Administration de fibrinogène dans le choc hémorragique : pertinence des pratiques transfusionnelles au CHU de Nancy en 2012 et 2014

Adeline Perrein

▶ **To cite this version:**

Adeline Perrein. Administration de fibrinogène dans le choc hémorragique : pertinence des pratiques transfusionnelles au CHU de Nancy en 2012 et 2014. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732963

HAL Id: hal-01732963

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732963

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2015 N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Adeline PERREIN

le

15 octobre 2015

ADMINISTRATION DE FIBRINOGENE DANS LE CHOC HEMORRAGIQUE : PERTINENCE DES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES AU CHU DE NANCY EN 2012 ET 2014

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur G. AUDIBERT	Président – Directeur de thèse
M. le Professeur H. BOUAZIZ	Juge
M. le Professeur PE. BOLLAERT	Juge
Mme le Docteur M. TOUSSAINT-HACQUARD	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***

Professeure Marie MACHOUART

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER
MAÎTRES DE CONFÉRENCES
5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger de mon travail.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet.

Je vous remercie pour votre compagnonnage dans mes premiers pas d'interne en réanimation, de m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation neurochirurgicale, d'avoir largement contribué à nos premiers travaux de recherche bibliographique et de m'avoir accompagnée pour la fin de mon internat.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de juger de mon travail.

Je vous remercie pour votre présence et votre disponibilité tout au long de notre internat, tant en clinique que pour les travaux universitaires.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger de mon travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD

Praticien Hospitalier en Hématologie Biologique

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de poser votre œil de spécialiste en hémostase pour juger de mon travail.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur Claude Meistelman, pour nous avoir accompagnés pendant ces 5 années d'internat, pour avoir coordonné le DES et avoir su défendre les internes de la spécialité quand il le fallait.

Monsieur le Professeur Paul-Michel Mertès, pour ces visites incroyablement enrichissantes en réanimation et pour ces notions de physiopathologie qui nous échappaient et que vous avez su éclaircir.

Monsieur le Professeur Alain Gérard, pour sa grande expérience de la réanimation médicale, et pour ce semestre très riche à vos côtés.

Monsieur le Professeur Bruno Lévy, pour votre disponibilité lors de nos gardes de sénior, et pour ce semestre très riche à vos côtés, qui m'aura appris à garder mon sang-froid dans les situations les plus difficiles.

A tous les médecins et à toutes les équipes soignantes qui ont contribué à ma formation

A toute l'équipe de l'Hopital Belle-Isle

Aux Docteurs Alain Pierron, Daniel Graff, Serge Caremelle, Denis Haessler, Olivier Rit, Martine Hassenforder, Emmanuelle Tresse, Valérie Robert, Odile Cloez.

Merci de m'avoir si bien choyée alors que j'ignorais tout de l'anesthésie, et d'avoir bouclé la boucle en m'accompagnant pour la dernière ligne droite. Merci pour ce compagnonnage hors pair qui a largement contribué à me faire aimer mon métier.

Merci pour vos compétences, pour votre aptitude à les transmettre, pour votre humanité.

Merci pour mes stages en SSPI pédiatrique avec Florentine et Judith…

A Yann, Rachel, Caro, Nono, Jeff, Julie, Fred, Vincent, Coco, Dom, Mumu, Martin, Carole, Manu, Bribri, Stéphanie, Linda, Stéphanie, Olivier, Matteo, Flo, Bouchra et tous ceux que je n'ai pas cités.

A tous les chirurgiens qui ont accompagné ces premiers pas hésitants.

A toute l'équipe de réanimation neurochirugicale

Au Professeur Gérard Audibert, aux Docteurs Antoine Baumann, Agnès Masson, Marcella Voicu, Ionel Alb, Johanna Hoche.

Merci de m'avoir accompagnée lors de mon premier semestre de réanimation et d'avoir contribué à me faire aimer cette discipline. Merci pour votre accompagnement dans les premiers travaux universitaires.

A toute l'équipe soignante, qui a si bien su partager son expérience, à Béa, Emilio, Marie-Astrid, Caro, Ludivine, Valérie, Agnès …

A toute l'équipe du bloc de CGU et de COT/ATOL, pour m'avoir persuadée sans en avoir vraiment eu besoin, que l'anesthésie réanimation était ma voie, depuis mon externat. Aux Docteurs Houot, Boulanger, Führer, Lerintiu, Pop pour m'avoir si bien intégrée à votre équipe et pour m'avoir transmis votre expérience avec tant d'application.

