



HAL
open science

Hypofibrinogénémie lors du choc hémorragique traumatique : prévalence, facteurs prédictifs et association à la mortalité

Jennifer Bas Dit Nugues

► **To cite this version:**

Jennifer Bas Dit Nugues. Hypofibrinogénémie lors du choc hémorragique traumatique : prévalence, facteurs prédictifs et association à la mortalité. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02420628

HAL Id: dumas-02420628

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02420628>

Submitted on 20 Dec 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.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**Hypofibrinogénémie lors du choc hémorragique traumatique : prévalence,
facteurs prédictifs et association à la mortalité**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

BAS DIT NUGUES Jennifer

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE

Le 28/09/2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN DE LA GARDANDERIE

Directeur de thèse : M. le Professeur Pierre BOUZAT

Membres : M. le Professeur Jean-Stéphane DAVID

M. le Docteur François-Xavier AGERON

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

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
REMERCIEMENTS	8
ABREVIATIONS.....	20
RESUME.....	21
INTRODUCTION.....	23
1- Traumatisme et coagulopathie	23
2- Fibrinogène et coagulopathie.....	24
3- Fibrinogène et choc hémorragique	25
4- Intérêt de l'étude.....	26
MATERIEL ET METHODE	28
1- Design de l'étude	28
2- Population étudiée.....	28
3- Protocole de l'étude et recueil des données	28
4- Définition choc hémorragique et hypofibrinogénémie	30
5- Association entre données physiologiques et hypofibrinogénémie ?.....	30
6- Objectifs de l'étude	31
7- Analyse statistique.....	31
RESULTATS.....	33
1- Description de la population.....	33
2- Prévalence de l'hypofibrinogénémie et mortalité.....	40
3- Association entre PAS, FC, SI et hypofibrinogénémie	42
DISCUSSION	45
1- Choc hémorragique et hypofibrinogénémie.....	45
2- Hypofibrinogénémie : Prévalence.....	46
3- Hypofibrinogénémie et mortalité.....	47
4- Facteurs associés à une hypofibrinogénémie.....	47
5- Limites de l'étude	50
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE.....	56
SERMENT D'HIPPOCRATE	60

LISTE DES ENSEIGNANTS



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

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAUREN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

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

*« Quand vous connaîtrez les faits scientifiques gardez-vous de vous croire
médecin il n'appartient pas à tous de devenir des artistes »*

Armand TROUSSEAU

A Papy Pierrot

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Mr le Professeur Jean-François PAYEN :

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour ces cinq années passées à vos côtés, pour l'encadrement des internes dont vous faites une priorité, vos enseignements, votre patience et votre pédagogie. Merci également pour votre bienveillance et votre disponibilité. Même si je repars de Grenoble c'est auprès de votre équipe d'excellence que j'ai commencé à apprendre mon métier. J'espère que j'en serai à la hauteur.

A Mr le Professeur Jean-Stéphane DAVID :

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury afin d'apporter votre regard et vos connaissances sur ce travail. Merci pour votre enseignement lors du DIU PCTS et merci de m'accepter au sein de votre équipe en post internat.

A Mr le Professeur Pierre BOUZAT

Merci de m'avoir fait confiance pour me proposer ce sujet. Merci pour ces 5 années, pour ton enseignement, ton expérience que tu m'as permis de partager en particulier au bloc des urgences. Mais également merci pour ta bonne humeur, ton franc-parler et tes éclats de rire qui mettent une ambiance très agréable au BU/DCA.

A Mr le Docteur François-Xavier AGERON

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je voudrais te remercier également pour ton implication en particulier pour les statistiques. Merci d'avoir toujours répondu à mes nombreux mails de façon aimable, merci d'avoir pris le temps des appels par skype depuis Londres, cette année qui n'était pas de tout repos et simple pour toi. Merci pour tout le travail que tu as réalisé. Je t'ai rencontré pour la première fois lors de ce transport inter hospitalier un peu particulier dont je me souviendrai longtemps. Pour cette journée merci de ta gentillesse, de ta compréhension et de ton aide précieuse. Merci d'être là aujourd'hui.

A ma famille

A mes parents sans qui je n'en serai pas là

A toi **papa** : Merci d'être là, de croire en moi (même si tu ne le dis pas 😊), merci de tout ce que tu fais pour moi depuis toujours. Merci d'avoir toujours été ma « lumière », pour ces révisions de maths qui se terminaient en général mal (grâce à tes talents de pédagogue 😊), pour avoir tenté de me rendre moins nul en informatique (peine perdue...), pour ton mauvais caractère. Mais surtout merci pour ton amour, pour tout m'avoir appris, pour cet aller-retour à Epinal, pour ta patience et pour m'avoir inculqué les valeurs de respect, de courage et d'honnêteté qui m'ont permis de me construire et de devenir celle que je suis. Je t'aime

A toi **maman** : Je crois que merci est un petit mot pour tout ce que tu fais pour moi depuis toujours. Merci d'être là en toutes circonstances, malgré les moments de doutes et de stress. Merci pour ta force, ton courage et cette si grande importance que tu portes à notre famille. Merci de croire en moi quoi qu'il arrive, et de ton soutien indéfectible. Merci d'avoir écouté des centaines de fois tous mes petits malheurs et problèmes. Merci de trouver les mots pour me faire avancer. Merci d'avoir su me dire quand tu n'étais pas d'accord avec moi (même si ça ne me plaisait qu'à moitié) pour me faire grandir et évoluer. Tu es mon moteur, ma force, ma plus fidèle confidente. C'est grâce à toi que je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui. Je sais que ce soir tu es fière (car toi tu le dis 😊) de ce que j'ai réalisé mais j'espère que je serai à la hauteur dans ma vie de tout ce que tu m'as appris et que tu seras toujours fière de la personne que je serai. Tu es une incroyable maman.

A **Valentin** : Merci de m'avoir supporté toutes ces années avec ta bonne humeur légendaire. Même si parfois je peux avoir envie de t'étriper pour te faire taire, merci d'être là chaque jour, de me faire rire, de mettre cette ambiance à chaque repas de famille dont toi seul a le secret. Merci pour tes concours de tucs, tes chansons à n'en plus finir et ton air rituel. Merci d'être ce petit frère que j'aime tant, joyeux, compréhensif, attentionné et capable de rendre heureux les gens qui l'entourent. Je suis fière de toi et serai toujours là pour toi.

A **Karine** : A toi ma sœur, ma confidente, ma moitié. Toi, qui es si différente mais sans qui je ne serai pas tout à fait moi. Merci pour ton soutien, pour tous les moments partagés, pour l'oreille attentive que tu es chaque jour, pour ta force de caractère, pour les heures passées au téléphone à débriefer de tout et n'importe quoi, pour notre belle complicité. Tu sais m'écouter, me conseiller, tu peux douter, hésiter en même temps que moi mais je sais que quel que soit le choix que je fasse tu me soutiendras toujours. A "Ce petit rien qui nous lie aux autres quand ça ne va pas, notre ultime langage de survie qui remet le monde à l'endroit". Je t'aime ma sœur.

A **Rémi** : Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble et tous ceux à venir, au poste que tu viens de décrocher, à ces tentes montées à 5h du mat sous les ordres de ma sœur... Et surtout merci d'être là pour Karine chaque jour.

A **mamie kiki** et **papy pierrot** pour tout ce que vous nous avez apporté, à tous ces repas de famille, ces noëls, ces anniversaires dans le garage, ces spectacles, ces négociations entre cousines, à votre patience pour nous aider à réaliser nos cabanes, à notre voyage à Martigues, à votre gentillesse et à tout votre amour. Papy je pense fort à toi ce soir et c'est à toi que je dédie cette soutenance, tu me manques.

A **mamie dédé** et **papy momo** pour tous ces moments ensemble, ces vacances à Montmerle puis au Brasilia, pour avoir couru derrière moi lorsque j'apprenais à faire du vélo, pour ce voyage à l'autre bout du monde, pour ce T shirt avec les dauphins et pour tout l'amour que vous nous portez.

A **Olivier** et **Sandrine** : pour votre accueil chaleureux à chaque repas de famille, pour nos week end au chalet, pour votre attention, votre gentillesse et votre joie de vivre. A **Flo** pour cet enfant que tu es qui devient ado, pour tes tournois de tennis, tes beûûtes, ton sourire, ta joie de vivre, à l'attention que tu portes déjà tellement aux autres, tu es formidable. A **Lisa**, ma filleule, à ta candeur, ton innocence, ton sourire, tes tresses et ta joie de vivre.

A **Fred** et **Fred** : Ovaz, berkenen, trochkin ; pour ces bons moments en famille, pour nos danses endiablées même au milieu de l'après-midi 😊 , pour l'aide précieuse lors de la préparation des 50 ans de maman, pour ce spectacle de Mickael Jackson. Merci d'être là aujourd'hui. A **Lucile** : Pour ces week end à Londres, ces coups de lune et tous nos souvenirs d'enfance. A **Quentin** et **Pauline**.

A **Jean Christophe** et **Sabine** pour toutes ces bouteilles de champagne bues dans votre belle région, pour tous ces moments passés avec vous qui sont toujours remplis de joie et de bonne humeur, pour ces visites des caves Mercier, pour la famille que vous avez su construire, pour votre courage et votre gentillesse lorsque l'on est chez vous. Même si l'on est loin je pense souvent à vous. A **Manon, Lauryne et Salomé** : A vous mes cousines, qui êtes dans mon cœur même si nous ne sommes pas à côté, à ces moments passés avec vous à Reims ou à Nouméa, à tonton qui tape. Merci d'être venue ce soir, ça me touche énormément. A **Nina et Théo**.

A **Patrick, Catherine, Seb, Amandine, Gaël, Zuly et Lily-Rose** : Pour votre gentillesse et votre générosité. Merci Patrick de ta patience lors de mon apprentissage du ski, merci de ne pas m'avoir abandonnée en haut de cette piste ce jour de grand vent avec jour blanc alors que je ne voulais plus avancer. Merci surtout pour toutes les raclettes, tartiflettes et tous ces moments passés chez vous.

A **Cathy et Bruno** : Merci à toi Cathy qui tiens une place particulière dans mon cœur, celle de marraine. Merci pour tous ces moments avec toi, ces vacances, cette virée entre filles pour mes 20 ans, ce repas en haut du crayon de la part dieu, merci pour ta générosité, et ta gentillesse. Merci à vous de faire partie de ma vie.

A **Ginette et Loulou** : Merci pour tous ces moments chez vous, pour ces photos, ces parties de pétanque. Merci pour votre sincérité et votre simplicité.

A mes filleuls **Lisa et Marceau** dont je vais pouvoir profiter beaucoup plus à partir de novembre. Je suis heureuse et fière d'être votre marraine et je ferai tout pour en être à la hauteur.

A ma belle-famille qui est devenue au fil du temps une partie de ma famille :

A **Raoul** pour m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille, à vos petits plats, vos achats de pommes et raisins 😊, à cette ville fortifiée, à notre voyage à Saint Pétersbourg, ou en Thaïlande, à l'Ouest, à votre générosité et votre gentillesse.

A **Marine**, ma belle-sœur, à ta générosité, ta sensibilité, merci d'être cette personne sur qui l'on peut compter, merci pour ton aide lors du petit moment de panique sur les stats, pour ta réactivité et ta patience pour m'expliquer ce que je ne comprenais pas. Sache que tu pourras toujours compter sur moi.

A **Johann** pour ton calme (qui contraste avec le caractère de ton frère 😊), ton côté si facile à vivre, à tous ces repas chez vous qui sont à chaque fois un plaisir, au montage de la tonnelle pour mes 30 ans, à ta curiosité pour toutes les choses de la vie et à ta générosité.

A **Nath** pour ta joie de vivre, ton courage, ton sourire, ta bonne humeur, pour le pool house 😊 et toutes tes attentions pour les autres et bien sûr à votre magnifique **Noémie**.

A **Juan**, pour votre sourire (à l'image de votre fille...), votre discrétion et pour votre accueil toujours chaleureux dans votre maison.

A **Jean et Simone** pour votre gentillesse, pour vos cardons à la moelle (les meilleurs que je n'ai jamais mangé), pour ce joli séjour à Colmar (et Jean je vous assure que je suis assez costaud pour ce métier !!).

A **Renée** : pour ces noëls, cet appartement et ces dimanches au bord de la piscine.

A **Antoine** pour cette course en Kart où je pense avoir quand même fini devant toi !

A **Brigitte** qui nous manque tant ce soir. Je suis heureuse de vous avoir connu, merci pour votre gentillesse, ces séjours à Tamaris, vos encouragements pour l'internat, votre attention à chacun. Merci d'avoir créé cette superbe famille, je sais que vous veillez sur nous et devez être fière ce soir mais aussi chaque jour. Merci d'avoir inculqué à vos enfants ces valeurs si précieuses de la famille, du respect et de l'amour. Je pense à vous très fort aujourd'hui.

