27
AB	0 (0%)	11 (4.4%)	0.22
O	22 (46.8%)	113 (44.8%)	0.80
Transfusion			
Nombre de CGR reçu durant les 6 premières heures	6 [4 – 10]	0 [0 – 0]	<0.0001
Nombre total de CGR reçu au cours de l'hospitalisation	12 [8 – 20]	0 [0 – 3]	<0.0001
Nombre de PFC /PLYO reçu durant les 6 premières heures	5 [4 – 8]	0 [0 – 0]	<0.0001
Nombre total de PFC /PLYO reçu au cours de l'hospitalisation	8 [6 – 15]	0 [0 – 0]	<0.0001

	Patients avec hémorragie grave (n=47)	Patients sans hémorragie grave (n=252)	
Nombre de CPA reçu durant les 6 premières heures	0 [0 – 1]	0 [0 – 0]	<0.0001
Nombre total de CPA reçu au cours de l'hospitalisation	0 [0 – 1]	0 [0 – 0]	<0.0001
Evolution			
Admission en réanimation	44 (93.6%)	113 (44.8%)	<0.0001
Durée de l'hospitalisation en réanimation (en jours)	6 [3 – 13]	3 [1 – 8]	0.006
Nombre de jours passés sans VM à J28	22 [1 – 26]	27 [24 – 28]	<0.0001
Nombre de jours sans dialyse à J28	28 [6 – 28]	28 [28 – 28]	<0.0001
Nombre de jours sans catécholamine à J28	24 [1 – 26]	27 [25 – 28]	<0.0001
Durée de l'hospitalisation (en jours)	21 [5 – 57]	12 [8 – 20]	0.018
Décès à J28	12 (25.5%)	3 (1.2%)	<0.0001

CGR, Concentré de Globules Rouges; CPA, Concentre plaquettaire d'Aphérèse ; Hb, Hémoglobine ; IGS2, Index de Gravité Simplifié; ISS, Injury Severity Score; MF, Monomères de Fibrine ; PFC, Plasma frais congelé ; PLYO, Plasma Lyophilisé; TCAR, ratio du Temps de céphaline activée; TP, Taux de prothrombine ; TASH Trauma Associated Severe Hemorrhage ; VM, Ventilation Mécanique.

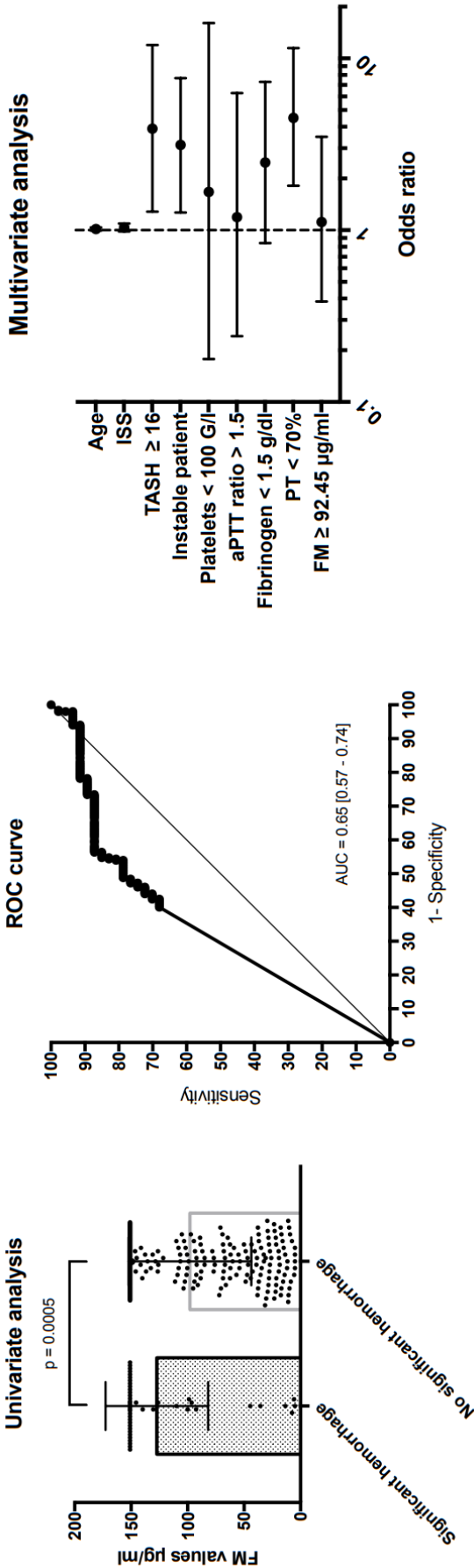
Chez les patients présentant une hémorragie grave, les taux de MF étaient significativement plus élevés : 151 [128,4 – 151] g/ml vs. 107,5 [40,3 – 151], $p = 0,0005$ (Figure 2).

La courbe ROC montrait que les MF avaient une faible capacité à prédire la survenue d'une hémorragie grave avec une aire sous la courbe à 0,65 [0,57 – 0,74] ; $p = 0,0009$ (Figure 2). Après calcul de l'indice de Youden, la meilleure valeur-seuil des MF était 92,45 $\mu\text{g/ml}$. Les performances pronostiques de ce seuil étaient : Se à 87% [74 – 95], Sp à 44% [37 – 50], VPP à 22% [17 – 29], VPN à 95 % [89 – 98], et RV+ à 1,55 [1,33 – 1,81].

L'analyse multivariée par régression logistique a identifié 3 paramètres significativement associés à la présence d'une hémorragie grave : le TP < 70% (OR = 4,5 ; IC95% [1,8 – 11,5], $p = 0,001$), la persistance d'une instabilité hémodynamique (OR = 3,1 ; IC95% [1,3 – 7,7], $p = 0,012$), et un score TASH \geq à 16 (OR = 3,9; IC95% [1,3 – 12], $p = 0,016$).

Un taux de MF \geq à 92,45 n'était pas associé de façon indépendante à la survenue d'une hémorragie grave (OR = 1,1; IC95% [0,4 – 3,5], $p = 0,84$). Les autres variables présentes dans le modèle apparaissent sur la Figure 2. Tous les VIF étaient inférieurs à 2. L'aire sous la courbe ROC était de 0,89. Le test de Hosmer-Lemeshow montrait une bonne validité du modèle ($\chi^2 = 5,97$, $df = 8$, $p = 0,65$).