Aux IADEs qui m'ont initiée à l'anesthésie, m'ont accompagnée un peu plus tard, et ont travaillé en binôme avec moi lors de mes gardes à Lepoire : à Régine, Caro, Manue, Woody, Christiane, Romu, l'adorable Catherine, Olivier, Jean, Pascal, Patrick.

A Mumu et aux Séverines.

A toute l'équipe du bloc de neurochirurgie, à ses médecins, à ses IADEs et IBODEs, aux neurochirurgiens.

A toute l'équipe du bloc d'ORL, et en particulier à Madame Taron auprès de laquelle j'ai beaucoup appris.

A Barbara, ma préférée.

A toute l'équipe de la maternité régionale, au Docteur Florence Vial, pour son implication hors pair au quotidien, son humanité exemplaire, sa compétence qu'elle a su nous transmettre, sa présence en dehors. Aux Docteurs Delphine Herbain, un modèle à suivre depuis mon externat ; Séverine Bousquet, ma chef de garde quasi attitrée, avec qui partager l'extra-médical était aussi enrichissant que de travailler à ses côtés ; Julie Guibert, un

deuxième modèle à suivre depuis mon externat, toujours pleine d'énergie et très rigoureuse ; Nour-Eddine Baka, premier recruteur de scoliose ; Sylvie Boileau, tellement disponible et tellement parfaite quelle que soit l'heure.

Aux sages-femmes qui ont partagé nos 6 mois en salle de naissance, en partageant au mieux leur expérience. A Pétrol, Marie, Stéphanie, Olivier, Stéphanie, Tiphaine, Hélène (la meilleure des voisines !), Sandrine, Marie-Aude, Sandrine, Manue, Marion. A Véro pour avoir partagé notre passion de la danse, et pour ce quatre-mains magique qui restera un des meilleurs moments de ma vie et qui a fait de moi la plus heureuse des marraines.

A toute l'équipe de la réanimation chirurgicale Picard. Aux Docteurs Strub (papa), Pertek (J.Papa), Perrier, Lalot, qui m'ont staffée. A notre repas des chefs mémorable. A nos 2 assistants préférés avec qui nous avons partagé tellement de choses. Aux deux équipes infirmières et soignantes qui ont rendu nos gardes moins lourdes, et avec qui nous avons tant partagé. A Fanny, Marion, Audrey, Gégé, Karim, maman Edith, maman Sylvie, Christine, Christine, Séverine, Séverine... A Laure et Claire, pour cette fameuse réanimation de Monsieur Denich… A Béa, la plus parfaite des secrétaires.

A toute l'équipe de la réanimation médicale à Brabois. Aux Docteurs Perez, pour ses remarques toujours très justes, Thivillier pour sa rigueur inégalable, Kimmoun, pour ce petit grain de folie au quotidien, Ducrocq pour son expérience. A Simon, à qui je dois témoigner de mon admiration depuis qu'il a été doublement mon interne avant de devenir mon chef de garde préféré.

A toute l'équipe de réanimation polyvalente à Mercy

A Sébastien, Guillaume, Jessica, Yohann, Béatrice, Cyril et Olivier.

Pour votre rigueur dans le travail, votre capacité inégalable à faire le tour d'un dossier avec une justesse exemplaire, pour votre capacité à intégrer les internes dans votre équipe et à leur faire prendre part aux discussions et décisions concernant les patients, pour la confiance que vous nous avez accordée au gré des gardes, pour votre expérience et votre passion de la réanimation que vous nous transmettez avec tant de simplicité et d'application.

Ces 6 mois à vos côtés ont été ma meilleure expérience de réanimation. Je suis très flattée de l'honneur que vous me faites en m'associant à votre équipe. En espérant être à la hauteur du challenge que vous me proposez.
A toute l'équipe soignante, qui m'accompagne dans mes gardes dantesques, et que j'adore.

A toute l'équipe du Centre Chirurgical Emile Gallé, aux Docteurs Gervais, Chastel, Mekler, Burdin, Robaux, Vasilescu, George, Diarra. A Gilles, qui a été un excellent chef de clinique, et a su nous transmettre tant de connaissances.