A mes amis :

A **Jade** : mon amie d'enfance devenue cette amie tellement importante : ma meilleure amie. A toi avec qui j'ai grandi et me suis construit. A tous ces moments d'enfance où l'on se prenait pour des princesses, à nos premiers talents de romancière, à nos vacances où l'on se faisait passer pour des fausses jumelles (pas grand monde ne nous croyait...). Puis, à toutes nos discussions d'ado sur la psychologie des hommes et nos vies futures. Merci à toi aujourd'hui pour ces soirées autour d'un verre, ces jours de l'an arrosé avec des lendemains au ski difficile..., pour ta spontanéité, ta loyauté, ta générosité et ta gentillesse. Merci d'avoir été là pour les fous rires mais aussi dans les moments plus difficiles. Merci d'être cette amie toujours présente (mais pas toujours ponctuelle 😊). Merci de m'avoir permis d'être la marraine de ton fils que j'aime tant. Merci pour toutes ces choses qui font de toi cette amie si formidable qui compte tellement pour moi.

A **Chris** qui est entré dans ta vie et a su te rendre heureuse. Merci d'être devenu bien plus que le mari de Jade ; un véritable ami et le père de mon filleul. Ne change pas je t'adore !

A **Caro** : mon amie depuis le lycée. Merci pour tous ces moments passés : nos soirées (nos bouteilles bien cachées dans le sac à main 😊), le cap d'Agde, les karaokés, l'Allemagne, le jet ski, les week end au ski (sans neige...), tous nos fous rires, les saunas... Merci pour ta spontanéité, et ton perfectionnisme qui te caractérise. Merci pour tout ce que l'on partage et pour tous nos futurs moments. Je suis heureuse de t'avoir comme amie.

A **Augustin** : Merci de rendre heureuse Caro chaque jour. Merci pour tous ces repas et moments partagés et promis qu'un jour toi aussi tu feras du jet 😊

A **Valérie** : Toi que j'ai rencontré au SMA et qui est devenue cette amie si précieuse. Merci pour tout ce que tu es chaque jour Valou. Merci pour tes encouragements et ton soutien ces dernières semaines. Merci à toi pour ton honnêteté, ta sincérité, ton authenticité. Tu es cette amie capable de décrocher la lune pour quelqu'un que tu aimes, tu incarnes la gentillesse. Je suis fière de te compter parmi mes amies. Tu sais que je serai toujours là pour toi.

A **Perrine** : A toi, devenue une de mes plus proches amies, ma plus belle rencontre de Grenoble. Merci à toi d'être là avec simplicité, merci pour tes encouragements ces dernières semaines et ta confiance. A ta joie de vivre, ton sourire, ton optimisme, ta gentillesse, ton attention pour chaque personne, ta sincérité et à notre complicité. Merci pour toutes ces soirées au bord de votre piscine, ces longues discussions sur tous les sujets de la vie, ces vacances au ski ou dans le sud, et pour tous ceux à venir car on sait toutes les deux que même si nous ne serons plus sur Grenoble notre amitié ne s'arrêtera pas là (et puis soyons francs... tu n'es pas tout à fait de Grenoble alors une fois dans la voiture 50 km de plus ou de moins... peu importe).

A **Anat** : Je suis heureuse de te connaître et de t'avoir rencontré. Merci pour avoir supporté nos discussions parfois un peu trop médicales, pour tous les bons moments passés ensemble en particulier à Amsterdam et à notre inoubliable soirée, et pour ta tolérance zéro à la faim 😊
Merci d'être là ce soir.

A **Marion et Thomas** : A Marion pour ces 6 premiers mois d'internat, ces soirées arrosées, ce chargement de voiture avant notre départ pour Thonon, ces M&Ms et pots de Nutella, ces petits coups sur ma porte lorsque tu rentrais et n'avais même pas encore posé ton sac ; à ton côté fofolle, ta joie de vivre, ton altruisme. Merci d'être toi-même. A Thomas que tu as rencontré pendant l'internat. Merci pour tous ces moments partagés, pour ton inébranlable sourire, ton calme, ta profonde gentillesse, pour mes 30 ans et tout le reste. Et même si Marion n'oubliera pas de te rappeler que je suis SA copine 😊 je te kiffe Thomas Lombard.

A **Coco** : Pour ton sourire, ta bonne humeur, ta joie de vivre, nos petits déj chez pains et compagnie et tous les bons moments passés ensemble chez toi dans la montagne ou à Grenoble.

A **Hélène et Patrice** : les meilleurs voisins qui puissent exister.

A mes amis du lycée Seb et Max. A **Max**, le plus gros boulet que je n'ai jamais connu : pour ta main « brûlée » en Allemagne, ta serviette régulièrement oubliée au Cap d'Agde, tes roues crevées, merci à la seule personne capable de me souhaiter mon anniversaire en décembre ou de venir fêter mes 30 ans le lendemain pour erreur de date, à ta personnalité tellement attachante et à tous les bons moments partagés. A **Seb** pour ta gentillesse, nos soirées, les matchs de hand. A **Yann, Nico R** et **Nico D** : même si la vie fait que l'on se voit moins, j'ai passé les plus beaux moments de mes années lycée avec vous : à nos vacances au cap d'Agde ou en Espagne, à l'Ayers boat, à nos soirées, au maître du jeu, à nos après-midi piscine, au red house et tous les autres moments.

A **Emilien** : Pour toutes les coïncidences qui ont créé notre rencontre (la musique puis la médecine), pour notre mutuel soutien pendant la P1, ces soirées post partielles, pour nos différences (n'oublions pas que tu es chir ortho 😊), et tous les moments passés ensembles.

A **Jérem** et **Fabrice** qui êtes devenus de véritables amis : A votre précieuse aide lors de notre passage à Thonon, à votre gentillesse et votre générosité, à nos sorties ski et jet ski, à cette rando à La Dent d'Oche (malgré une légère trahison), aux bains de Lavey, A Sandra, Patricia, Antoine, Méline, Constance, Céléna, Satine ; merci de partager avec nous tous ces bons moments.

A **Nico A** pour nos discussions sur le risque en avion (je continuerai à te dire que tu risques ta vie chaque jour !!!!!), pour ce séjour en Belgique, pour ton sourire et ta bonne humeur.

A toutes ces personnes rencontrées ces 5 dernières années :

A **Etienne**, la première personne qui m'a fait découvrir cette belle spécialité qu'est l'anesthésie réanimation et m'a persuadé que c'était la meilleure.

A **Monsieur le Professeur ALBALADEJO** pour votre sens de l'enseignement et de la pédagogie ces 5 dernières années.

A la réanimation neurochirurgicale :

Merci pour votre expertise, votre sens de la pédagogie et votre patience. Merci à toute l'équipe paramédicale, pour m'avoir fait confiance lors des premières gardes séniorisées, pour m'avoir accompagnée au scanner régulièrement au cours des nuits, pour votre bonne humeur et votre professionnalisme même à 3 heures du matin. C'était un plaisir de travailler avec vous. Un merci particulier à Gilles pour m'avoir fait partager tes nombreuses connaissances, pour tes enseignements et ton calme. Les connaissances que j'ai aujourd'hui en réa neuro, je te les dois.

A la réanimation médicale :

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté lors de ce premier stage en réanimation. Merci à **Claire**, pour ses revues d'antibiothérapie au milieu de la nuit, à **Rebecca**, pour ton calme et ton expérience, à **Leïla** pour ta gentillesse et ta compréhension, à **Clémence** pour ta bonne humeur, ton sourire et ta joie de vivre. Et merci à toi **Agnès** pour tous ces moments lors de mon stage, lors des gardes mais aussi en dehors, pour ces apéros et tes connaissances en œnologie " il est pas mal ton p'tit nectar" 😊 Merci surtout pour ta gentillesse, ton humanisme, merci d'avoir été là dans ces moments qui ont été difficiles.

Merci à l'équipe paramédicale pour m'avoir épaulé lors de ce premier stage où j'étais parfois un peu perdue. Merci en particulier à Coco, Marion, Annaëlle, Laurie, Audrey, Julien, Benoît, Florence (les deux), Cécile et à tous ceux (je suis désolée) que j'oublie.

A l'équipe du bloc de Thonon les bains :

Vous savez tous que je ne suis pas venue de gaieté de cœur et pourtant vous m'avez tellement appris et apporté que j'étais triste de repartir !!! Merci beaucoup à toute l'équipe médicale, IADE, IBODE et inf de salle de réveil pour avoir su me faire partager vos connaissances sur l'anesthésie, pour votre patience lorsque je débutais avec l'ALR (bon soyons franc il y en avait des moins patients que d'autres...), pour votre confiance et votre gentillesse. Merci surtout pour tous ces moments partagés en dehors : pour les sorties au lac, aux Tinderets, les volleys à Excenevex, les repas ensemble. Merci de m'avoir fait découvrir votre belle région et de m'avoir fait rentrer dans votre grande famille du bloc de Thonon avec une mention spéciale pour Mathieu, Jérem, Fabrice, Christelle, Cécile, Agnès, Helly, Jean-Yves, Fred, Laetitia, Joëlle, Anne, Aline, Richard, Michel et Rahim. Je ne vous oublierai pas. Travaillez avec vous a été un bonheur.

A la réanimation d'Annecy :

Merci pour ces 6 mois passés avec vous où j'ai tant appris. Merci pour votre pédagogie, votre gentillesse, votre bienveillance, et votre attention pour chacun d'entre nous. Vous savez prendre en considération chaque personne et le dialogue est la règle dans cette réanimation. Merci pour tous ces cafés et chocolat le midi, pour les repas partagés et bouteilles de vin. Merci en particulier à **Albrice** : pour ta confiance, ta bienveillance, tes conseils et ta gentillesse.

Au bloc des urgences/DCA :

A **Julien**, pour ton sens de l'humour, ta gourmandise et ton implication irréprochable au sein du déchocage, à **Karine** pour m'avoir accordé ta confiance sur mon stage et sur les gardes, pour toutes ces journées de simulation que tu nous permets de réaliser, à **Françoise** pour ton calme et ton optimisme en toute circonstance, à **Marion** pour ton franc-parler, ta gentillesse et tous tes petits potins, à **Jules** pour ta simplicité, ta pédagogie et ta patience, à **Pierre** pour cette douce voie que l'on entend au fond du couloir « alors, ça va les branlotins ? »

A toute l'équipe IADE du BU et plus particulièrement **Gégé et Désirée** qui se batteront pour aller manger en premier, à **Isa** pour ta joie de vivre et ton sourire à toute épreuve, à **Virg** pour ton soutien et ta gentillesse, à **Raph, Amandine, Yohan, Cécile** qui rendent ce travail au déchocage si agréable. Vous permettez par vos compétences, votre expérience et votre anticipation de facilité au maximum la prise en charge des patients les plus graves et surtout toujours sous le signe de la bonne humeur. Et Merci à **Maud** côté IBODE pour nos discussions Lancel...

A toutes les équipes d'anesthésie du CHU de Grenoble :

Et plus particulièrement à **Martine** au thoracique pour ta gentillesse, tes compétences et pour ne t'être jamais énervée lors de mes hésitations sur les péri thoraciques, à **Myriam** pour avoir su garder ta simplicité, à **Hélène** pour ton franc-parler, ta spontanéité, ton humour, mais surtout ton grand cœur, merci de m'avoir fait partager tes connaissances sur l'obstétrique ou encore sur la gestion des sédations.

A **l'équipe de pédiatrie** : Merci de m'avoir appris et formé à cette spécialité passionnante que j'aime beaucoup, vous le savez. Merci plus particulièrement à **Blandine** pour ta confiance qui m'a beaucoup touchée et ta compréhension, à **Isabelle, Noémie, Chantal**, à **Thomas** pour ta gentillesse et toutes tes attentions (merci de m'avoir laissé la main tant de fois au bloc). A **Olivier** : merci pour ta simplicité et ton calme.

A **Marielle** : merci pour ton calme et pour m'avoir tellement appris sur l'anesthésie pédiatrique. Merci pour ta confiance, ton aide et ton implication dans la réalisation de mon mémoire.

A **Yohan** pour m'avoir permis de reprendre certaines données de son mémoire.

A **Jean No** : Je te connais depuis peu de temps mais tu es je pense quelqu'un de génial. Merci 1000 fois pour avoir été le directeur de mon mémoire et m'avoir encadré comme tu l'as fait. Merci pour ta confiance, ton implication, ta réactivité, tes réponses à mes mails (même pendant tes vacances). Merci d'avoir toujours été sympa et agréable lors de mes questions (qui étaient plus que nombreuses), merci d'avoir rapidement compris que mon niveau en

anglais frôlait le niveau 0. Merci pour tout ce que tu m'as aidé à réaliser. J'ai eu de la chance que tu acceptes d'être mon directeur de mémoire. D'ailleurs je t'ai fait pas mal de pub donc si tu es trop sollicité dans les prochains mois tu sauras d'où ça vient 😊

A **Yannick** : Merci pour tout ce que tu étais, ta gentillesse, ta simplicité, ta générosité, ta bonne humeur. Merci pour ces premiers moments d'anesthésie où tu as su grâce à ta patience me réconcilier avec l'intubation. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Tu es parti bien trop tôt, tu manques à beaucoup aujourd'hui.

A tous les IADE qui m'ont connu depuis mes premiers pas en anesthésie jusqu'à aujourd'hui : à **Françoise** au digestif pour ta gentillesse et ton expérience, à **Maria De Araujo, Sylvie, Joëlle, Laurane, Elo, Anthony, Delphine M, Perrine, Nadine et la grande Véro** pour votre sens de l'humour et votre soutien durant ce stage, **Betty (les 2), Seb** et tous les autres.