Figure 2 : MF et hémorragie grave



3.4 Prédiction du recours à une transfusion massive par les monomères de fibrine

Les caractéristiques des patients nécessitant ou non une transfusion massive sont rapportées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients ayant recours ou non à une transfusion massive.

Variable	Patients avec transfusion massive (n = 25)	Patients sans transfusion massive (n = 274)	p
Age (en années)	40 [29 – 53]	39 [25 – 53]	0.77
Sexe Masculin	19 (76%)	221 (80.7%)	0.58
Instabilité hémodynamique persistante	19 (76%)	37 (13.5%)	<0.0001
Tests biologiques			
Hb < 11 g/dl	15 (60%)	42 (15.3%)	<0.0001
TP < 70%	22 (88%)	66 (24.1%)	<0.0001
Fibrinogène < 1.5 g/l	10 (40%)	22 (8%)	<0.0001
TCAr > 1.5	9 (36%)	6 (2.2%)	<0.0001
Taux de plaquettes < 100 G/l	4 (16%)	4 (1.5%)	0.002
Coagulopathie traumatique	22 (88%)	72 (26.3%)	<0.0001
MF ≥ 126.1 µg/ml	22 (88%)	133 (48.5%)	0.0001
pH à l'admission	7.15 [6.95 – 7.29]	7.35 [7.3 – 7.39]	<0.0001
Taux de lactates à l'admission (mmol/l)	5.7 [2.9 – 10.5]	2 [1.3 – 2.9]	<0.0001

	Patients avec transfusion massive (n=25)	Patients sans transfusion massive (n=274)	
Base excess à l'admission (mmol/l)	-9.9 [-20.7 – -7.4]	-3.2 [-5.7 – -1.8]	<0.0001
Scores			
TASH score ≥ 16	12 (48%)	18 (6.6%)	<0.0001
ISS	29 [25 – 32]	22 [18 – 29]	0.0003
IG2S	37 [27 – 63]	17 [11 – 27]	< 0.001
Groupe sanguin			
A	10 (40%)	111 (40.5%)	0.96
B	1 (4%)	30 (10.9%)	0.49
AB	0 (0%)	11 (4%)	0.61
O	13 (52%)	122 (44.5%)	0.47
Transfusion			
Nombre de CGR reçu durant les premières 24 heures	13 [11 – 18]	0 [0 – 2]	<0.0001
Nombre total de CGR reçu au cours de l'hospitalisation	18 [15 – 30]	0 [0 – 4]	<0.0001
Nombre de PFC /PLYO reçu durant les premières 24 heures	12 [8 – 15]	0 [0 – 2]	<0.0001
Nombre total de PFC /PLYO reçu au cours de l'hospitalisation	15 [8 – 24]	0 [0 – 2]	<0.0001

	Patients avec transfusion massive (n=25)	Patients sans transfusion massive (n=274)	
Nombre de CPA reçu durant les premières 24 heures	1 [1 – 2]	0 [0 – 0]	<0.0001
Nombre total de CPA reçu au cours de l'hospitalisation	2 [1 – 2]	0 [0 – 0]	<0.0001
Evolution			
Admission en réanimation	25 (100%)	132 (48.2%)	<0.0001
Durée de l'hospitalisation en réanimation (en jours)	7 [3 – 16]	3 [1 – 8]	0.01
Nombre de jours passés sans VM à J28	16 [0 – 26]	27 [23 – 28]	<0.0001
Nombre de jours sans dialyse à J28	28 [2 – 28]	28 [28 – 28]	<0.0001
Nombre de jours sans catécholamine à J28	22 [0 – 26]	27 [25 – 28]	<0.0001
Durée de l'hospitalisation (en jours)	40 [12 – 70]	12 [8 – 20]	0.002
Décès à J28	7 (28%)	8 (2.9%)	<0.0001

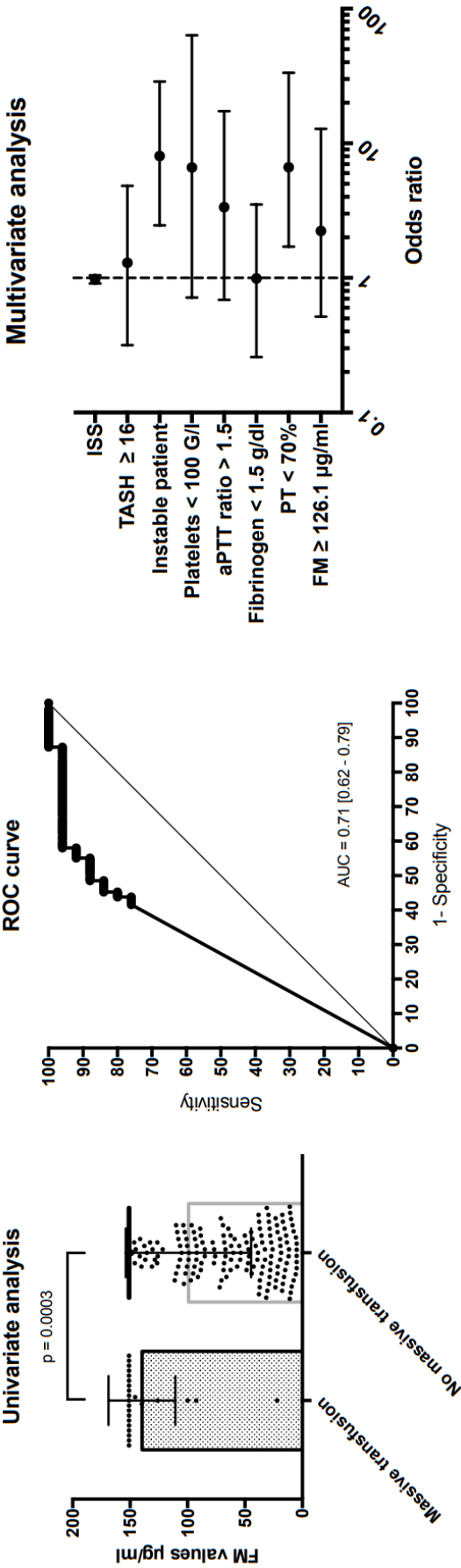
CGR, Concentré de Globules Rouges; CPA, Concentré plaquettaire d'Aphérèse ; Hb, Hémoglobine ; IGS2, Index de Gravité Simplifié; ISS, Injury Severity Score; MF, Monomères de Fibrine ; PFC, Plasma frais congelé ; PLYO, Plasma Lyophilisé; TCAR, ratio du Temps de céphaline activée; TP, Taux de prothrombine ; TASH Trauma Associated Severe Hemorrhage ; VM, Ventilation Mécanique.