A toute l'équipe de l'hopital Robert Schuman, aux Docteur Retournard, Eszto, Mariot, Dib, Grosse, Muller, Geffe, Boudaa, Ceyrat, Cortivot, Draux, Kirtz, Kretz, Lang, Lehair, Lefèvre.
A Valentine, à Fred, aux Docteurs Pierre, Vallée, Lindas.
Au Docteur Zirabé pour avoir été si disponible.
A Sophie, Jo, Vivi, Lili, Morgane, Henri, Isa, Nanou, Sandrine, Damien……..
Travailler à vos côtés a été un immense plaisir.

A toute l'équipe de chirurgie cardiaque à Mercy
Au Docteur Poussel, pour cet exemple d'humanité, de disponibilité, de rigueur au travail dont il fait preuve au quotidien, et qui suscite mon admiration inconditionnelle.
Aux Docteurs Pétrie et Mouren, pour leur expérience de la chirurgie cardio-vasculaire qu'ils ont su partager et me transmettre.
Aux Docteurs De Cubber et Bichel, pour m'avoir considéré comme une collègue.
A Jean Criedlich, pour m'avoir pris sous son aile et conduite auprès du bon chirurgien.
A l'équipe si conviviale du bloc CCV : Claire, Flo, Myriam, Mimi, Tic et Tac, Julie, Béa, Nat, Mumu, Mariola, Martial, Hélène, Sophie, Joséphine, Phil, Patrice, Gégé, Christine.
Au Docteur Rahmati, dont le perfectionnisme et le sérieux resteront un exemple.
Au Docteur Portocarrero, toujours à l'écoute.
A toute l'équipe soignante, et à ma Picc-Line team attitrée : Nathalie (ma préférée), Estelle et Stéphanie.

A toute l'équipe de réanimation à Thionville, qui m'a confié pour la première fois les rennes de la réanimation comme senior de garde. J'ai beaucoup appris par ces expériences, j'ai aimé partager ces moments à vos côtés et vous suis reconnaissante de tout.

A toutes les équipes infirmières qui ont contribué à ma formation et à me sentir bien dans chacune de mes familles d'accueil au cours de mon internat.

A ma mère, un exemple de courage devant les épreuves, qui force mon admiration et que j'aime. Pour son accompagnement si précieux et son amour inconditionnel, tellement indispensables au cours de ces dernières semaines de galère.

A mon père, mon héros qui me manque depuis si longtemps.

A ma sœur et **Basti**, pour votre soutien et votre amour, malgré la distance. Je suis fière de ces dix dernières années que vous avez su construire. Je suis riche des moments passés ensemble. Et que dire de ce fabuleux « Team Adeline » dans la Rayée …

A mes grands-parents trop tôt disparus, et en particulier à mon Papy, le plus admirable des militaires.

A mon oncle et ma tante, à Valentine, Pauline et Arnaud, à nos retrouvailles vosgiennes de plus en plus fréquentes, de plus en plus longues et toujours plus heureuses. A votre soutien malgré la distance.

A mon parrain et ma marraine, à mes « petits » frères Victor et Maxime, toujours présents malgré la distance depuis ce jour qui a bouleversé nos vies. Merci d'avoir joué votre rôle de façon si attentionnée et si réussie, de m'avoir fait découvrir avec tant de passion le Queyras et les Ecrins, de m'avoir fait chausser piolet, crampons et avancer en cordée.

A Annie et Jean mes grands-parents de substitution.

A Valérie qui a toujours été un exemple pour moi. Si tu savais à quel point j'étais fière de toi quand tu m'as fait visiter TON service…

A ma Tata, à Joëlle et Nathalie, à Lysandréa et Luka, ma deuxième famille, d'une disponibilité et d'une générosité sans limite.

A Céline, Rémi, Quentin, Tanguy, Henri, Audrey, Titi, Schweppes, Hélène, Thierry, mes cousins pas vraiment cousins, pour ces moments extraordinaires partagés depuis des années entre Paris, Lille, Arthel, et Carnon.

A Bernard et Marie-Thérèse, mes voisins exceptionnels, qui ont su trouver leur place depuis ce jour maudit, et nous accompagner au quotidien pour rendre ce quotidien plus doux.

A Georges et à la regrettée Annie, à Katell, Pierre-Yves et Thierry, mes bretons préférés.

A Nadège, ma deuxième sœur, ma moitié, ma confidente. Pour notre amitié depuis toujours, toujours plus forte, et tellement indispensable au quotidien. **A Marius et à Damien**, mon filleul adoré et mon Maître préféré. Après la rayée en spectateur, vivement que le super six arrive à la Madeleine ! Je vous aime.