A la réanimation chirurgicale :

Merci à tous pour avoir su partager avec moi vos connaissances, votre expérience, et vos scanners 😊

Merci à tous les médecins de la RPC, j'ai énormément appris à votre contact, merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Merci à **Dominique** pour ton énergie et ton enthousiasme à chaque instant (sauf parfois à 3h du mat), à **Jérôme** pour ta gentillesse, à **Marie** pour ton attention et ta bienveillance, à **Julien** pour ton sens de l'humour.

Merci évidemment à toute l'équipe paramédicale. A **Stella** pour ta bonne humeur à toute épreuve, **Sylvain** pour ton calme et ta compétence, **Marion H** pour Sarenne, **Carole Hadrouf** pour ta gentillesse et ton sourire, à **Aurélie, Marion L, Perrine, Marion T, Maud, Margot** pour ton côté fofolle que j'adore, ton sourire, tes mimes, **Margaux, Maroussia, Angie, Sandrine, Maryline, Fred, Florent, Florence, Jess, Titi, Floriane, Christelle, Aline, JB (les 2), Bribri, Mylène, Delphine (les 2), Marina (les 2), Jean Roch, Fabien, Aurélie, Rémi, Nicky, Yvianna, Julien, Julie (les 2), David, Carole, Marie, Cédric, Blandine** ... Et merci à tous les autres que j'oublie et j'en suis vraiment désolée mais vous êtes vraiment nombreux. Merci de m'avoir soutenu dans les galères d'équipement, d'avoir démêlé des milliers de kilomètres de nœuds au retour du scanner (quand pourtant je pensais avoir fait attention... 😊). Mais surtout merci à vous pour toutes ces gardes... Je tiens à m'excuser de l'enfer que je vous ai fait vivre certaines nuits (même si je ne suis pas complètement persuadé d'y être pour quelque chose 😊). Merci à vous pour votre patience, votre gentillesse, votre aide, votre compétence. Merci pour vos questions souvent très pertinentes. Mais surtout merci de votre confiance lors des gardes séniorisées. Vous avez été ma plus grande aide, mon plus grand soutien durant ces nuits parfois interminables, être auprès de votre équipe si compétente était rassurant. Je me disais qu'avec vous tout était réalisable (même une petite dizaine d'entrées 😊). Merci pour tout. Vous allez me manquer.

A **Pierre Lavagne** : Tu resteras un des médecins qui a le plus marqué mon internat. Merci à toi Pierre pour ton compagnonnage durant mon internat. Merci de m'avoir fait partager ton expérience, tes compétences, ton sens clinique et pratique. Merci pour ta franchise, ta spontanéité, ta disponibilité ta gentillesse et ta loyauté. Je voulais te remercier sincèrement

pour m'avoir accordé ta confiance en particulier lors des gardes séniors. Merci de m'avoir toujours soutenue. Je me rappellerai, toujours de ce matin où après une garde un peu dure je n'étais pas certaine d'avoir fait les bons choix. Tu as su me rassurer en une seule phrase " Tout ce que tu as fait c'est ce qu'il fallait faire", c'était une phrase simple mais honnête et sincère ce qui te caractérise. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je suis heureuse d'avoir débuté mon métier en apprenant auprès de personne comme toi.

Evidemment je te présente mes excuses pour tous les appels de 3h du mat' sur les astreintes... pardon d'avoir gâché une partie de tes nuits ces dernières années ☺

Aux secrétaires du PAR et de l'HCE : Jocelyne, Corinne (les 2), Stéphan, Christine et Sandy pour votre gentillesse, vos sourires, votre disponibilité et votre patience pour déchiffrer les comptes rendus écrits à la main. Merci d'avoir ressorti à plusieurs reprises les dossiers des archives pour mon mémoire ou ma thèse.

A mes co-internes :

Aux internes actuellement en RPC avec qui je termine mon internat : **Mariette, Barth, Val, Manon, Raph, Mathou et Céd.** Merci pour votre aide sur ce stage séniorsé, pour les soirées, les fous rires. Vous êtes une équipe au top !!!! Je vous kiffe

A **Marine et Baptiste** : Pour ce stage en RPC où on a quand même beaucoup bossé, à tous ces fous rires grâce à l'éteuoeur, notre entraide, les artérios, les scanners, les IRM, les RMM, nos blagues parfois pas marrantes, les équipements, etc... Baptiste à ta finesse légendaire, ton sens de l'humour et ta générosité. Marine tu étais une des seules avec qui je pouvais parler Sandro ou Maje ☺, merci pour ta spontanéité, ta ponctualité et juste un détail : tu es la seule personne que je connaisse capable de manger des pringles au paprika à 7h50. J'ai adoré bosser avec vous. Vous allez me manquer.

A **Laura** : Pour ces WE dans le Sud ou à la montagne (Même si c'était du ski de piste avec les remontées mécanique ça compte quand même pour la montagne ☺), ces soirées sushi à refaire le monde, à discuter et à se dire qu'on allait quand même bien finir par y arriver même si la baraque à frites était une solution envisageable.

Aux membres de l'**AFLP** : à ces soirées autour d'un verre à refaire l'histoire du CHU, à **Félix** pour ta gentillesse, et ton côté toujours arrangeant, à **Quentin** pour la gestion et les soirées Bicar, aux internes de ma promo : **Alex, Thibault, Manon, Audrey, Flo, Marine, Baptiste, Guillaume, Romain, Laura et Manue** (car elle est officieusement de notre promo) puisque c'est ensemble que l'on a débuté l'anesthésie réanimation, et à **Diego et Ludo** qui m'ont tellement fait rire pendant ce stage en RNC (Quel est l'organe le plus important Ludo ?...).

A tous les internes avec qui j'ai partagé les gardes : A **Joris**, pour ton aide à chaque garde, à **Thibault** pour les scanners du milieu de nuit et les sheldons du dimanche matin, à **Manu M** pour ces 10 entrées, à **Sarah, Solange, Florian** et tous les autres.

A **Romain L** : Merci pour tous ces moments partagés. Nous allons venir faire un tour très bientôt dans ta bourgogne natale pour vérifier si ce que tu nous racontes sur le vin est vrai.

Aux internes plus vieux devenus assistants ou PH

A **Ratatouille** : Merci pour tes conseils, pour les repas partagés autour d'une bouteille de vin ou d'un verre de bière. A **TTB** : Merci pour ta franchise, ton sens de l'humour et ta sincérité. Merci pour ce semestre en RPC où tu étais interne séniorisé et nous menait la vie dure !! Merci TTB pour ce que tu as fait ces dernières semaines pour moi, merci pour ton aide, merci d'avoir été là. Merci pour ta gentillesse. Tu es ce que l'on appelle je crois "quelqu'un de bien". A **Yvo** : Merci pour ta générosité, ta patience et ta pédagogie. J'ai eu la chance de te croiser au cours de mon internat et ta force tranquille m'a toujours impressionnée ainsi que tes connaissances et compétences. Merci d'être resté simple et d'avoir toujours su considérer l'autre comme ton égal. A **Fanny** pour ta simplicité et ta bonne humeur. A **Sylvain** : pour ce stage en réa méd, ces visites, ces fous rires et ces moments de stress. A **Florian** pour ton calme pendant ces gardes.

A Jérôme (le meilleur pour la fin comme je t'entends déjà le dire)

A toi qui partage ma vie et me rend heureuse depuis plus de 5 ans. A tout ce que l'on a déjà réalisé et à tous nos futurs projets.

J'ai eu finalement de la chance de faire une deuxième P1 pour pouvoir croiser ta route. Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour : pour ton attention au quotidien, ta force, ton caractère, ton soutien, tes passions et ton amour. Je crois qu'après de toi tout est possible et réalisable (même un aller-retour à Bordeaux en moins de 24 heures pour essayer un jet☺, ou un repas chez Bocuse plutôt qu'au Mc do un dimanche soir en jean basket "parce qu'on passait devant"). Tu rends ma vie chaque jour plus belle et plus heureuse. Merci de m'avoir supporté ces dernières semaines. Malgré le stress et la pression que je peux me mettre tu restes toujours cette oreille attentive et cette épaule réconfortante. Merci de toujours garder ce calme qui te caractérise et cette façon de relativiser. Merci pour ta franchise en toute circonstance, ton honnêteté et ta loyauté envers chacun. Nous avons fait de nos différences une force et je suis certaine que l'en avançant ensemble nous sommes plus forts.

ABREVIATIONS

CGR : Concentré de globule rouge

CPA : Concentré plaquettaire d'aphérèse

FAST échographie : Focused Abdominal Sonography par échographie

FC : Fréquence cardiaque

FG : Fibrinogène

GCS : Score de Glasgow

Hb: Hémoglobine

ISS: Injury Severity Score

MCP : Mélange de concentrés plaquettaires

MGAP : Mechanism, glasgow coma scale, age and arterial pressure

mmHg : Millimètre de mercure

PAS : Pression artérielle systolique

PFC : Plasma frais congelé

SI : Shock index

SpO2 : Saturation périphérique en oxygène

TP : Taux de prothrombine

TRENAU : Réseau de Traumatologie Nord Alpin des urgences

RESUME

Introduction : Les traumatismes graves sont la première cause de mortalité chez les adultes de moins de 50 ans et le choc hémorragique post traumatique est responsable de 40% des décès. Le fibrinogène (FG) a une place majeure dans la coagulopathie post traumatique. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et la mortalité liée à l'hypofibrinogénémie et rechercher des facteurs prédictifs d'un taux de fibrinogène bas à l'arrivée au déchocage.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle multicentrique entre 2009 et 2015. Les patients ayant subi un choc hémorragique post traumatique nécessitant l'administration d'au moins 10 culots de concentrés globulaires dans les 24 premières heures ont été inclus. Les données démographiques, les paramètres vitaux à l'arrivée, les scores MGAP et ISS, les données biologiques, la prise en charge thérapeutique et les données concernant l'hospitalisation et la mortalité ont été décrites. La prévalence de l'hypofibrinogénémie a été calculée. Une association entre hypofibrinogénémie et mortalité a été analysée. Les potentiels facteurs associés à une hypofibrinogénémie étudiés étaient la pression artérielle systolique (PAS), la fréquence cardiaque (FC) et le shock index (SI).

Résultats : Trois cent trente-neuf patients ont été inclus dans notre étude La prévalence de l'hypofibrinogénémie était de 63,4% (n=216). La mortalité était significativement plus élevée lorsque le taux de fibrinogène était inférieur à 1,5 g/L. Les paramètres cliniques associés à un FG < 1,5 g/L étaient : une FC= 100-120/minutes (OR = 1,9 ; IC 95% 1,1-3,4), une PAS = 90-110 mmHg (OR = 1,8 ; IC 95% 0,95- 3,5) et un SI > 1 (OR = 2,9 ; IC 95% 1,1-7,6).

Conclusion : L'hypofibrinogénémie n'était pas constante à l'arrivée au déchocage mais elle semble associée à la mortalité. Les variables physiologiques comme la PAS < 110 mmHg, la

FC > 100/minutes et le SI > 1 étaient des facteurs cliniques associés à un risque d'hypofibrinogénémie.

INTRODUCTION

1- Traumatisme et coagulopathie

Les traumatismes graves sont la deuxième cause de mortalité dans le monde et la première cause de mortalité chez les adultes de moins de 50 ans (1–3). La prise en charge des patients traumatisés graves est organisée en réseaux de soins ce qui a permis dans les dernières années de diminuer la mortalité en traumatologie (4,5). Un exemple de ces réseaux est le TRENAU (Réseau de Traumatologie Nord alpin des urgences) (6) dans lequel les hôpitaux sont classés selon leurs ressources techniques disponibles. Les centres de traumatologie de niveau 1 (Trauma center) possèdent les plateaux techniques les plus développés. Les patients les plus graves doivent être transférés en priorité vers des centres de niveau 1. Pour permettre une orientation optimale des patients des scores de gravité sont mis en place. Il existe plusieurs types de score : lésionnel, clinique ou mixte. Le score lésionnel le plus utilisé dans la littérature internationale est le score ISS (Injury Severity Score) pour évaluer la gravité des blessés selon leurs lésions (7). Cependant, ces scores ne peuvent être évalués qu'après un bilan lésionnel complet. Différents scores évaluables en préhospitalier sont utilisés comme le score MGAP (8), le shock index (9), le score ABC (10) ou encore le T-RTS (11).

Environ 40% de la mortalité des traumatismes graves est secondaire à un choc hémorragique associé à une coagulopathie post traumatique (12,13). Le saignement non contrôlé représente la première cause de mortalité des patients traumatisés sévères dans les premières heures après l'admission à l'hôpital (13). La présence d'une coagulopathie est responsable d'une augmentation de la mortalité des patients (14,15).

Les phénomènes physiopathologiques de la coagulopathie post traumatique sont complexes et multifactoriels (16,17). Les déterminants sont le traumatisme tissulaire, l'état de choc hémodynamique, l'hémodilution, l'acidose, l'hypothermie et l'inflammation (18,19). Il a été

démontré dans plusieurs études que cette coagulopathie post traumatique est présente précocement après le traumatisme avant même toute intervention médicale (14,20,21).