Les taux de MF étaient significativement plus élevés : 151 [151 – 151] g/ml vs. 110 [42,8 – 151], $p = 0,0003$ pour les patients transfusés massivement (Figure 3).

La courbe ROC démontrait que les MF avaient une faible capacité pour prédire le recours à une transfusion massive avec une aire sous la courbe à 0,71 [0,62 – 0,79], $p = 0,0006$ (Figure 3). Après calcul de l'indice de Youden, la meilleure valeur-seuil des MF était 126,1 $\mu\text{g/ml}$. Les performances pronostiques de ce seuil étaient : Se à 88% [69 – 97], Sp à 51% [45 – 58], VPP à 14% [9 – 21], VPN à 98% [94 – 100] et RV + à 1,81 [1,5 – 2,19].

L'analyse multivariée par régression logistique a identifié 2 paramètres indépendamment associés au recours à une transfusion massive : le TP < 70% (OR = 6,7; IC95% [1,7 – 33,5], $p = 0,01$), et la persistance d'une instabilité hémodynamique (OR = 8,0; IC95% [2,5 – 28,8], $p = 0,00008$). Un taux de MF $\geq 126,1$ n'était pas associé de façon indépendante au recours à la transfusion massive (OR = 2,2; IC95% [0,5 – 12,8], $p = 0,31$). Les autres variables présentes dans le modèle apparaissent sur la Figure 3. Tous les VIF étaient inférieurs à 2. L'aire sous la courbe ROC était de 0,91. Le test de Hosmer-Lemeshow montrait une bonne validité du modèle ($\chi^2 = 9.3$, $df = 8$, $p = 0.32$).

Figure 3 : MF et transfusion massive

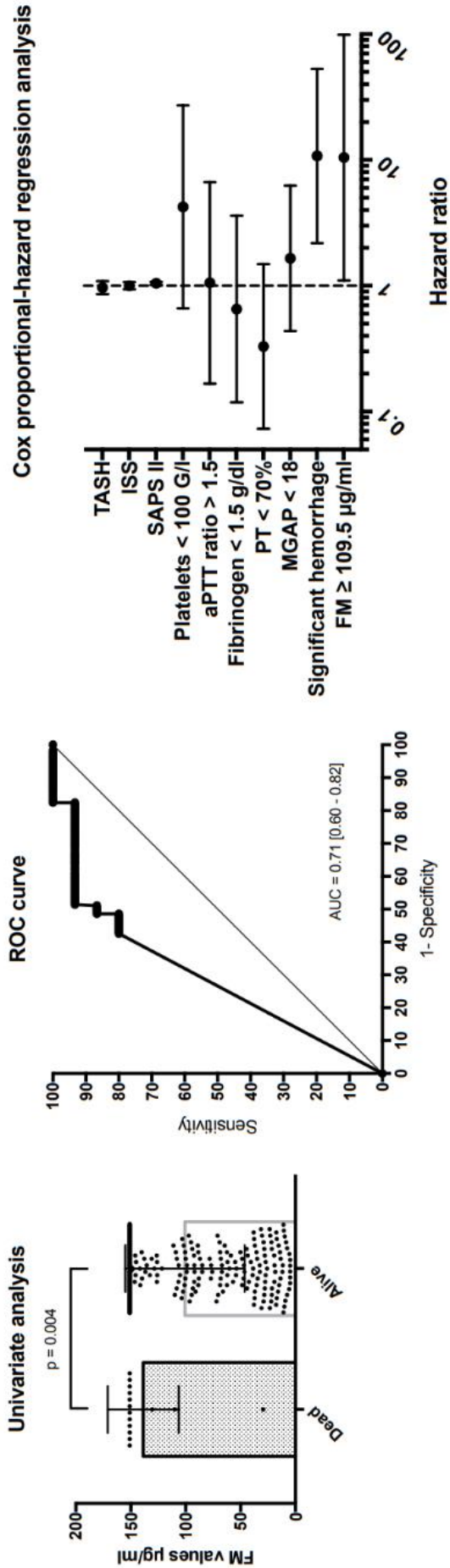


3.5 Prédiction de la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation par les monomères de fibrine

Au 28^{ème} jour après le traumatisme, 15 des 299 patients inclus étaient décédés (5% ; IC95% [2,7 – 7,7]) . Ces patients avaient des taux de MF significativement plus élevés : 151 [151 – 151] $\mu\text{g/ml}$ vs. 126,1 [44,6 – 151], $p = 0,004$ (Figure 4).