A Amandine, pour toutes ces années d'amitié malgré quelques pointillés, et à **Thomas**, à nos voyages plein de péripéties… A votre présence précieuse dans ma vie, à ces moments de soutien inébranlable quand j'ai été moi-même patiente...

A Jean-Marc et Soraya, pour votre présence au quotidien en dépit de la distance.

A Pascal et à Claire, mes deuxièmes parents qui m'ont fait voyager. **A Maxime**, ce petit frère parti trop tôt.

A Sophie et à Lubin, que je regrette de ne pas voir plus souvent.

A Ségo, pour ces dix années, pour notre expédition de blondes, pour ces retrouvailles inattendues au bord du lac de Gérardmer.

A Nathalie, ma moitié de prépa, **et à Pavlos,** ta vraie moitié. Pour cette année fabuleuse à Paris, cette découverte génialissime de la Grèce, de sa langue et de sa culture à tes côtés, cette visite surprise en Lorraine qui m'a comblée. **A Ginette, Chris, Sabine, Nikos**. S'agapao.

A Hélène et Clément, pour les excellents moments partagés à vos côtés, et que je souhaite toujours plus nombreux.

A Léa, mon binôme d'internat. Pour ces fabuleux moments partagés à tes côtés. Pour cette première découverte de la réa, et des courriers à taper soi-même. Pour ces confidences et ces moments de réconfort avec Georges, autour des pinky Tagada.

A mon Benoît, le plus gentil et le plus dévoué de tous mes co-internes, à Emmeline et à Gabin, dont tu peux être fier. Pour ta présence et ta prévenance au quotidien et ton soucis de toujours bien faire. Pour ta curiosité hors pair qui me subjugue.

A Julie, pour cette incroyable rencontre, et à PH. De Ré, à Saint-Pierre, en passant par Essey, vous resterez toujours mes njut préférés, que je regrette de ne pas pouvoir voir plus souvent. Pour nos réanimations claquettes entre blondes à 8h du matin au BSM.

A mon Lolo, pour ce coup de cœur inoubliable, et pour tout ce que l'on partage. A la Quille !

A Fanny, pour ces excellents moments partagés entre filles, et cette belle escapade Barcelonaise. Pour les prochaines à venir…

A Solène et à Julien, et à cette petite merveille blonde qui va bientôt égayer votre vie. A nos retrouvailles au Saint-Quentin, à nos sorties plan d'eau, canal, à nos footing-klatsch.

A Linda et Mehdi, à mon chéri Ambroise, à Dorine et Cyrielle, à notre rencontre, à nos apéro, à nos repas, à tous les moments heureux partagés.

A Olivier, de la première perfusion à la dernière ligne de cette thèse, tu as su être présent en partageant beaucoup. Tous les mercis du monde ne suffiront jamais.

A mes amis du TriTYC, pour m'avoir fait aimé la boue, convertie au VTT, et fait manger des orties. Pour votre soutien incroyable dans les montées les plus pentues.

A mes copines de danse, de la boite à musique à melting folk en passant par n'œuf, les heures passées à Agora nous ont fait grandir.

A Seb et à JP, pour ces bons moments passés à vos côtés.

A mes co-internes de promo, Benoit, Nathanaël, Benoît, Léa, Pierre, Caro, Seb, Jérôme, Hélène, Raphaël, Pegguy, Myriam, Aurélie, Alice, Anaïs.

A Kevin, pour ta gentillesse incroyable et ta générosité hors pair.

A Pierre, mon futur co-chef, à Eléonore et à Céline. Vivement nos débriefings !

A Manu, mon premier co-externe, incroyablement brillant, captivant et si accessible.

A la fabuleuse équipe de la réa Pic nains, Léa, Julie, Benoît, Seb, Max : vous avez été présents lorsque le remords était tout proche. Je ne vous serai jamais suffisamment reconnaissante pour votre soutien ô combien précieux. Sans vous, je n'en serais pas là.

A l'équipe très soudée de la réanimation médicale à Brabois : Nico, Julien, Baha, Elisabeth, Arnaud, Alain, et mes chouchous.

A la joyeuse équipe de réanimation polyvalente à Mercy : Nico, Chacha, Rostane, Laura, Gmeu, Sarah. C'était formidable de partager ces 6 mois avec vous. Ca sera encore plus merveilleux de retrouver le plus talentueux des internistes dans 6 mois.