Floccard B et al ont montré dans une étude prospective étudiant la coagulation en préhospitalier, la présence d'une coagulopathie dans 56% des cas à l'arrivée des secours sur les lieux de l'accident (22).

Pour prendre en charge le plus rapidement possible cette coagulopathie, il existe dans les unités de déchocage qui accueillent ces polytraumatisés sévères en choc hémorragique des protocoles de transfusion massive qui sont mis en place dès l'arrivée du patient sans attendre les résultats biologiques des tests de coagulation.

2- Fibrinogène et coagulopathie

Le fibrinogène (FG) est une glycoprotéine synthétisée par le foie. C'est le facteur de coagulation le plus important quantitativement puisqu'il représente plus de 80% des facteurs de la coagulation. Le FG est le facteur final de la cascade de coagulation et est essentiel à la formation d'un caillot de fibrine (23). Il interagit également avec les plaquettes puisqu'il est le cofacteur de l'agrégation plaquettaire (24,25). Plusieurs études montrent qu'il est le premier facteur de coagulation à diminuer et à atteindre un seuil critique lors d'une hémorragie post traumatique (26,27). En traumatologie l'hypofibrinogénémie est fortement associée à la mortalité des patients (28,29). Hagemo et al ont montré une diminution très importante de la survie des patients traumatisés lorsque le taux de FG était inférieur à 2,29 g/L. Les techniques récentes de thromboélastométrie (type ROTEM) ou de thromboélastographie (type TEG) permettent une meilleure étude de la coagulation. Ces techniques ont modifié les pratiques transfusionnelles lors d'un choc hémorragique. Le monitoring de la coagulation par ces techniques a entraîné un apport plus important de concentré de fibrinogène ce qui a montré un effet bénéfique sur la mortalité des patients.(30) Le fibrinogène fait aujourd'hui partie des

produits administrés précocement lors des traumatismes sévères avec coagulopathie au sein des protocoles de transfusion massive (31,32).

Le fibrinogène est un produit dérivé du sang, il a un coût économique important et comporte également des effets secondaires potentiellement graves puisque prothrombotique. Lors des coagulopathies post traumatiques les patients présentent une dérégulation de leur système de coagulation et secondairement de nombreux phénomènes thromboemboliques comme des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires (33–35). Wafaisade et al ont comparé des patients ayant reçu des concentrés de fibrinogène avec des patients n'en ayant pas reçu lors d'un traumatisme. Une tendance à l'augmentation des phénomènes thromboemboliques chez les patients ayant reçu des concentrés de fibrinogène était observée (36). Son administration n'est donc pas dépourvue de risques et il est important de pouvoir cibler les patients nécessitant l'administration de fibrinogène.

3- Fibrinogène et choc hémorragique

Lors d'un choc hémorragique la transfusion débute selon le protocole de transfusion massive en vigueur dans le centre hospitalier où le patient est admis puis elle est adaptée selon les données des résultats biologiques ou de la thromboélastométrie en fonction de l'expérience des différents centres.

L'acide tranexamique est administré dans les 3 premières heures suivant le traumatisme pour la première injection (1g sur 10 minutes) puis selon le schéma recommandé soit 1 gramme sur 8 heures (37).

Les recommandations européennes actuelles sont de maintenir des concentrations de fibrinogène entre 1,5 à 2 g/L lors d'une hémorragie active.

La dose initiale à administrer recommandée et qui est retrouvée dans les protocoles de transfusion massive est de 50 mg/Kg (38) qui peut être répétée selon les données des résultats des bilans de coagulation. Cependant, il n'y a que peu de données sur la prévalence de l'hypofibrinogénémie et ses facteurs prédictifs lors d'un traumatisme grave responsable d'un choc hémorragique.

Dans certaines études étudiant la coagulation les taux de fibrinogène des patient traumatisés sévères arrivant au déchocage n'étaient pas systématiquement inférieur à 1,5 g/L (1,29,39,40); les taux de fibrinogène peuvent donc être normaux à l'arrivée au déchocage.

Parmi ces études menées sur des patients présentant des traumatismes fermés il a pu être mis en évidence des facteurs prédictifs de taux de fibrinogène bas à l'arrivée à l'hôpital (29,40,41) comme l'âge jeune, le sexe masculin, l'ISS, le délai après le traumatisme ou encore le score T-RTS. Dans ces dernières études le taux moyen de fibrinogène à l'arrivée des patients était normal.

Cependant il n'existe à notre connaissance aucune étude s'intéressant aux facteurs prédictifs de FG bas chez les patients en choc hémorragique. Or, c'est dans cette sous population de patients présentant un choc hémorragique qu'il serait important de déterminer la prévalence de l'hypofibrinogénémie et les facteurs prédictifs de FG bas. En effet, ce sont ces patients qui bénéficient d'un apport précoce de concentrés de fibrinogène.

4- Intérêt de l'étude

Le but de notre étude est donc d'étudier et de décrire cette sous population de patients polytraumatisés en choc hémorragique en s'intéressant à la prévalence de l'hypofibrinogénémie, l'association à la mortalité et aux facteurs pouvant être associés à un taux de fibrinogène bas à l'arrivée au déchocage lors d'un choc hémorragique.

Ceci permettrait de cibler les patients susceptibles de bénéficier d'une administration de fibrinogène avant l'obtention des premiers résultats de la coagulation et ainsi corriger la coagulopathie de façon adaptée à chaque patient.

MATERIEL ET METHODE

1- Design de l'étude

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective, descriptive, multicentrique basée sur les données du RENAU (réseau nord alpin d'urgence) et les registres de traumatologie des différents hôpitaux entre janvier 2009 et décembre 2015 dans 6 centres de traumatologie de niveau 1 (Les centres hospitaliers universitaires de Lyon, Grenoble, Annecy, Marseille, Montpellier et Nîmes). Une déclaration auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été effectuée.

2- Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient tous les patients ayant subi un traumatisme fermé ou ouvert, responsable d'un choc hémorragique ; admis dans un centre de traumatologie de niveau 1, ayant eu un premier dosage de fibrinogène plasmatique dans les 3 heures suivants leur admission au déchocage.

Les critères d'exclusion étaient les patients de moins de 15 ans et les patients en arrêt cardio respiratoire à l'arrivée au déchocage.

3- Protocole de l'étude et recueil des données

Lors de leur admission au déchocage les patients recevaient une transfusion massive selon le protocole en vigueur dans le centre hospitalier ; un échantillon de sang pour un bilan de coagulation était prélevé sur un tube citraté, une échographie FAST était réalisée. Si la stabilité du patient le permettait il était transféré au scanner pour réaliser une tomodensitométrie corps entier ; et si nécessaire le recours à une chirurgie d'hémostase ou à

une embolisation était possible. En préhospitalier, si besoin, des concentrés globulaires (CGR) pouvaient être administrés selon les centres ainsi qu'un remplissage par des cristalloïdes.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective grâce à l'étude et à la relecture des dossiers préhospitaliers, des feuilles d'admission et de surveillance au déchocage, des résultats des examens biologiques et radiologiques et des comptes rendus d'hospitalisation.

Toutes les données ont été analysées de façon rétrospective.

Les données démographiques des patients étudiées étaient l'âge, le sexe et le mécanisme du traumatisme.

Les données préhospitalières étaient l'administration d'acide tranexamique et d'amines.

Les données cliniques relevées à l'arrivée du patient étaient les constantes physiologiques incluant : la pression artérielle systolique (PAS), la fréquence cardiaque (FC), la saturation périphérique en oxygène (SpO₂) et le score de Glasgow (GCS).

Les données biologiques recueillies étaient les valeurs lors du premier bilan biologique à l'arrivée du patient de : l'hémoglobine (Hb), le taux de fibrinogène (FG), le taux de prothrombine (TP), la numération plaquettaire et la lactatémie plasmatique.

Les données concernant la prise en charge thérapeutique étaient : le nombre de CGR, de plasma frais congelé (PFC), de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) transfusés dans les 24 premières heures, la quantité de fibrinogène administrée au déchocage ainsi que l'utilisation de complexe prothrombinique ou de facteur VII activé. Il a également été recueilli le recours en urgence à une embolisation ou à une chirurgie d'hémostase.

Les données concernant la durée d'hospitalisation en réanimation, la durée de séjour totale, et la mortalité ont également été renseignées.

A posteriori le shock index (SI), le score MGAP et le score ISS ont été calculés.

4- Définition choc hémorragique et hypofibrinogénémie

Le choc hémorragique secondaire au polytraumatisme était défini comme un saignement massif nécessitant une transfusion d'au moins 10 CGR dans les 24 premières heures post traumatique. La transfusion débutait selon le protocole de transfusion massive en vigueur dans le centre hospitalier où le patient était admis puis était adapté selon les données des résultats biologiques ou selon les résultats de la thromboélastométrie en fonction de l'expérience des différents centres. Les produits sanguins labiles transfusés pouvaient être des CGR, des PFC, des CPA ou des mélanges de concentrés plaquettaires (MCP). Le fibrinogène était administré grâce à des concentrés de fibrinogène et si nécessaire du facteur VII activé (Novoseven) pouvait être administré ainsi que des complexes prothrombiniques

L'hypofibrinogénémie était définie comme un FG < 1,5g/L.

5- Association entre données physiologiques et hypofibrinogénémie ?

Le choc hémorragique étant la principale cause de décès évitables lors d'un traumatisme (42) il est essentiel de pouvoir rapidement évaluer la gravité du patient et identifier des facteurs suggérant la nécessité d'administration de fibrinogène. Nous avons recherché si des paramètres évaluables immédiatement lors de l'arrivée du patient au déchocage pouvait être prédictifs d'une hypofibrinogénémie. Les premières données renseignées lors de l'arrivée d'un patient sont les paramètres vitaux que sont la tension artérielle, la fréquence cardiaque, le score de Glasgow et la saturation en oxygène. Un score évaluable lors de l'arrivée des patients est le shock index qui est le rapport entre la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Ces données étant rapidement accessible lors de l'examen clinique, une association de ces paramètres avec une hypofibrinogénémie permettrait d'orienter et d'indiquer au plus vite l'administration de fibrinogène dès l'arrivée du patient en minimisant

la perte de temps et sans attendre les résultats des examens de coagulation standard pouvant prendre entre 45 minutes et une heure.

6- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de décrire les caractéristiques des patients traumatisés en choc hémorragique en particulier en déterminant la prévalence de l'hypofibrinogénémie et son association avec la mortalité lors du choc hémorragique traumatique.

L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher des paramètres cliniques associés à une hypofibrinogénémie dans cette sous population de patients traumatisés en choc hémorragique.

7- Analyse statistique

a- Descriptive

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard ou en médiane [espace interquartile], selon leur distribution normale ou non. Les données qualitatives sont décrites par leur fréquence exprimée en pourcentage.

b- Analytique

Une analyse univariée a été réalisée en comparant les variables à l'admission entre les deux groupes (fibrinogène bas ou fibrinogène normale). Les variables quantitatives ont été comparées par un test du Chi² ou un exact test de Fisher en fonction des conditions d'application. Les variables continues ont été comparées par le test t de Student pour les moyennes ou le test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les médianes. Une mesure d'association entre le taux de fibrinogène bas et les variables à l'admission différentes entre les groupes a été réalisée en déterminant l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%. La relation entre le taux de fibrinogène et la mortalité a été modélisée par régression

logistique. Le taux de fibrinogène est considéré dans l'équation comme une variable continue linéaire avec son terme polynomial quadratique. La relation est représentée graphiquement par l'effet marginal pour chaque intervalle du taux de fibrinogène.

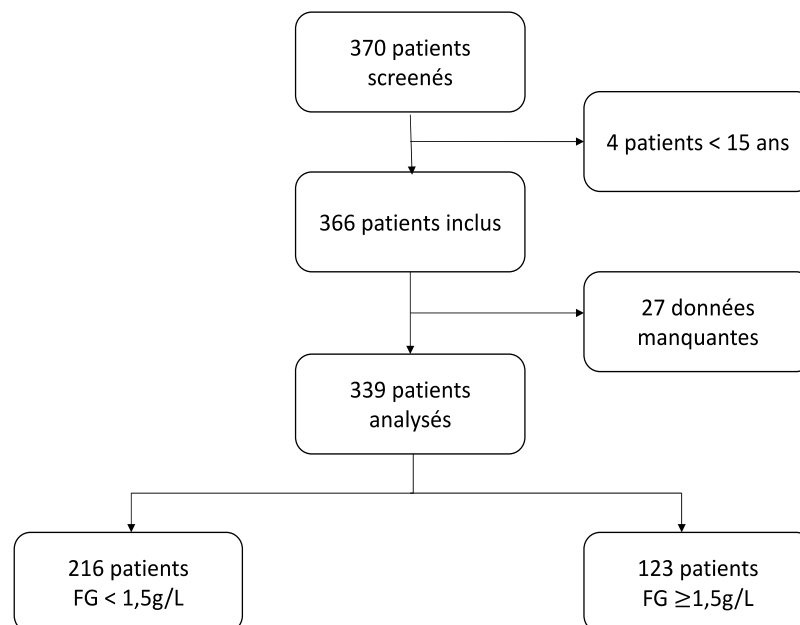
Tous les tests étaient bilatéraux. Un seuil de $P < 0,05$ était considéré comme significatif.