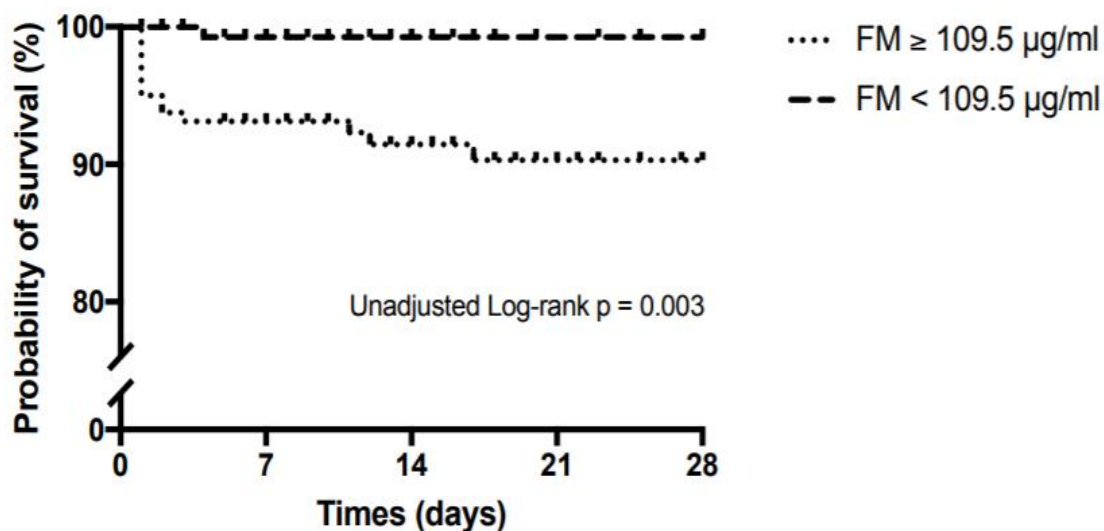
La courbe ROC montrait que les MF ont une capacité satisfaisante pour prédire la mortalité avec une aire sous la courbe à 0,71 [0,60 – 0,82], $p = 0,007$ (Figure 4). Après calcul de l'indice de Youden, la meilleure valeur-seuil des MF était 109,5 $\mu\text{g/ml}$. Les performances pronostiques de ce seuil étaient : Se à 93% [68 – 100], Sp à 49% [43 – 55], VPP à 9% [5 – 14], VPN à 99% [96 – 100], et RV + à 1,82 [1,52 – 2,17].

Figure 4 : MF et mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation



Les courbes de survie de Kaplan Meier montraient que la survie des patients ayant un taux de MF < 109,5 µg/ml à l'admission était significativement plus élevée que celui des patients ayant un taux ≥ 109,5 µg/ml (Log-Rank test : p = 0,003) (Figure 5).

Figure 5 : Courbes de survie de Kaplan Meier



Number at risk / Number events

FM < 109.5 µg/ml group	139/0	110/1	51/1	26/1	20/1
FM ≥ 109.5 µg/ml group	160/0	143/11	96/13	64/14	46/14

Le taux de décès cumulé au 28^{ème} jour d'hospitalisation était de 9,7% (IC95% [4,6 – 14,5]) dans le groupe MF ≥ 109,5 et de 0,8 % (IC95% [0 – 2,2]) dans le groupe MF <109,5 (HR non ajusté: 11,5 [1,5 – 87,6], p = 0,018).

Après ajustement, un taux de MF ≥ 109,5 était indépendamment associé à la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation (HR = 10,4; IC95% [1,1 – 98,9], p = 0,041). Deux autres facteurs étaient également associés à la mortalité au 28^{ème} jour d'hospitalisation : le score IGS 2 (chaque point) (HR = 1,05; IC95% [1,02 – 1,08], p = 0,001) et la présence d'une hémorragie grave (HR = 10,8; IC95% [2,2 – 53,1], p = 0,003). Les autres variables présentes dans le modèle apparaissent sur la Figure 4. Le p global des résidus de Schoenfeld était de 0,8.

4. Discussion

Dans cette cohorte de 299 patients traumatisés sévère, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le taux de MF et la survenue d'une hémorragie grave. Il n'y avait pas non plus d'association entre le taux de MF et le risque de recourir à une transfusion massive, mais nous avons retrouvé une association avec la mortalité toutes causes confondues à 28 jours.

La coagulopathie traumatique est un phénomène désormais bien identifié dans la littérature depuis la première description en 1969 chez des militaires américains blessés au combat durant la guerre du Vietnam [57]. Elle est fréquente puisqu'elle survient chez 25% des patients de traumatologie civile, et 33% des patients de traumatologie militaire [15, 58, 59]. Ses conséquences sont potentiellement graves puisqu'elle est associée à une augmentation des saignements et des besoins transfusionnels, de la morbidité et de la mortalité [58, 59]. Elle serait responsable de la moitié des décès par exsanguination chez les patients traumatisés nécessitant une transfusion massive [65].

Sur le plan physiopathologique, la coagulopathie traumatique regroupe plusieurs phénomènes : une coagulopathie traumatique aigue liée aux lésions tissulaires directes et à l'état de choc et d'hypoperfusion tissulaire qui s'ensuivent, responsables d'une activation importante de la coagulation avec consommation des facteurs de coagulation, de troubles de l'hémostase tels qu'une dysfonction plaquettaire, et d'un état d'hyperfibrinolyse; une coagulopathie induite par les manœuvres de réanimation (dilution liée au remplissage vasculaire), par l'hypothermie et par l'acidose métabolique; et des facteurs liés aux patients tels que les comorbidités et traitements notamment antiagrégants et anticoagulants et certaines prédispositions génétiques [15, 79]. Cliniquement, si la lésion hémorragique initiale est presque toujours liée au traumatisme (saignement artériel ou veineux pouvant être arrêté par compression mécanique, suture/ligature ou embolisation), le saignement lié à la coagulopathie est beaucoup plus diffus, concernant des organes initialement intacts, et sera beaucoup plus difficile à arrêter [79]. La majorité des études sur la coagulopathie traumatique se concentrent sur la baisse des facteurs de coagulation (TP, INR) ou les marqueurs d'excès de fibrinolyse.

Les MF résultent du clivage des fibrinopeptides A et B du fibrinogène par la thrombine, protéase clé dans la physiologie de la coagulation [37, 60]. Ils sont donc un biomarqueur direct de l'activation de la thrombine, survenant avant la chute des facteurs de coagulation comme le TP ou le fibrinogène. Le premier phénomène physiologique survenant après un traumatisme sévère étant une activation de la coagulation parfois excessive, le dosage des MF à l'admission et leur étude pourrait donc être intéressant.