A mes tout premiers co-internes: Fanélie, Cécile, Elodie, Arnaud, à votre bonne humeur au quotidien, à nos goûters chez Fresson et chez Bourguignon...

A Karen, la meilleure de toutes mes externes.

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais que je n'oublie pas.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Liste des abréviations

AT : antithrombine

CEC : circulation extra-corporelle

CF : concentré de fibrinogène

CGR : concentré de globules rouges

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée

CP : concentré plaquettaire

EI : événement indésirable

ESA : European Society of Anesthesiology

FII : facteur II

FIIa : facteur II activé

FV : facteur V

FVa : facteur V activé

FVII : facteur VII

FVIIa : facteur VII activé

FVIII : facteur VIII

FVIIIa : facteur VIII activé

FIX : facteur IX

FIXa : facteur IX activé

FX : facteur X

FXa : facteur X activé

FXI : facteur XI

FXIa : facteur XI activé

FXIII : facteur XIII

FXIIIa : facteur XIII activé

FT : facteur tissulaire

GpIb : glycoprotéine Ib

GpIIbIIIa : glycoprotéine IIbIIIa

HPP : hémorragie du post-partum

INR : international normalized ratio

MRUN : Maternité Régionale Universitaire de Nancy

PAI : inhibiteurs d'activateur de plasminogène

PAI-1 : inhibiteur d'activateur de plasminogène de type 1

PAI-2 : inhibiteur d'activateur de plasminogène de type 2

PC : protéine C

PCa : protéine C activée

PDF : produits de dégradation de la fibrine

PFC : plasma frais congelé

PPSB : concentré de complexes prothrombiniques

PS : protéine S

PSL : produit sanguin labile

ROTEM : thromboélastométrie rotative

TCA : temps de céphaline activé

TFPI : tissue factor pathway inhibitor

TP : temps de prothrombine

t-PA : activateur tissulaire de plasminogène

TQ : temps de Quick

TRALI : transfusion related acute lung injury

u-PA : activateur de plasminogène par la voie pro urokinase-urokinase

vwF : facteur de von Willebrand

Table des matières

INTRODUCTION……25

PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC HEMORRAGIQUE……28

1-Définition du choc hémorragique……28

2- L'hémostase en conditions physiologiques……28

a. L'hémostase primaire……29

b. L'hémostase secondaire……31

I. Système pro-coagulant……32

II. Système anticoagulant……33

c. La fibrinolyse……34

d. Synthèse ……35

3-L'hémostase en situation de choc hémorragique……36

a. Coagulopathie de dilution……36

b. Coagulopathie de consommation……38

c. Coagulopathie aiguë traumatique……39

FIBRINOGENE ET CHOC HEMORRAGIQUE ……41

1-Le fibrinogène, acteur principal de l'hémostase……41

a. Structure et physiologie……41

b. Hypofibrinogénémie acquise……42

c. Moyens de substitution en fibrinogène……45

2-Evolution des pratiques transfusionnelles……46

3-Evolution des recommandations……47

NOTRE ETUDE……49

1-Objectifs……49

2-Matériel et méthode……49

a. Type d'étude……49
b. Critères d'inclusion……50
c. Critères d'exclusion……50
d. Méthodologie……50

3-Analyse statistique……51

RESULTATS……52

1-Caractéristiques démographiques et cliniques……52

2-Données transfusionnelles : fibrinogène et produits sanguins labiles……54

a. Consommation globale……54
b. Mésusage……55
c. Dose de fibrinogène administrée et transfusions associées……59

3-Durée de séjour ……60

4-Durée de ventilation mécanique……60

5-Morbidité……60

6-Mortalité……61

DISCUSSION……65

1- Fibrinogène……66
a. Usage et mésusage……66
b. Dose administrée……68

2-Epargne transfusionnelle……69

3-Durée de séjour et durée de ventilation mécanique……72

4-Morbidité et mortalité……74

5-Limites de l'étude……77

CONCLUSION……78

BIBLIOGRAPHIE……79

INTRODUCTION

Le saignement massif et incontrôlé est une complication classique en anesthésie-réanimation, aussi bien en chirurgie, qu'en obstétrique ou en traumatologie. Des défaillances hépatiques majeures d'origine médicale peuvent également être responsables d'une hémorragie massive.