RESULTATS

1- Description de la population

Entre 2009 et 2015, 370 patients ont été pris en charge pour un choc hémorragique post traumatique dans les centres hospitaliers d'Annecy, Grenoble, Lyon, Marseille, Nîmes et Montpellier. Quatre patients étaient âgés de moins de 15 ans et ont été exclus. Trois cent soixante-six patients ont été inclus dans l'étude. Pour 27 patients il existait des données manquantes concernant le taux de fibrinogène à l'admission. Finalement les données de 339 patients ont été analysés. Sur les 339 patients inclus 324 patients ont eu un dosage du FG à l'arrivée et 15 patients l'ont eu dans les 3 premières heures. Un flow chart de l'étude est représenté sur la figure 1.

Figure 1 : Flow chart



Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

L'âge médian des patients étaient de 42 ans. Les patients étaient significativement plus jeunes dans le groupe hypofibrinogénémie que dans le groupe $FG \geq 1,5$ g/L (38 ans [24-53] contre 44 ans [26-57] ; $p=0,005$).

Il y avait une prédominance d'homme (74%) et le mécanisme du traumatisme était le plus fréquemment un accident de la voie publique (65%).

Tableau 1 : Données démographiques des patients

	Total N=339	Fibrinogène < 1,5 g/L N=216	Fibrinogène $\geq 1,5$ g/L N=123	P values
<u>Age</u> : années	42 [25-54]	38 [24-53]	44 [26-57]	0.005
<u>Sexe</u> : n (%)				
• Hommes	250 (74)	153 (71)	97 (79)	0.106
• Femmes	89 (26)	63 (29)	26 (21)	
<u>Mécanisme traumatisme</u> : n (%)				
• AVP	196 (65)	124 (65)	72 (64)	0.784
• Chutes	60 (20)	40 (21)	20 (18)	
• Autres	47 (15)	27 (14)	20 (18)	
<u>Mécanisme</u> lésionnel : n (%)				
• Traumatisme fermé	307 (91)	199 (92)	108 (88)	0.190
• Traumatisme pénétrant	32 (9)	17 (8)	15 (12)	

Données manquantes : mécanisme du traumatisme n=36

Données pour âge exprimé en médiane [interquartile]

AVP= Accident de la voie publique

Dans le tableau 2 sont présentées les valeurs des variables physiologiques lors de l'arrivée du patient au déchocage ainsi que les ISS et scores MGAP. Dans le groupe hypofibrinogénémie la fréquence cardiaque (FC) était significativement plus élevée (110/minute [85-130] contre 101/minute [80-120] ; p=0,035), la PAS plus basse (84 mmHg [65-106] contre 98 mmHg [70-120] ; p=0,006), le score de Glasgow plus bas (6 [3-14] contre 14 [6-15] ; p<0,001), le SI plus élevé (1,28 [0,92-1,67] contre 0,99 [0,74-1,5] ; p=0,001), le score ISS plus élevé (43 [29-57] contre 34 [25-48] ; p<0,001) et le score MGAP plus bas (14 [11-21] contre 20 [13-23] ; p<0,001). La saturation périphérique en oxygène ne présentait pas de différence entre les deux groupes.

Tableau 2 : Variables physiologiques à l'arrivée des patients, score ISS et MGAP

	Total N=339	Fibrinogène < 1,5 g/L N=216	Fibrinogène ≥ 1,5 g/L N=123	P values
<u>Paramètres vitaux</u>				
• FC : <i>bat/min</i>	107 [81-126]	110 [85-130]	101 [80-120]	0.035
• PAS : <i>mmHg</i>	90 [69-110]	84 [65-106]	98 [70-120]	0.006
• SpO2 : %	99 [94-100]	99 [94-100]	99 [94-100]	0.925
• GCS	10 [3-15]	6 [3-14]	14 [6-15]	<0.001
• Shock Index	1.22 [0.85-1.60]	1.28 [0.92-1.67]	0.99 [0.74-1.5]	0.001
<u>Score ISS</u>	41 [29-54]	43 [29-57]	34 [25-48]	<0.001
<u>Score MGAP</u>	18 [11-22]	14 [11-21]	20 [13-23]	<0.001

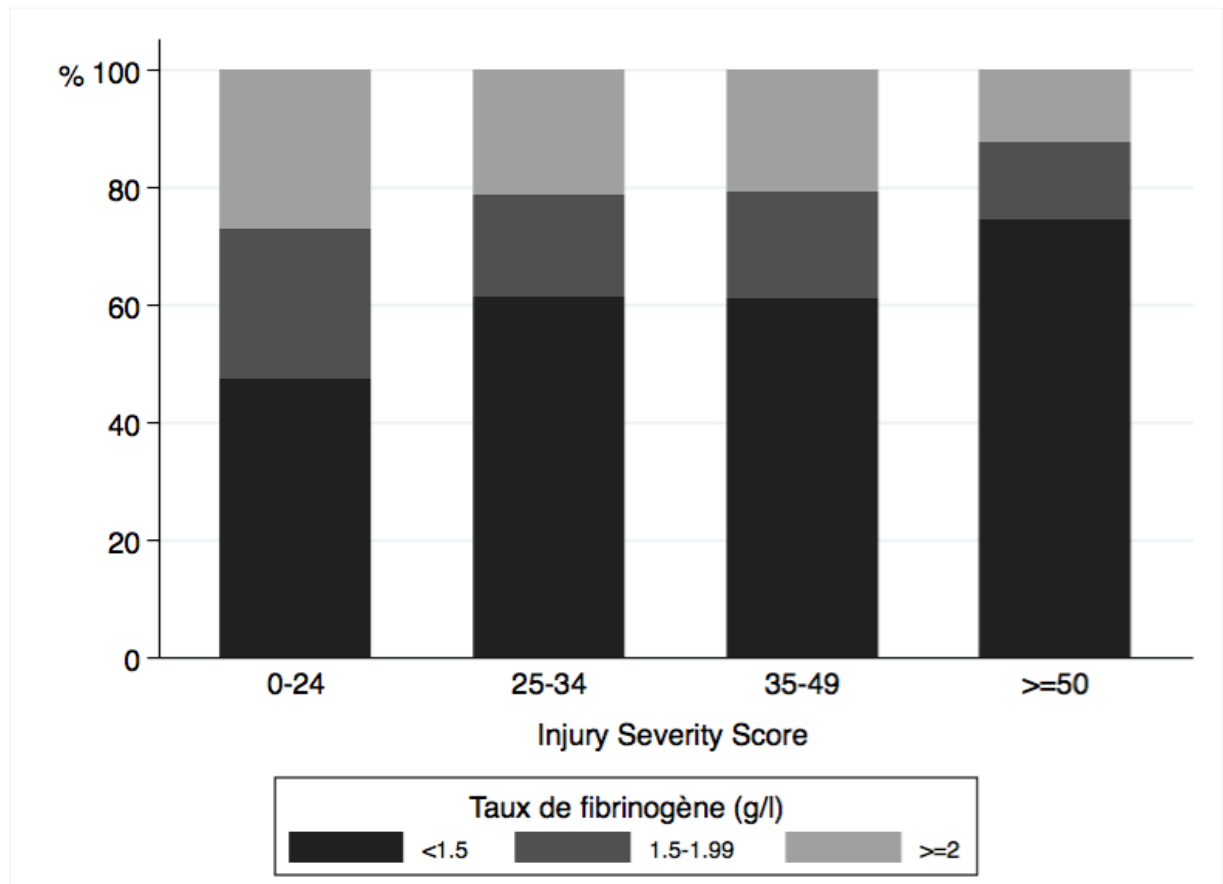
Données manquantes : FC n=11 ; PAS n=9, SpO2 n=129 ; GCS n=35 ; SI n=25 ; ISS n=2 ; MGAP n=4

Données exprimées en médiane [interquartiles] pour FC, PAS, SpO2, GCS, SI, ISS et score MGAP

FC= fréquence cardiaque, PAS= pression artérielle systolique, GCS= score de Glasgow, SpO2 : saturation périphérique en oxygène

La figure 2 représente la répartition des taux de FG en fonction des scores ISS des patients. On peut donc observer que plus le score ISS était élevé plus les patients avaient un taux de FG bas. Lorsque l'ISS devenait supérieur à 25 plus de 60% des patients présentaient un taux de fibrinogène inférieur à 1,5 g/L.

Figure 2 : Taux de FG en fonction de l'ISS



Le tableau 3 représente les résultats des données biologiques des patients lors de leur arrivée au déchocage. Le fibrinogène médian à l'arrivée au déchocage était de 1,1 g/L [0,6-1,7]. Dans le groupe hypofibrinogénémie le FG médian était de 0,8 g/L [0,5-1,1] alors qu'il était de 2 g/L [1,6-2,2] dans le groupe FG \geq 1,5 g/L. Dans le groupe hypofibrinogénémie les lactates, le TP, les plaquettes et l'hémoglobine était significativement plus bas que dans le groupe FG \geq 1,5 g/L.

Tableau 3 : Données biologiques à l'arrivée des patients

	Total N=339	Fibrinogène < 1,5 g/l N=216	Fibrinogène \geq 1,5 g/l N=123	P values
<u>Biologie à l'admission</u>				
• Fibrinogène : g/L	1,1 [0,6-1,7]	0.8 [0,5-1,1]	2 [1,6-2,2]	
• Lactates : mmol/L	5,9 [3,2-9,7]	6,6 [4,2-10,2]	4,1 [2,9-7,7]	0.006
• TP : %	40 [28-58]	33 [20-41]	63 [48-75]	<0.001
• Plaquettes : G/L	137 [91-195]	119 [88-164]	187 [131-237]	<0.001
• Hémoglobine : g/L	90 [73-110]	82 [67-102]	104 [81-118]	<0.001

Données manquantes : Lactates n=78, plaquettes n=27, TP n=27, Hb n=22

Données exprimées en médiane [interquartile]

TP= Taux de prothrombine

Le tableau 4 présente les prises en charge thérapeutique médicamenteuse, chirurgicale et transfusionnelle. Quarante-six patients (13%) n'ont pas reçu de FG dans les 24 premières heures. Parmi les 46 patients n'ayant pas reçu de fibrinogène 21 patients présentaient une hypofibrinogénémie.

Dans le groupe hypofibrinogénémie les patients ont reçu significativement plus d'acide tranexamique ($p < 0,001$), et d'amines ($p = 0,03$). Les chirurgies d'hémostase ont été plus fréquentes dans le groupe hypofibrinogénémie ($p = 0,028$) et les patients ont reçu plus de fibrinogène ($p = 0,018$).

Concernant les transfusions de CGR, PFC et plaquettes il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau 4 : Prise en charge thérapeutique

	Total N=339	Fibrinogène < 1,5 g/l N=216	Fibrinogène ≥ 1,5 g/l N=123	P values
<u>Thérapeutiques : n (%)</u>				
• Amines vasoactives	272 (80)	179 (83)	93 (76)	<0.001
• Acide tranexamique	146 (44)	102 (49)	44 (37)	0.031
<u>Geste en urgence n (%)</u>				
• Drainage thoracique	90 (35)	62 (39)	28 (29)	0.120
• Embolisation	89 (30)	57 (31)	32 (29)	0.839
• Chirurgie d'hémostase	217 (73)	129 (69)	88 (81)	0.028
<u>Transfusion</u>				
• CGR 24h	16 (7)	17 (8)	16 (7)	0.249
• PFC 24h	14 (9)	14 (9)	14 (9)	0.775
• Ratio PFC/CGR	0.8 (0.3)	0.8 (0.3)	0.8 (0.3)	0.913
• Fibrinogène g	5 (5)	6 (5)	4 (5)	0.018
• 0g n (%)	46(13)	21(10)	25(20)	
• Plaquettes 24h	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0.099
• Complexe prothrombinique	81 (28)	51 (28)	30 (28)	0.949
• Facteur VII active recombinant	45 (15)	25 (14)	20 (18)	0.266

Les données pour les CGR, PFC, FG, plaquettes, ratio PFC/CGR ont été exprimées en moyenne

CGR= concentrés globulaires, PFC= Plasma frais congelés

2- Prévalence de l'hypofibrinogénémie et mortalité

Malgré le choc hémorragique l'hypofibrinogénémie n'était pas constante puisqu'à l'arrivée au déchocage 36% des patients (n=123) avaient un fibrinogène normal ($\geq 1,5$ g/L) et 19% (n=64) un fibrinogène ≥ 2 g/L. Dans notre étude, la prévalence de l'hypofibrinogénémie dans le choc hémorragique traumatique était de 63,4%.

Dans le tableau 5 sont présentées les données d'hospitalisation et la mortalité. Les durées d'hospitalisation et de séjour en réanimation ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes. La mortalité lors du choc hémorragique dans notre étude était de 47% (n=160) Lorsqu'une hypofibrinogénémie était présente à l'arrivée des patients la mortalité était alors de 52% (n=111). La mortalité était significativement plus élevée lorsque les patients présentaient une hypofibrinogénémie (p=0,037).