Le taux de MF à l'admission des patients traumatisés sévères semble être un mauvais marqueur prédictif de survenue d'une hémorragie grave. En analyse multivariée, il n'existait pas d'association entre le taux de MF et la survenue d'une hémorragie grave. Dans notre étude, les seuls facteurs associés étaient l'instabilité hémodynamique, le score TASH et un TP < 70%. Si les MF reflètent l'activation de la thrombine au stade initial de la coagulation, la chute des facteurs de coagulation, en particulier du TP, témoigne plutôt de leur consommation excessive après une activation incontrôlée de la coagulation aboutissant à un état d'hypocoagulabilité. De plus, ces tests « conventionnels » de coagulation ont leurs limites : ils ne peuvent détecter certaines anomalies de l'hémostases, telles que la dysfonction plaquettaire, l'hyperfibrinolyse ou un déficit en facteur XIII par exemple; et ne peuvent également pas distinguer la contribution relative entre facteurs pro et anti coagulants [61-63]. Un TP < 70% dans notre étude ou un INR > 1,5 dans d'autres articles sont les signes d'une coagulopathie déjà avancée par consommation des facteurs de coagulation, entretenant le saignement et retardant l'hémostase ce qui explique leur association avec les hémorragies graves et le risque de transfusion massive [64-67]. Par ailleurs, une instabilité hémodynamique à la prise en charge montre l'épuisement des mécanismes physiologiques de compensation le plus souvent en lien avec une grande spoliation sanguine nécessitant une réanimation transfusionnelle importante. En effet, la réponse physiologique à une hypovolémie aiguë entraînant une diminution du débit cardiaque comprend une tachycardie et une vasoconstriction périphérique qui peuvent longtemps maintenir la pression artérielle dans les limites de la normale [69]. L'absence d'hypotension ne permet donc pas d'exclure un saignement modéré ou important, et la classification ATLS des chocs hémorragiques indique que la pression artérielle systolique reste conservée pour un saignement allant jusqu'à 30% de la masse sanguine (soit 1500mL) [68].

Au contraire, la production de MF marquerait un processus physiologique d'hémostase possiblement adapté sans préjuger de l'évolution vers une coagulopathie majeure, ce qui peut expliquer l'absence de lien avec une hémorragie grave. En outre, une élévation isolée des MF, sans instabilité hémodynamique ou consommation des facteurs de coagulation entraînant l'auto-entretien du saignement, ne nécessitera pas obligatoirement de transfusion, expliquant l'absence d'association avec le risque de transfusion massive.

Enfin, le TASH score est un outil développé et validé en traumatologie pour estimer la probabilité de transfusion massive [70-71]. Les variables de ce score sont le taux d'hémoglobine, l'excès de base, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, la présence d'une fracture fémorale ouverte ou sévère, d'épanchement libre intra abdominal ou d'une fracture instable pelvienne, et le sexe. Toutes ces co-variables traduisent le risque d'une hémorragie majeure ou une réponse physiologique à l'hypovolémie, il est donc logique que ce

score soit associé à une hémorragie grave dans notre étude.

Même si les MF ne semblent pas pouvoir détecter une hémorragie grave ou une transfusion massive, un taux de MF $< 92.45\mu\text{g/ml}$ à l'admission hospitalière avait une excellente sensibilité (87% ; [74 – 95]) et valeur prédictive négative (95% ; [89 – 98]) et pourrait peut-être éliminer la survenue d'une hémorragie grave ; de même, un taux de MF $< 126.1\mu\text{g/ml}$ pourrait éliminer la nécessité d'une transfusion massive (Se = 88% [69 – 97] ; VPN = 98% [94 – 100]). Le dosage des MF pourrait ainsi constituer un test diagnostique intéressant pour identifier les patients à faible risque hémorragique à la prise en charge hospitalière.

Un taux de MF $\geq 109.5\mu\text{g/ml}$ était indépendamment associé à la mortalité toutes causes confondues à 28 jours dans notre étude. Au même titre que la gravité de l'hémorragie, les MF seraient donc associés à la mortalité bien que nous n'ayons pas retrouvé d'association avec le risque d'hémorragie grave ou de transfusion massive. Le lien entre MF et mortalité pourrait avoir une autre origine que l'hémorragie initiale. L'analyse de cohortes de patients en traumatologie a montré que leur mortalité suivait une distribution trimodale : immédiate, précoce et retardée [72-74]. Dans une cohorte de 68 454 traumatisés sévères inclus entre 1996 et 2008, le taux de mortalité global était de 3,4% et les causes de décès les plus fréquentes étaient le traumatisme crânien grave (51,6%), l'hémorragie aiguë (30%) et la défaillance multi viscérale (14,5%) [72].

Dans notre étude, les traumatisés crâniens étaient exclus, et le lien entre MF et hémorragie grave ne semble pas établi. Cependant, nous avons retrouvé chez les patients présentant un taux de MF à l'admission $\geq 109.5\mu\text{g/ml}$ une durée significativement plus longue de ventilation mécanique, d'épuration extra rénale et de soutien aminergique (Annexe 1). Une des hypothèses pourrait être la formation de microthrombi intra-vasculaires dans le cadre d'une activation intense de la cascade de coagulation avec coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) entraînant des lésions tissulaires hypoxiques par hypoperfusion et alors une défaillance d'organe. Par ailleurs, un lien entre mortalité et taux de MF avait déjà été montré dans le cadre d'infarctus aigu du myocarde où les MF témoignaient d'une activation importante de la thrombine et d'une activité prothrombotique, et dans la fibrillation atriale [75-76].

Limites de l'étude

Cette étude présente de nombreuses limites. Il s'agit d'une étude monocentrique, limitant la validité externe de nos résultats. Cependant, la population de notre cohorte était comparable aux patients d'études similaires en traumatologie, en particulier concernant la proportion

d'hémorragies graves, de transfusion massive, de coagulopathie traumatique et de mortalité [15, 73, 77]. Il s'agit également d'une étude rétrospective, limitant la validité interne.