Le choc hémorragique résulte d'une exsanguination majeure, et s'associe à des troubles de la coagulation (1). La prise en charge du choc hémorragique majore cette coagulopathie, puisqu'elle repose dans un premier temps sur une expansion volémique avec des solutés cristalloïdes et colloïdes, afin de maintenir une volémie efficace (2). Il en résulte une dilution des facteurs de coagulation ainsi qu'une perturbation de la rhéologie sanguine (3). Un déséquilibre entre la formation et la consommation des facteurs de coagulation s'associe aux phénomènes de dilution pour entretenir la coagulopathie associée au saignement massif.

En dépit de l'amélioration constante de la prise en charge réanimatoire au cours des dernières années, le choc hémorragique reste grevé d'un pronostic péjoratif. La coagulopathie constitue un facteur indépendant de morbi-mortalité en traumatologie (4), neurochirurgie (5) et obstétrique. C'est notamment la première cause de décès au cours des 24 premières heures d'hospitalisation chez le traumatisé sévère, avec un taux de mortalité variant entre 30 et 40% (6,7). En France, 8,3% des décès maternels sont imputables à l'hémorragie du post-partum (HPP), avec un taux de mortalité spécifique par HPP de 0,8 pour 100000 accouchements (8).

Les recommandations sur la prise en charge de l'hémorragie massive sont régulièrement mises à jour. Elles soulignent la nécessité de prise en charge très précoce, puisqu'il s'agit d'un facteur indépendant de mortalité chez le traumatisé (2). Cette prise en charge associe une expansion volémique à des algorithmes transfusionnels très clairs, reposant sur l'utilisation dans un premier temps de concentrés globulaires, de plasmas frais congelés et de concentrés plaquettaires (2). L'administration d'anti-fibrinolytiques est recommandée chez le polytraumatisé depuis la publication de l'étude Crash-2 (9). L'administration de facteurs de coagulation est elle recommandée dans les cas où il existe une notion de traitement au long cours par des anticoagulants ou lorsqu'il existe un déficit en facteurs de la coagulation (2).

La coagulopathie et la dilution des facteurs de coagulation sont des éléments indissociables de l'hémorragie massive. Des études in vitro, d'autres sur des modèles animaux, et des études cliniques l'ont prouvé (10,11). Cette coagulopathie de dilution et de consommation, est à la fois une conséquence et une cause du saignement, puisqu'elle entretient l'état d'hypocoagulabilité conduisant à la persistance du saignement.

Au cours des 30 dernières années, l'administration de fibrinogène a montré son intérêt dans le choc hémorragique, pour réduire la mortalité, le saignement et la consommation de produits sanguins labiles, tant en traumatologie, qu'en chirurgie cardiaque ou en obstétrique (12-14). Cette utilisation repose sur le fait que le fibrinogène est le premier facteur de coagulation à baisser dans le choc hémorragique. Il atteint un niveau critique, inférieur à 1g/L, lorsque le volume d'exsanguination est évalué à une masse

sanguine. Le seuil en deça duquel l'administration de fibrinogène doit être débutée a évolué au gré des études publiées, faisant changer les recommandations.

C'est dans ce contexte que la pharmacie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy a constaté une augmentation rapide de la consommation de fibrinogène entre 2012 et 2014. Nous avons mené cette étude dans une démarche d'assurance de la qualité des soins, en matière de transfusion dans le choc hémorragique, en évaluant l'existence, au sein du CHRU de Nancy et de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), d'un mésusage du fibrinogène de synthèse.

Après un rappel de la physiopathologie du choc hémorragique et de la coagulopathie qui en découle, ce travail présente les résultats de l'évaluation menée sous la forme d'une revue de pertinence des prescriptions de fibrinogène au cours des années 2012 et 2014, dans les services de chirurgie cardiaque, orthopédie-traumatologie, gynécologie-obstétrique, réanimation chirurgicale, réanimation neurochirurgicale, réanimation médicale et neurochirurgie, par rapport aux recommandations en vigueur ces deux années.

PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC HEMORRAGIQUE

1-Définition du choc hémorragique

Le choc hémorragique correspond à une insuffisance circulatoire aiguë, entraînant une hypo perfusion cellulaire et des désordres systémiques d'ordre hémodynamique et métabolique, en rapport avec un exsanguination d'au moins 30% du volume sanguin circulant. La perte de 50% de la masse sanguine en 3h, la perte d'une masse sanguine en 24h, un saignement de plus de 150 mL/min ou la nécessité de transfusion de plus de 10 concentrés de globules rouges (CGR) sur 24h, sont reconnus comme des critères diagnostiques de l'hémorragie massive (15). Cliniquement, on observe une hypotension artérielle associant une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une baisse d'au moins 30 mmHg chez un hypertendu connu, une tachycardie, des signes d'hypoperfusion viscérale notamment une oligurie et des troubles de la conscience. Biologiquement, une acidose métabolique avec hyperlactatémie constitue le témoin de la souffrance tissulaire et de l'hypoxémie résultant de l'état de choc.

2-L'hémostase en conditions physiologiques

L'hémostase est un ensemble de mécanismes concourant au maintien d'un équilibre entre un état de thrombose et un saignement persistant. On distingue classiquement 3 temps distincts, mais simultanés : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire, et la fibrinolyse.

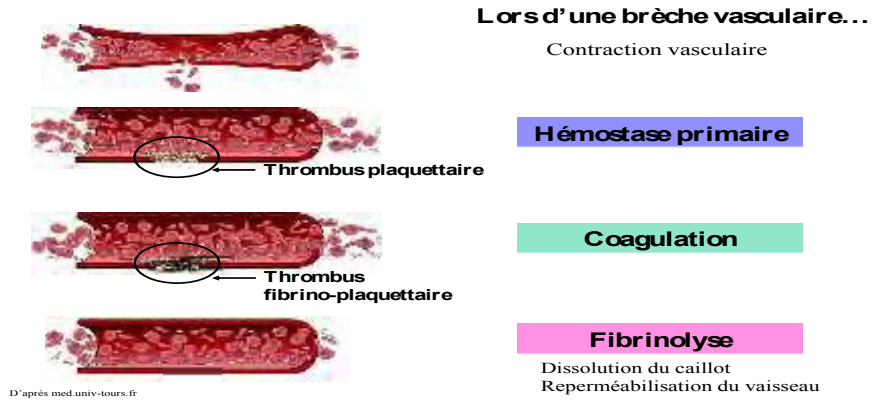


Figure 1 - Schématisation des étapes de l'hémostase

a. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est déclenchée aussitôt qu'une brèche vasculaire survient. Elle implique différents éléments cellulaires et plasmatiques pour former un clou plaquettaire à l'endroit précis où la brèche est survenue. Les cellules endothéliales et les plaquettes, le facteur de von Willebrand et le fibrinogène sont les acteurs de cette première étape de l'hémostase.

Le premier temps, temps vasculaire, correspond à une vasoconstriction localisée. Elle diminue le flux sanguin, entraînant une modification du régime d'écoulement au profit d'un flux turbulent, lequel favorise les interactions moléculaires et cellulaires. A la faveur de cette vasoconstriction, la concentration locale en cellules et substances plasmatiques est majorée.

Le deuxième temps correspond à l'adhésion plaquettaire sur la structure sous-endothéliale du vaisseau lésé, par l'interaction entre la glycoprotéine Ib (GPIb) et le facteur de von Willebrand (vwF). Ce phénomène aboutit à la formation d'une première couche de plaquettes adhérentes, qui elles-mêmes recrutent d'autres plaquettes circulantes.

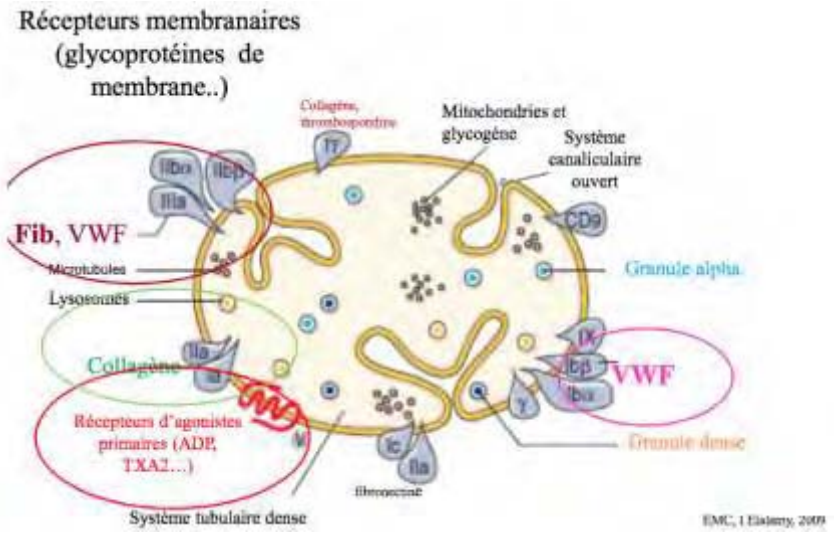


Figure 2 - Interaction des glycoprotéines membranaires et des facteurs de coagulation