Tableau 5 : Données concernant l'hospitalisation et la mortalité

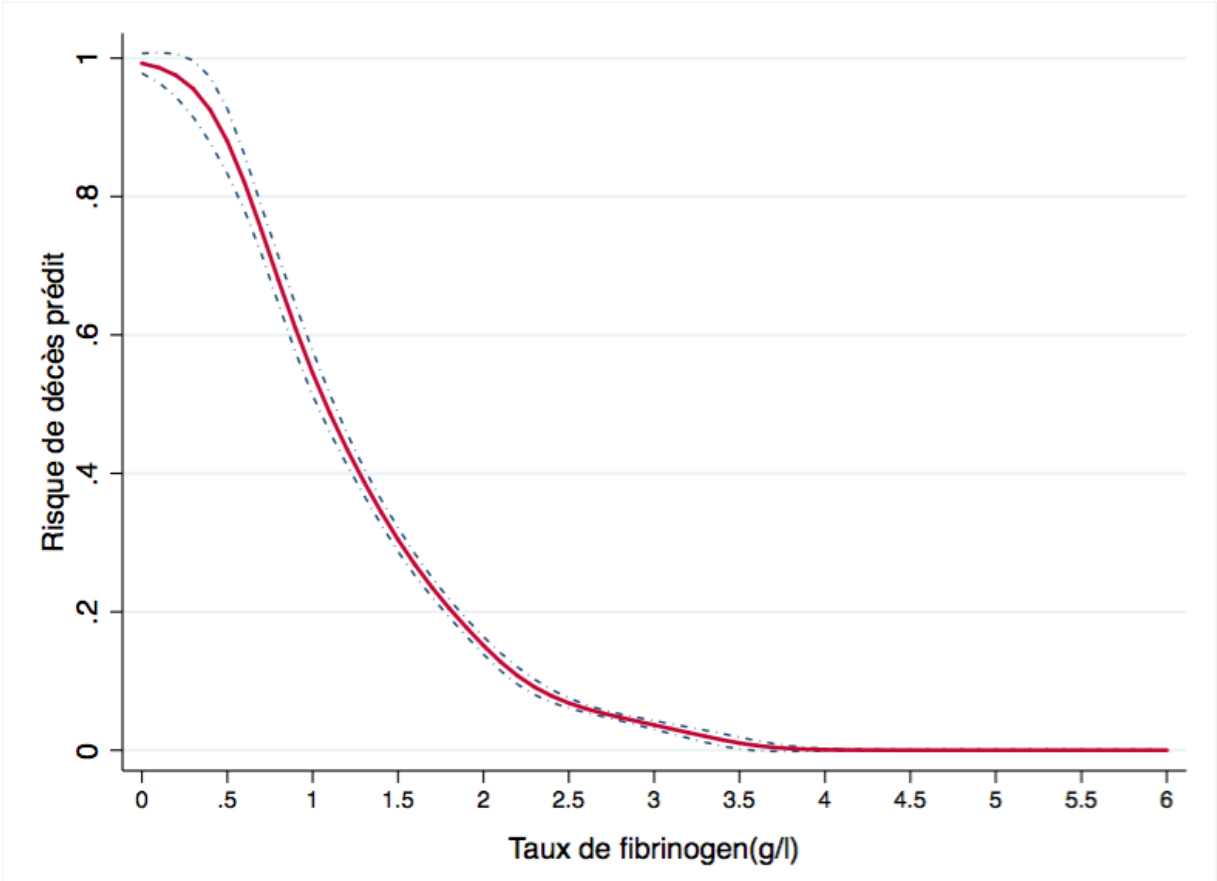
	Total N=339	Fibrinogène < 1,5 g/l N=216	Fibrinogène $\geq 1,5$ g/l N=123	P values
<u>Durée hospitalisation</u> : jours	16 [1-37]	10 [1-37]	18 [3-38]	0.114
<u>Durée séjour réa</u> : jours	6 [1-20]	3 [1-20]	10 [2-20]	0.558
<u>Mortalité</u> : n (%)	160 (47)	111 (52)	49 (40)	0.037

Données manquantes : durée d'hospitalisation n=43, durée de séjour en réa n=38

Les données de la durée d'hospitalisation et du séjour en réanimation sont exprimées en médiane [interquartiles]

La figure 2 est une modélisation de la relation entre le taux de fibrinogène et le risque de décès. La relation n'est pas linéaire et on observe une augmentation importante du risque de décès lorsque le taux de fibrinogène devient inférieur à 1,5-2 g/L.

Figure 2 : Effet marginal du taux de FG sur le risque de décès



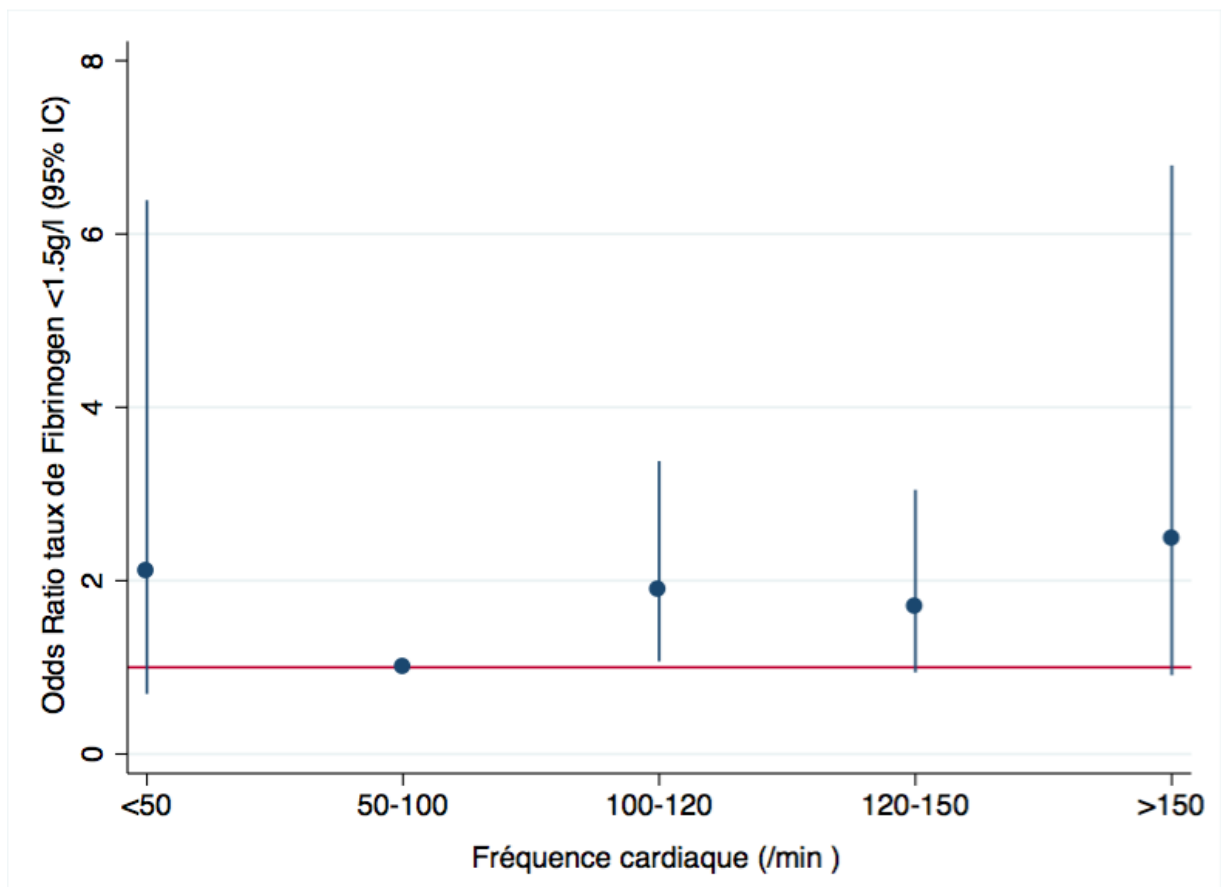
Régression logistique comprenant les termes polynomiaux quadratique et cubique

3- Association entre PAS, FC, SI et hypofibrinogénémie

Dans cette étude nous avons recherché si les variables physiologiques comme la FC, la PAS et le shock index pouvaient être associés à une hypofibrinogénémie lors du choc hémorragique.

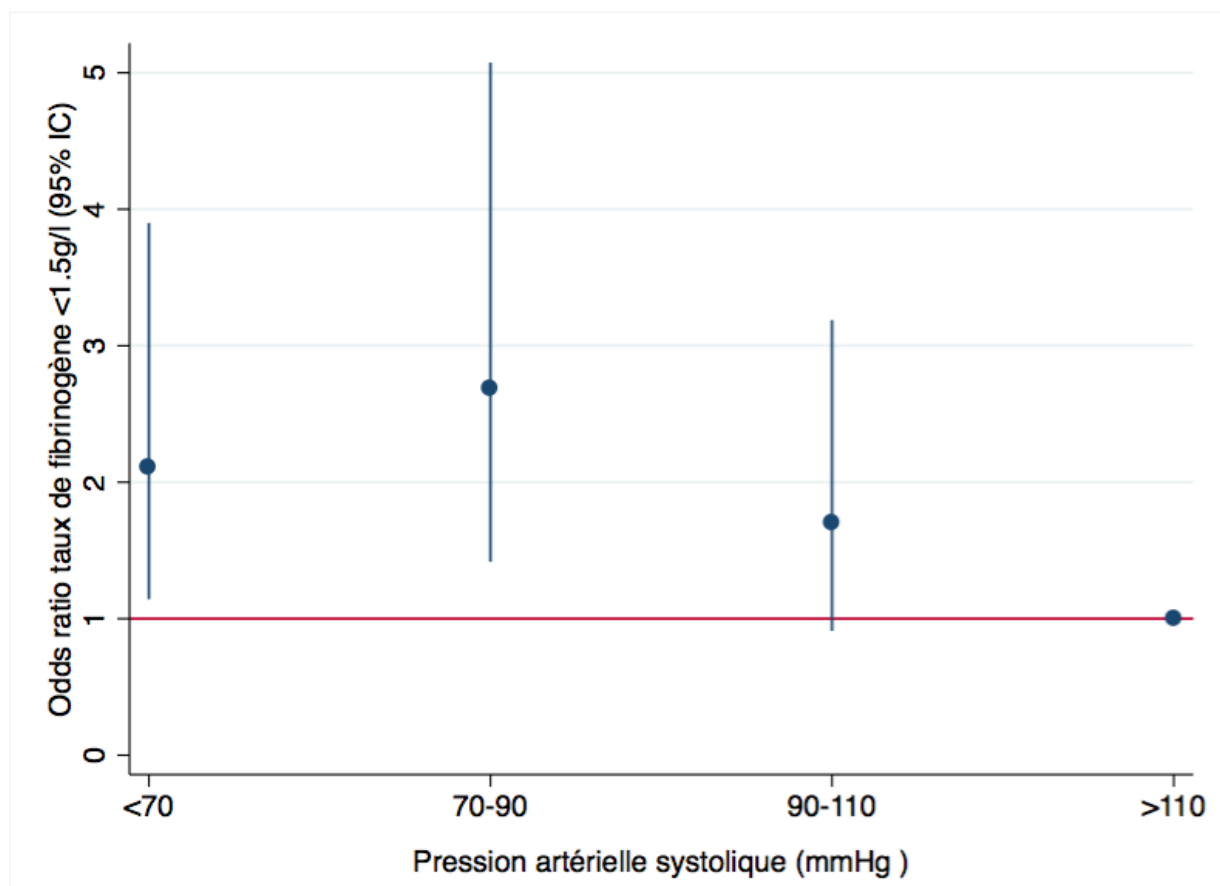
La figure 3 représente les odds ratios (OR) d'un niveau de FG < 1,5 g/L en fonction de la fréquence cardiaque. On observe que lorsque la FC devenait supérieure à 100/minute l'OR doublait. Par exemple, pour une FC comprise entre 100 et 120/minute l'OR était de 1,9 (IC 95% 1,1-3,4) Une tachycardie supérieure à 100/minute était associée au risque d'hypofibrinogénémie.