Enfin, nous avons choisi d'exclure tous les patients présentant un traumatisme crânien grave associé défini par un score AIS tête ≥ 3 . La coagulopathie associée aux traumatismes crâniens graves est une entité spécifique désormais décrite et reconnue, associée à l'apparition ou à l'aggravation de saignements intra crâniens, à la morbidité, au pronostic fonctionnel à court et long terme et à la mortalité [71]. Même si elle partage de nombreux points communs avec la coagulopathie classique des traumatisés sévères, elle diffère notamment par un rôle moins important de la protéine C activée, la libération dans la circulation de facteur tissulaire présent en quantité importante dans le parenchyme cérébral, la libération de microparticules suite à la souffrance de cellules gliales et de neurones dans un contexte d'altération de la barrière hémato encéphalique qui perd son rôle protecteur, et la libération d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ou d'urokinase (uPA) [15, 79, 80, 81, 82]. Dans la littérature, l'association traumatisme sévère et traumatisme crânien grave, comparé à l'un ou l'autre isolément, induit plus fréquemment une coagulopathie et une CIVD, et résulte en une mortalité plus élevée [83]. L'impact de l'hémorragie est également très différent en traumatologie crânienne : un saignement même minime peut conduire à des conséquences extrêmement sévères en raison du caractère inextensible du crâne; on constate une incidence moindre d'hémorragies graves et de transfusions massives; et il existe d'importantes différences en termes de morbidité (déficits neurologiques à moyen et long terme) et de mortalité [83]. L'inclusion de traumatisés crâniens graves aurait pu biaiser nos résultats, qui ne sont donc pas extrapolables à cette population.

5. Conclusion

Dans une population de traumatisés sévères, nous n'avons pas retrouvé de lien entre élévation des monomères de fibrine à l'admission et hémorragie grave ou transfusion massive. L'instabilité hémodynamique et un TP < 70% étaient les critères significativement associés à la survenue d'une hémorragie grave ou au recours à une transfusion massive. Une élévation des MF $\geq 109,5$ $\mu\text{g/ml}$ semble cependant être un facteur indépendamment associé à la mortalité à 28 jours. L'absence d'élévation des MF pourrait également être un indice rassurant quant à l'absence d'hémorragie grave ou de recours à transfusion massive.

6. Références bibliographiques

1. Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg.* 2007;31(7):1507-11.
2. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S3-11.
3. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 - *The Lancet*
4. Baker SP, O’neill B, Haddon WJ, Long WB. The Injury Severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 1974;14(3):187
5. Hagiwara S, Oshima K, Murata M, Kaneko M, Aoki M, Kanbe M, et al. Model for predicting the injury severity score. *Acute Med Surg.* 2014;2(3):158-62.
6. Janak JC, Sosnov JA, Bares JM, Stockinger ZT, Montgomery HR, Kotwal RS, et al. Comparison of Military and Civilian Methods for Determining Potentially Preventable Deaths: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2018;153(4):367-75.
7. Tieu B, Holcomb JB, Schreiber M. Coagulopathy: Its pathophysiology and treatment in the injured patient. *Journal of Surgery.* 2007;31(5):1055-64.
8. Cattle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):71-84.
9. 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.
10. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(2):73-84.
11. Baxt WG, Jones G, Fortlage D. The trauma triage rule: a new, resource-based approach to the prehospital identification of major trauma victims. *Ann Emerg Med.* 1990;19(12):1401-6.
12. El-Menyar A, Mekkodathil A, Abdelrahman H, Latifi R, Galwankar S, Al-Thani H, et al. Review of Existing Scoring Systems For Massive Blood Transfusion in Trauma Patients: Where Do We Stand?
13. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommendations

- sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesthésie & Réanimation*. 2015;1(1):62-74.
14. Eick BG, Denke NJ. Resuscitative Strategies in the Trauma Patient: The Past, the Present, and the Future. *J Trauma Nurs*. 2018;25(4):254-63.
 15. Vernon T, Morgan M, Morrison C. Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. *Acute Med Surg*. 2019.
 16. Bogert JN, Harvin JA, Cotton BA. Damage Control Resuscitation. *J Intensive Care Med*. 2016;31(3):177-86
 17. Naumann DN, Khan MA, Smith JE, Rickard R, Woolley T. Future strategies for remote damage control resuscitation after traumatic hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(1):163-6.
 18. Jenkins DH, Rappold JF, Badloe JF, Berséus O, Blackburne L, Brohi KH, et al. THOR Position Paper on Remote Damage Control Resuscitation: Definitions, Current Practice and Knowledge Gaps. *Shock*. 2014;41(0 1):3-12
 19. Leo-Kodeli S. Hémorragie massive : Harmonisation des pratiques transfusionnelles.:27.
 20. Recommandations HAS/ANSM Choc hémorragique et situations à risque de transfusion massive .
 21. Clinical Guide to Transfusion.Chapter 11. Massive Hemorrhage and Emergency transfusion .Canadian Blood services
 22. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Outcomes of patients receiving a massive transfusion for major trauma. *Br J Surg*. 2018;105(11):1426-34.
 23. Zhu CS, Cobb D, Jonas RB, Pokorny D, Rani M, Cotner-Pouncy T, et al. Shock Index and Pulse Pressure as Triggers for Massive Transfusion. *Journal of Trauma and Acute Care*
 24. David J-S, Imhoff E, Durand M, Gibault P, Augey L, Tazarourte K. Transfusion massive et coagulopathie. :10.
 25. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-82.
 26. Scores de gravité en Réanimation . Conférences d'actualisation SFAR 2019
 27. Schaal J-V, Raux M. Triage et scores de gravité. :12.
 28. Sartorius D, Le Manach Y, David J-S, Rancurel E, Smail N, Thicoïpé M, et al. Mechanism, glasgow coma scale, age, and arterial pressure (MGAP): a new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. *Crit Care Med*. 2010;38(3):831-7.

29. Figueiredo S, Taconet C, Harrois A, Hamada S, Gauss T, Raux M, et al. How useful are hemoglobin concentration and its variations to predict significant hemorrhage in the early phase of trauma? A multicentric cohort study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):76.
30. 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*. mars 2017;48(3):674-9.
31. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):541-5.
32. El-Menyar A, Mekkodathil A, Abdelrahman H, Latifi R, Galwankar S, Al-Thani H, et al. Review of Existing Scoring Systems For Massive Blood Transfusion in Trauma Patients: Where Do We Stand?. 2019
33. de Prost D, Salomon L, Verpillat P. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. :10.
34. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. :8.
35. Weinmann L. Le dosage des monomères de fibrine: étude in vitro, et intérêt en traumatologie. :115.
36. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013;121(10):1712-9.
37. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1856-66.
38. Zhmurov A, Protopopova AD, Litvinov RI, Zhukov P, Weisel JW, Barsegov V. Atomic Structural Models of Fibrin Oligomers. *Structure*. 2018;26(6):857-868.e4.
39. Haselager EM, Vreeken J. Clinical significance of « circulating fibrin monomers ». *J Clin Pathol*. 1981;34(5):468-72.
40. Lerolle N, Borgel D, Diehl J. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation*. 2008;17(4):348-54.
41. Bollaert J, Annane D, Aube H, Bedos J, Cariou A, Ducheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation*. 2002;11(8):567-74.
42. Park K-J, Kwon E-H, Kim H-J, Kim S-H. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med*. 2011;31(3):143-7.

43. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(5):460-5.
44. Gris J-C, Cochery-Nouvellon E, Bouvier S, Jaber S, Albanese J, Constantin J-M, et al. Clinical value of automated fibrin generation markers in patients with septic shock: a SepsisCoag ancillary study. *Br J Haematol.* 2018;183(4):636-47.
45. Kochi M, Shimomura M, Hinoi T, Egi H, Tanabe K, Ishizaki Y, et al. possible role of soluble fibrin monomer complex after gastroenterological surgery. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2209-16.
46. Gauss T, Gayat E, Harrois A, Raux M, Follin A, Daban J-L, et al. Effect of early use of noradrenaline on in-hospital mortality in haemorrhagic shock after major trauma: a propensity-score analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1237-44.
47. Figueiredo S, Duranteau J. Actualités sur la coagulopathie du choc hémorragique traumatique. :12.
48. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *Journal of Intensive Care.* 2017;5(1):6.
49. Levrat A, Defournel C, Savary D, David JS. Anomalies de la coagulation et traumatisme grave. 2010;20.
50. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1919-25.
51. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *Journal of Intensive Care.* 2017;5(1):14.
52. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S91-96.
53. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, Wutzler S, Simanski C, Paffrath T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2010;12(2):211-9.
54. Meissner A, Schkenke P. Massive bleeding and Massive transfusion. *Transfus Med Hemother* 2012 ;39 (2) : 73-84.
55. Paugam-Burtz C., Petrov T., De La Coussaye J.E., et al. Traumatismes abdominopelviens. Journées thématiques de la Sfmuc de Clermont-Ferrand. In SFEM éditions 2010.

56. Ricard-Hibon A, Hamada S, Gauss T. Le patient polytraumatisé : les défis de l'accueil hospitalier. :11.
57. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA III, Mills DE, Andren R, Phillips LL. Coagulation disorders in combat casualties. I: acute changes after wounding. *Ann Surg.* 1969;169(4):455-462.
58. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003;54(6):1127- 1130.
59. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma.* 2008;64(6):1459-1465.
60. Hosaka A, Miyata T, Aramoto H et al. Clinical implication of plasma level of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2005;42(2):200-5.
61. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth.* 2013;111(Suppl 1):i71-82.
62. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol.* 2009;147:77–82.
63. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:17–25.
64. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion.* 2009;49:34–39.
65. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003;55:39–44.
66. Holcomb JB, Wade CE, Michalek CE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008;248(3):447-58.
67. Verma A, Kole T. International normalized ratio as a predictor of mortality in trauma patients in India. *World J Emerg Med.* 2014;5(3):192-5.
68. Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Manual.* Chicago:American College of Surgeons;1997. pp. 103–112.
69. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
70. Yücel N, Lefering R, Maegele M et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening

- hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60(6):1228-36.
71. Maegele M, Lefering R, Wafaisade A et al. Revalidation and update of TASH-Score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. *Vox Sang*. 2011;100(2):231-8.
72. Dutton RP, Stansbury LG, Leone S, Kramer E, Hess JR, Scalea TM. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. *J Trauma*. 2010;69(3):620-6.
73. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, Barkatali BM, Pape HC. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsic Studies. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148844.
74. Sobrino J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013;26(2):120-3.
75. Kontny F, Dempfle CE, Abildgaard U. Fibrin monomer antigen: a novel marker of mortality in acute myocardial infraction. *Eur Heart J*. 1999;20(11):808-812.
76. Rivera-Caravaca JM, Roldàn V, Romera M et al. Soluble fibrin monomer complex and prediction of cardiovascular events in atrial fibrillation: the observationnal Murcia Atrial Fibrillation Project. *J Gen Intern Med*. 2018;33(06):847-854.
77. Peralta R, Vijay A, El-Menyar A et al. Trauma resuscitation requiring massive transfusion: a descriptive analysis of the role of ratio and time. *World J Emerg Surg*. 2015;10:36.
78. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2017;16:630-47.
79. Chang R, Cardenas J, Wade C, Holcomb J. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016;128(8):1043-1049.
80. Nekludov M, Mobarrez F, Gryth D, Bellander BM, Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014;31(23):1927-1933.
81. Morel N, Morel O, Petit L et al. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2008;64(3):698-704.
82. Tian Y, Salsbery B, Wang M et al. Brain-derived microparticles induce systemic coagulation in a murine model of traumatic brain injury. *Blood*. 2015;125(13):2151-2159.
83. de Oliveira Manoel AL, Neto AC, Veigas PV, Rizoli S. Traumatic brain injury

associated coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2015;22(1):34-44.

84. Reiss RF. Hemostatic defects in massive transfusion: rapid diagnosis and management. *Am J Crit Care*. 2000;9:158-165.

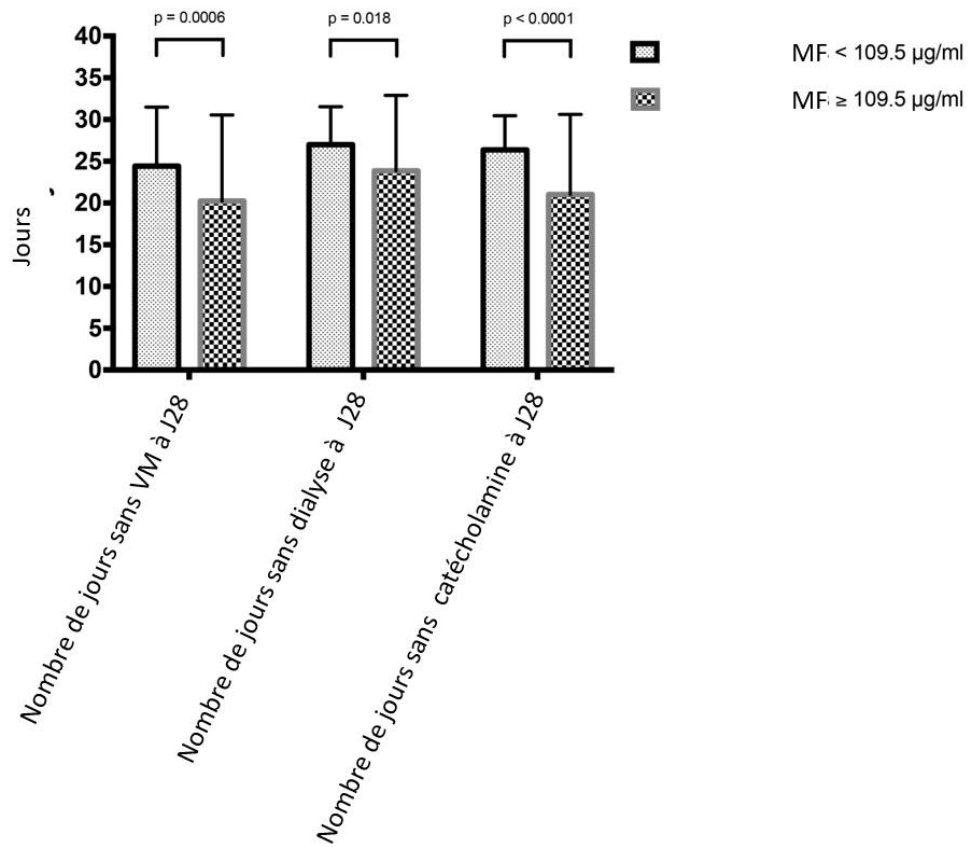
LISTE DES ABREVIATIONS

ABC score	Assessment of Blood Consumption score
AIS	Abbreviated Injury Scale
AUC	Area under the curve
CGR	Concentré de globules rouges
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
DCR	Damage control resuscitation
DS	Déviatoin standard
EER	Epuration extra rénale
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
GSC	Glasgow coma scale
Hb	Hémoglobine
HIA	Hôpital d'instruction des armées
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
INR	International Normalized Ratio
IGSII	Index de Gravité Simplifié II
ISS	Injury Severity Score
MF	Monomères de fibrine
MGAP	Mechanism, Glasgow score scale, Arterial Pressure
OR	Odds ratio
PAS	Pression artérielle systolique
PFC	Plasma frais congelé
PLYO	Plasma lyophilisé
ROC	Receiver operatign characteristic
RV+	Rapport de vraisemblance positif
SAUV	Salle d'accueil des urgrnces vitales
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité

SRLF	Société de Réanimation de langue française
TASH	Trauma Associated Severe Hemorrhage
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
VIF	Facteur d'influence de la variance
VM	Ventilation mécanique
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

ANNEXES

Annexe 1 : lien entre MF et VM/dialyse/soutien aminergique



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



Résumé

Introduction. En traumatologie, la première cause de mortalité évitable est l'hémorragie.

De nos jours, de nombreuses mesures diagnostiques et thérapeutiques comme l'adoption de protocole de transfusion massive ont permis de réduire la mortalité par exsanguination. Ainsi, la détection précoce des patients à risque d'hémorragie grave permet de mettre en œuvre rapidement et de manière adaptée ce type de protocole. Cependant le nombre de facteurs de risque déjà décrit dans la littérature est globalement limité. Les monomères de fibrine (MF) reflètent directement l'action de la thrombine et sont donc des marqueurs précoces de l'activation de la coagulation. Leur utilité reste à démontrer en traumatologie. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt du dosage des MF à l'admission des patients traumatisés sévères pour prédire la survenue d'une hémorragie grave.

Matériel et méthodes. Analyse rétrospective d'un registre prospectif monocentrique, réalisée de janvier 2012 à décembre 2017. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la SRLF (CR SRLF 19-13). Tous les patients présentant un traumatisme sévère, défini par un score ISS > 15, ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient : traitement par anticoagulant ou antiagrégant, traumatisme crânien grave associé, absence de dosage de MF à l'admission et grossesse. Les caractéristiques des patients, le résultat du bilan biologique à l'admission, les scores ISS/IGS2/TASH, le volume et type des produits sanguins labiles et l'évolution des patients étaient recueillis prospectivement. Une hémorragie grave était définie comme la transfusion de 4 CGR ou plus dans les 6 heures après l'admission.

Une analyse univariée puis multivariée par régression logistique a été réalisée afin de déterminer l'association entre MF et hémorragie grave ou recours à la transfusion massive. Un modèle de Cox ajusté a été utilisé pour montrer l'association entre MF et mortalité à J28.

Résultats. Durant la période d'étude, 299 patients ont été analysés. La prévalence des hémorragies graves était de 15,7% [11,7 – 19,7] et celle de la transfusion massive de 8,4% [5 – 11,4]. Les MF étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une hémorragie grave (151 [128,4 – 151] µg/ml vs. 107,5 [40,3 – 151], $p = 0.0005$). Le taux de MF à l'admission avait une faible capacité pour prédire la survenue d'une hémorragie grave avec une AUC à 0,65 [0,57 – 0,74]. Le meilleur seuil de MF pour prédire une hémorragie grave était 92,45 µg/ml. A ce seuil, la sensibilité était de 87% la spécificité de 44% et les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 22% et 95%. Après analyse multivariée, les MF n'étaient ni associés à une hémorragie grave (OR = 1,1 [0,4 – 3,5]) ni au recours à la transfusion massive (OR = 2,2 [0,5 – 12,8]). Par contre, après ajustement, un taux de MF $\geq 109,5$ µg/ml était indépendamment associé à la mortalité à J28 (HR = 10,4 [1,1 – 98,9]).

Conclusion. Notre étude ne montre pas d'association significative entre le taux de MF à l'admission et la survenue d'une hémorragie grave ou le recours à une transfusion massive après un traumatisme sévère. Cependant, les MF semblent être associés à la mortalité à J28.

Mots clés. hémorragie grave, monomères de fibrine, transfusion massive, traumatisé sévère