Figure 3 : OR d'un taux de FG < 1,5 g/L en fonction de la FC



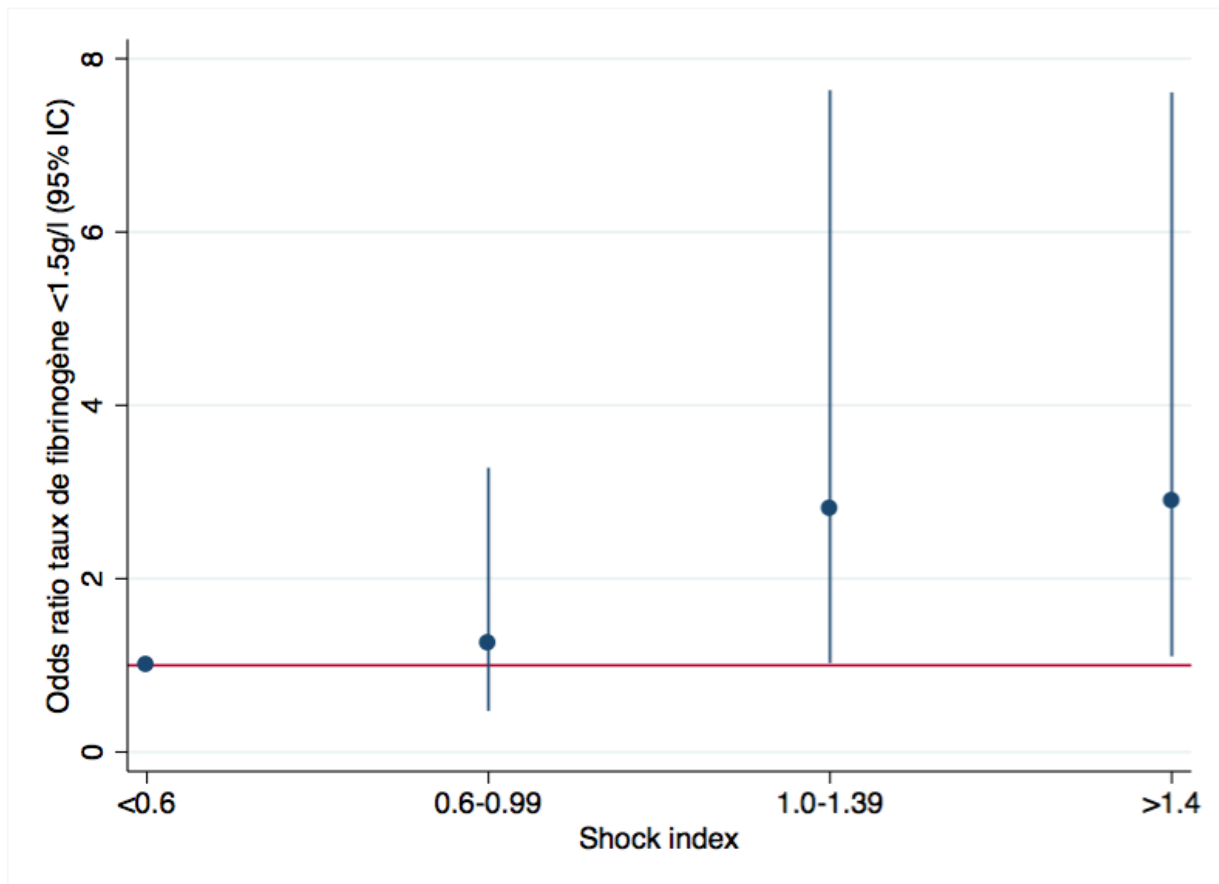
La figure 4 représente l'OR d'un FG < 1,5 g/L en fonction de la PAS. On peut observer que le risque d'hypofibrinogénémie augmentait lorsque la tension artérielle systolique devenait inférieure à 110 mmHg. L'hypotension artérielle était corrélée à l'hypofibrinogénémie. Lorsque la PAS était comprise entre 90 et 110 mmHg le risque d'hypofibrinogénémie était multiplié par 1,7 (OR=1,7 ; IC 95% 0,91-3,2), et lorsqu'elle était comprise entre 70 et 90 mmHg il était multiplié par 2,7 (OR=2,7 ; IC 95% 1,4-5,1).

Figure 4 : OR d'un taux de FG<1,5g/l en fonction de la PAS



La figure 5 représente l'OR d'un FG < 1,5 g/L en fonction du shock index. Le risque d'hypofibrinogénémie était multiplié par 2,8 lorsque le SI était supérieur à 1 (OR=2,8 ; IC 95% 1,1-7,6). Le SI était associé de façon significative à une hypofibrinogénémie lorsqu'il devenait supérieur à 1.

Figure 5 : OR d'un taux de FG<1,5g/l en fonction du SI



DISCUSSION

Les résultats principaux de l'étude montrent que la prévalence de l'hypofibrinogénémie dans le choc hémorragique post traumatique est de 63,4%. La mortalité semble corrélée à l'hypofibrinogénémie. Il est mis en évidence l'existence d'une augmentation de la mortalité lorsque le taux de fibrinogène à l'admission est inférieur à 1,5-2 g/L. Les paramètres vitaux paraissant associés à une hypofibrinogénémie sont une PAS < 110 mmHg, une FC > 100/minute et un SI > 1.

1- Choc hémorragique et hypofibrinogénémie

Dans cette étude il a été montré une corrélation entre l'hypofibrinogénémie et plusieurs caractéristiques des patients. Dans le groupe des patients présentant une hypofibrinogénémie on retrouvait un âge médian plus bas que dans le groupe avec un FG normal ce qui est en accord avec une précédente étude (40) comparant lors d'un traumatisme sévère les taux de FG à l'admission entre les sujets jeunes (16 à 64 ans) et les patients plus âgés (>65 ans). Les taux de FG des patients de plus de 65 ans étaient plus élevés que chez les patients plus jeunes. Il a déjà été établi que les valeurs de base du fibrinogène étaient plus élevés lorsque l'âge augmentait (43,44). Ainsi une valeur normale de FG lors d'un traumatisme grave d'une personne âgée est à interpréter avec précaution car peut être faussement normale.

Dans cette étude il a été également montré que l'hypofibrinogénémie était associée avec une prise en charge réanimatoire plus importante. Lorsque les patients présentaient une hypofibrinogénémie une administration plus fréquente d'acide tranexamique et d'amines étaient retrouvée. Ces patients nécessitaient plus souvent le recours à une chirurgie d'hémostase.

Nos résultats ont également montré une association entre hypofibrinogénémie et ISS. Les patients ayant une hypofibrinogénémie présentaient de façon significative des scores ISS plus élevés. Plus l'ISS augmentait plus la proportion de patients présentant une hypofibrinogénémie à l'admission augmentait. L'ISS étant un score de gravité des lésions des patients, plus les patients présentent des lésions graves plus le risque d'hypofibrinogénémie augmente ce qui est concordant avec les études antérieures (22,30,45). Cependant, l'ISS est calculé à posteriori lorsque le bilan lésionnel a été réalisé de façon complète. Ce score ne peut être évalué à l'arrivée du patient pour guider l'administration de concentrés de fibrinogène.

2- Hypofibrinogénémie : Prévalence

Comme dans certaines études précédentes, l'hypofibrinogénémie n'était pas systématique lors de l'arrivée à l'hôpital des patients traumatisés graves. Dans l'étude d'Hagemo (29) la prévalence de l'hypofibrinogénémie était de 8,2% et dans l'étude de Kimura (41) elle était de 33%. Ces deux études étudiaient des patients traumatisés présentant des scores ISS en moyenne compris entre 16 et 18. Cela correspond à des traumatismes de gravité modéré et il n'y avait aucune donnée sur les patients ayant nécessité une transfusion, la population de patients étudiés étant très hétérogène. Ce sont chez les patients en choc hémorragique qu'il est important d'évaluer le risque d'hypofibrinogénémie car ce sont ces patients qui vont nécessiter l'administration de concentrés de FG. C'est pourquoi dans notre étude nous avons ciblé une population de patients en choc hémorragique afin de déterminer si l'hypofibrinogénémie était systématique et donc l'administration de concentrés de fibrinogène justifiée chez tous ces patients. Nous avons montré que la prévalence de l'hypofibrinogénémie dans le choc hémorragique traumatique est de 63,4%. L'hypofibrinogénémie n'est donc pas systématique à l'arrivée des patients lors d'un choc hémorragique.

3- Hypofibrinogénémie et mortalité

Nous avons retrouvé une mortalité globale dans notre étude de 47% ce qui représente la mortalité généralement observée dans le choc hémorragique post traumatique (46). Lorsque les patients présentaient un taux de FG < 1,5 g/L la mortalité était significativement plus élevée (52%) que lorsque le taux de FG était \geq 1,5 g/L (40%).

Notre étude montre une corrélation entre mortalité et taux de fibrinogène. Lorsque le taux de fibrinogène devenait inférieur à 1,5-2 g/L la mortalité augmentait rapidement. Une association entre hypofibrinogénémie et mortalité a également été retrouvée dans différentes études (29,30,41). Cependant, les seuils des taux de fibrinogène à partir desquels la mortalité augmente de façon importante sont différents selon les études. En 2014, Hagemo (29) retrouvait une franche augmentation de la mortalité à partir d'un taux de fibrinogène inférieur à 2,29 g /L alors que dans notre étude le seuil était à 1,5-2 g/L, cela laissant supposer une nécessité de corriger l'hypofibrinogénémie lors d'un choc hémorragique lorsque le FG est inférieur à 1,5 g /L ce qui est en accord avec les recommandations européennes sur le choc hémorragique (47).

4- Facteurs associés à une hypofibrinogénémie

Dans notre étude la prévalence de l'hypofibrinogénémie était de 63,4%. Uniquement 13% (n=46) des patients de notre étude n'ont pas reçu de fibrinogène lors de la prise en charge initiale. Parmi ces patients 45% (n=21) présentait un FG < 1,5 g/L. Du FG a donc été apporté à des patients qui n'en nécessitait pas à l'admission et à l'inverse, des patients nécessitant des apports de FG n'en ont pas reçu. Pour 16 patients du groupe hypofibrinogénémie n'ayant pas reçu de FG la prise en charge avait eu lieu entre 2009 et 2012. Dans les 10 dernières années les protocoles de transfusion massive ont été modifiés. Le FG a été inclus dans ces protocoles

de transfusion massive suite au bénéfice retrouvé de certaines études à l'administration de FG associé aux PFC par rapport à l'administration de PFC seuls (30). Rourke et al ont montré une association entre l'administration de FG et une amélioration de la survie des patients. Une modification des pratiques transfusionnelles plus ou moins rapide, pourraient expliquer en partie que certains patients n'aient pas reçu de FG à l'admission.

Il paraît primordial de réussir à mieux cibler les patients nécessitant une administration de FG et ceux pour lesquels l'apport de FG n'est pas nécessaire et pourrait même être délétère dans un second temps en favorisant les phénomènes thromboemboliques. Il paraît important que les protocoles de transfusion soient adaptés à chaque patient et que l'administration de concentrés de fibrinogène soit ciblée selon les besoins des patients. Nous avons tenté dans cette étude de trouver des facteurs associés à un taux de FG bas à l'arrivée au déchocage. Nous avons étudié les paramètres cliniques rapidement évaluables en préhospitalier et lors de l'arrivée du patient que sont la FC, la PAS, et le SI.

Lors d'un choc hémorragique il existe dans un premier temps une phase sympathico-excitatrice permettant des phénomènes de compensation de la spoliation sanguine se traduisant par une augmentation de la fréquence cardiaque. Si le saignement persiste et n'est pas contrôlé la situation évolue vers un état de choc hémorragique entraînant dans un deuxième temps une diminution de la pression artérielle systolique. Les 2 variables sont intéressantes à analyser car elles seront rapidement modifiées et facilement évaluables lors d'un choc hémorragique.

Il a été précédemment montré dans différentes études que le shock index pouvait être un facteur prédictif de choc hémorragique nécessitant une transfusion massive lorsque celui-ci était supérieur à 0,9 ou 1 selon les études (48,49). Cet indice étant calculable facilement et rapidement il paraissait donc intéressant de l'évaluer pour observer s'il pouvait être associé à un risque d'hypofibrinogénémie.

La saturation périphérique en oxygène et le score de Glasgow n'ont pas été analysés dans notre étude comme facteurs pouvant être associés à une hypofibrinogénémie. La saturation est souvent peu fiable et difficile à prendre lors de l'arrivée des patients en choc hémorragique car les patients peuvent être agité, souvent hypothermes et la vasoconstriction périphérique présente dans le choc hémorragique rend difficile cette mesure. Le score de Glasgow peut présenter un biais car en préhospitalier il est souvent administré aux patients des antalgiques ou des hypnotiques dans ce contexte de traumatisme grave. Les patients arrivant sédaté au déchocage le score de Glasgow n'est donc plus évaluable.

Il a été montré dans cette étude une association entre hypofibrinogénémie et $FC > 100/\text{minute}$, $PAS < 110 \text{ mmHg}$ ou $\text{shock index} > 1$ lors de l'arrivée du patient au déchocage. Ces 3 paramètres sont déjà connus comme étant des indicateurs de l'état de gravité d'un patient.

Plusieurs études se sont accordées pour redéfinir une hypotension artérielle en traumatologie comme une $PAS < 110 \text{ mmHg}$ montrant une augmentation de la mortalité des patients traumatisés lorsque la PAS était en dessous de ce seuil (50,51). Ce seuil est d'ailleurs utilisé en préhospitalier lors du triage des patients traumatisés (52).

Cependant la PAS est un signe tardif de choc (53) apparaissant lorsque la spoliation sanguine est importante.

Dans notre étude la $FC > 100/\text{minute}$ et le $SI > 1$ étaient également associés à une augmentation du risque d'hypofibrinogénémie. La tachycardie étant un des premiers signes à apparaître lors d'un choc hémorragique ces deux paramètres semblent importants pour guider l'administration de FG. Plusieurs études ont montré l'intérêt du shock index en préhospitalier (48) comme lors de l'arrivée à l'hôpital pour évaluer le risque de coagulopathie et de transfusion massive. Dans l'étude de JS David (9) menée en 2017 un $SI < 0,9$ était un facteur prédictif de coagulopathie post traumatique et de transfusion massive chez les patients traumatisés.

Ainsi les facteurs associés à un risque d'hypofibrinogénémie que nous avons mis en évidence sont retrouvés dans la littérature comme des facteurs de gravité des patients traumatisés pouvant prédire un risque de coagulopathie post traumatique et de transfusion massive. Ils sont donc importants à évaluer dès la phase préhospitalière afin d'effectuer une bonne orientation du patient et une réévaluation de ces paramètres à l'arrivée des patients permettra de leur administrer rapidement des concentrés de fibrinogène en même temps qu'une transfusion massive sera initiée.

5- Limites de l'étude

Notre étude souffre des limitations inhérentes aux études rétrospectives avec notamment le risque de données manquantes, erronées ou incomplètes.

L'étude de la coagulopathie post traumatique a permis de montrer que l'acidose diminue la concentration de FG en augmentant sa dégradation (54) et l'hypothermie diminue la synthèse du FG (55). Les données manquantes sur la température et l'acidose étant trop nombreuses dans notre étude l'association entre hypofibrinogénémie, hypothermie et acidose n'a pu être analysée.

Nous nous sommes intéressés à la valeur quantitative du fibrinogène mesurée par les tests standards de coagulation. Lors du choc hémorragique il a été montré qu'il y a également une altération qualitative du fibrinogène en particulier lors de la présence d'une hypothermie et d'une acidose (47) qui affecte la polymérisation et le métabolisme du FG. Or, dans notre étude la fonction qualitative du FG n'a pas été analysée.

Une des seules possibilités d'apprécier l'aspect qualitatif du fibrinogène est l'étude de la coagulation en temps réel avec les nouveaux systèmes de thromboélastométrie type ROTEM.

Le ROTEM permet d'observer l'état de coagulation d'un patient en prenant en compte sa température et son ph.

De plus la thromboélastométrie permet d'explorer l'existence d'une hyperfibrinolyse qui peut être présente dans la coagulopathie post traumatique secondairement à la libération massive de facteur tissulaire avec activation de la voie exogène de la coagulation (27).

Parmi les études précédemment réalisées il était retrouvé comme facteurs prédictifs de FG bas à l'arrivée au déchocage le remplissage préhospitalier ainsi que le temps de transport. Ces études avaient été réalisées sur des patients présentant un traumatisme modéré à sévère mais ne présentant pas systématiquement un choc hémorragique. Ces données pré hospitalières étant très souvent manquantes dans notre étude il n'a pas été possible d'étudier ces facteurs. Le remplissage peut aggraver la coagulopathie post traumatique en entraînant une dilution (27) et il serait intéressant dans une prochaine étude de rechercher une association entre remplissage préhospitalier et hypofibrinogénémie.

L'absence de renseignements sur le remplissage préhospitalier peut entraîner un biais. Lors d'un choc hémorragique avant tout remplissage le dosage de FG peut être surestimé et rassurant à tort. L'hypofibrinogénémie sera démasquée lors du remplissage. Notre étude a été réalisée en France et lors de la phase préhospitalière des médecins sont présents. Le premier traitement du choc hémorragique est de restaurer la volémie par un remplissage, le traitement de deuxième intention étant la mise en place d'amines si l'état de choc persiste malgré le remplissage. La plupart des patients ayant reçu des amines dans l'étude nous pouvons supposer qu'un remplissage avait probablement débuté lors de la phase préhospitalière (56,57)

La réalisation d'un modèle de prédiction d'hypofibrinogénémie n'a pas pu être réalisée car l'échantillon de patients analysés était trop faible. Il a été mis en évidence des potentiels

facteurs de risque d'hypofibrinogénémie mais un lien direct ne peut être conclu sur cette étude uniquement.

CONCLUSION

Notre étude a donc montré que l'hypofibrinogénémie n'était pas systématiquement présente à l'arrivée des patients à l'hôpital lors d'un choc hémorragique post traumatique. L'hypofibrinogénémie était associée à la mortalité qui augmentait lorsque le taux de fibrinogène devenait inférieur à 1,5-2 g/L.

L'apport de concentré de FG est donc important lors des protocoles de transfusion massive mais il paraît indispensable de réussir à cibler au mieux les patients nécessitant l'administration de FG.

Nous avons pu mettre en évidence qu'une FC > 100/minute, une PAS < 110 mmHg et un SI > 1 étaient associés à un risque plus élevé d'hypofibrinogénémie. Lors de l'arrivée des patients en choc hémorragique si une de ces valeurs est présente il paraît approprié d'administrer des concentrés de FG à ces patients avant l'obtention des résultats de la coagulation.

Grâce à l'utilisation de plus en plus fréquente de la thromboélastométrie, permettant d'analyser la coagulation avec les conditions réelles du patient nous nous dirigeons dans nos pratiques quotidiennes vers une transfusion massive adaptée à chaque patient lors d'un choc hémorragique.

THESE SOUTENUE PAR : BAS DIT NUGUES Jennifer

TITRE : Hypofibrinogénémie lors du choc hémorragique traumatique : prévalence, facteurs prédictifs et association à la mortalité

Les traumatismes graves sont la première cause de mortalité chez les adultes de moins de 50 ans et le choc hémorragique post traumatique est responsable de 40% des décès. Le fibrinogène (FG) a une place majeure dans la coagulopathie post traumatique. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et la mortalité liée à l'hypofibrinogénémie et de rechercher des facteurs prédictifs d'un taux de fibrinogène bas à l'arrivée au déchocage.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle multicentrique entre 2009 et 2015. Les patients ayant subi un choc hémorragique post traumatique nécessitant l'administration d'au moins 10 culots de concentrés globulaires dans les 24 premières heures ont été inclus. Les données démographiques, les paramètres vitaux à l'arrivée, les scores MGAP et ISS, les données biologiques, la prise en charge thérapeutique et les données concernant l'hospitalisation et la mortalité ont été décrites. La prévalence de l'hypofibrinogénémie a été calculée. Une association entre hypofibrinogénémie et mortalité a été analysé. Les potentiels facteurs associés à une hypofibrinogénémie étaient la pression artérielle systolique (PAS), la fréquence cardiaque (FC) et le shock index (SI).

Trois cent trente-neuf patients ont été inclus dans notre étude La prévalence de l'hypofibrinogénémié était de 63,4% (n=216). La mortalité était significativement plus élevée lorsque le taux de fibrinogène était inférieur à 1,5g/L. Les paramètres cliniques associés à un FG < 1,5 g/l étaient : une FC= 100-120 / minutes (OR : 1.9 [1.1-3.4]), une PAS = 90-110 mmHg (OR : 1.8 [0.95-3.5]) et un SI > 1 (OR : 2.9 [1.1-7.6]).

L'hypofibrinogénémié n'était pas constante à l'arrivée au déchocage mais elle semble associée à la mortalité. Les variables physiologiques comme la PAS < 110 mmHg, la FC > 100/mn et le SI > 1 étaient des facteurs cliniques associés à un risque d'hypofibrinogénémié.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 31/08/2017

LE DOYEN

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

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR

BAYEN JF

BIBLIOGRAPHIE

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 15 déc 2012;380(9859):2095-128.
2. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 14 août 2013;310(6):591-608.
3. Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruyse G, Kulvatunyou N, et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Ann Surg*. juill 2014;260(1):13-21.
4. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 26 janv 2006;354(4):366-78.
5. Liberman M, Mulder DS, Lavoie A, Sampalis JS. Implementation of a trauma care system: evolution through evaluation. *J Trauma*. juin 2004;56(6):1330-5.
6. Bouzat P, Broux C, Ageron FX, Thony F, Arvieux C, Tonetti J, et al. Trauma network for severely injured patients. *Ann Fr Anesth Reanim*. août 2013;32(7-8):531-4.
7. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. mars 1974;14(3):187-96.
8. 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*. mars 2010;38(3):831-7.
9. David J-S, Voiglio E-J, Cesareo E, Vassal O, Decullier E, Gueugniaud P-Y, et al. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sang*. 14 juin 2017;
10. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. févr 2009;66(2):346-52.
11. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *J Trauma*. mai 1989;29(5):623-9.
12. Cayten CG, Stahl WM, Agarwal N, Murphy JG. Analyses of preventable deaths by mechanism of injury among 13,500 trauma admissions. *Ann Surg*. oct 1991;214(4):510-520-521.
13. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. févr 1995;38(2):185-93.
14. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. juin 2003;54(6):1127-30.
15. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B. Acute traumatic coagulopathy in severe injury: incidence, risk stratification, and treatment options. *Dtsch Arzteblatt Int*. déc 2011;108(49):827-35.
16. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. oct 2008;65(4):748-54.
17. Hess JR, Lawson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma*. juin 2006;60(6 Suppl):S12-19.
18. Eddy VA, Morris JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg*

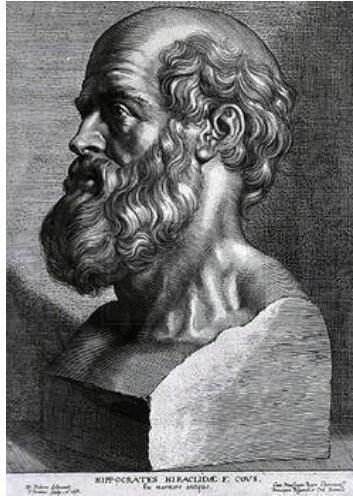
Clin North Am. juin 2000;80(3):845-54.

19. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol.* avr 2009;22(2):267-74.
20. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* mars 2007;38(3):298-304.
21. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* juill 2003;55(1):39-44.
22. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury.* janv 2012;43(1):26-32.
23. Sørensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost.* avr 2012;38(3):268-73.
24. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth.* août 2004;93(2):275-87.
25. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 28 août 2008;359(9):938-49.
26. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* août 1995;81(2):360-5.
27. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* août 2010;105(2):116-21.
28. 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 (Paris).* janv 2009;49(1):34-9.
29. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care.* 2014;18(2):R52.
30. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost JTH.* juill 2012;10(7):1342-51.
31. British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* déc 2006;135(5):634-41.
32. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R55.
33. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. *Thrombosis.* 2011;2011:505373.
34. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, Simanski C, Bouillon B, Spanholtz T, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury.* janv 2010;41(1):97-101.
35. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Brewer NS, Hoyt DB, Mackersie RC. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg.* avr 1990;159(4):365-9.
36. Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Brockamp T, Mutschler M, Lendemans S, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg.* févr

2013;74(2):387-383-395.

37. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess Winch Engl.* mars 2013;17(10):1-79.
38. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R52.
39. Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion (Paris).* déc 2009;49(12):2652-60.
40. Ohmori T, Kitamura T, Tanaka K, Saisaka Y, Ishihara J, Onishi H, et al. Admission fibrinogen levels in severe trauma patients: A comparison of elderly and younger patients. *Injury.* sept 2015;46(9):1779-83.
41. Kimura Y, Kimura S, Sumita S, Yamakage M. Predictors of hypofibrinogenemia in blunt trauma patients on admission. *J Anesth.* avr 2015;29(2):242-8.
42. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, Balogh ZJ, Pitt V, Narayan M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet Lond Engl.* 22 sept 2012;380(9847):1099-108.
43. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost.* 30 août 1985;54(2):475-9.
44. Ishikawa S, Kario K, Nago N, Kayaba K, Hiraoka J, Matsuo H, et al. Factor VII and fibrinogen levels examined by age, sex, and other atherosclerotic risk factors in a Japanese population. The Jichi Medical School Cohort Study. *Thromb Haemost.* mai 1997;77(5):890-3.
45. Schlump CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Ponschab M, Schöchl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Crit Care Lond Engl.* 12 juill 2013;17(4):R137.
46. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* sept 2008;248(3):447-58.
47. 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 [Internet].* 2016 [cité 4 juill 2017];20. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828865/>
48. Olausson A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas EMA.* juin 2014;26(3):223-8.
49. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma.* févr 2011;70(2):384-388-390.
50. Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, Blackburn L, Bugler EM, Cooke WH, et al. Hypotension begins at 110 mm Hg: redefining « hypotension » with data. *J Trauma.* août 2007;63(2):291-297-299.
51. Hasler RM, Nüesch E, Jüni P, Bouamra O, Exadaktylos AK, Lecky F. Systolic blood pressure below 110 mmHg is associated with increased mortality in penetrating major trauma patients: Multicentre cohort study. *Resuscitation.* avr 2012;83(4):476-81.
52. Bruns B, Gentilello L, Elliott A, Shafi S. Prehospital hypotension redefined. *J Trauma.* déc 2008;65(6):1217-21.

53. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg.* déc 2006;192(6):727-31.
54. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg.* nov 2007;246(5):831-5.
55. Martini WZ. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine. *Metabolism.* févr 2007;56(2):214-21.
56. Harrois A, Hamada SR, Duranteau J. Fluid resuscitation and vasopressors in severe trauma patients. *Curr Opin Crit Care.* déc 2014;20(6):632-7.
57. Hampton DA, Fabricant LJ, Differding J, Diggs B, Underwood S, De La Cruz D, et al. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* juill 2013;75(1 Suppl 1):S9-15.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.