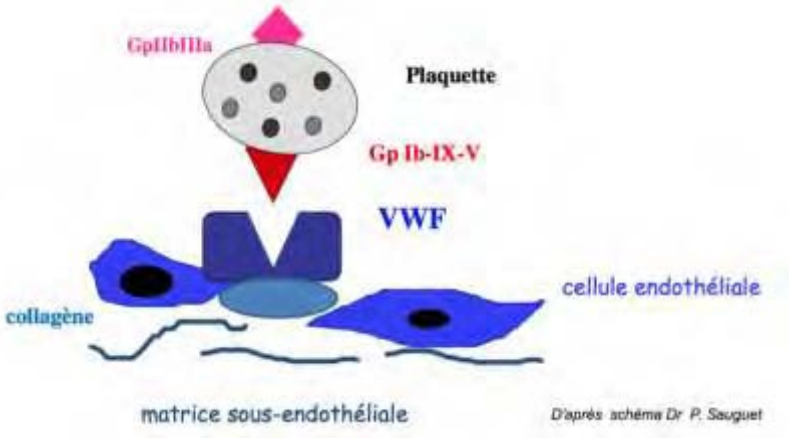


Figure 3 - Agrégation plaquettaire et rôle du vwF

Le troisième temps, temps de l'agrégation plaquettaire, débute par la fixation de plaquettes sur la première couche de plaquettes adhérentes. L'activation plaquettaire conduit à une modification de structure des glycoprotéines de surface, GpIIbIIIa, lesquelles fixent alors le fibrinogène (facteur I) en présence de calcium. L'ensemble aboutit à la formation d'un réseau de fibrinogène, siège d'un thrombus fragile, qui se consolide par la

libération d'éléments intra-plaquettaires (enzyme, contenu granulaire). Ce caillot consolidé est alors appelé thrombus blanc ou clou plaquettaire.

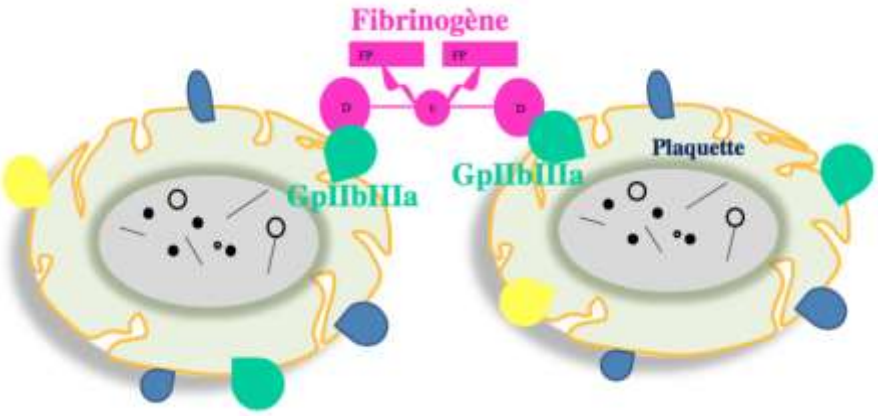


Figure 4 - Rôle du fibrinogène dans l'agrégation plaquettaire

b. L'hémostase secondaire

Elle correspond à la coagulation, et conduit à la consolidation du thrombus plaquettaire. Cette deuxième étape fait intervenir des éléments cellulaires, cellules endothéliales, monocytes, plaquettes et fibroblastes, ainsi que des éléments non cellulaires. Les facteurs plasmatiques, synthétisés au niveau hépatique, sont soit pro-coagulants (facteurs II, VII, VIII, IX, X), soit inhibiteurs de la coagulation (anti-thrombines, protéine C, protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque ou tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Jusque là schématisée en distinguant la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, évalués in vitro par le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de Quick (TQ) respectivement, la coagulation s'avère être un processus plus complexe, résultant de l'équilibre de l'ensemble de ces facteurs.

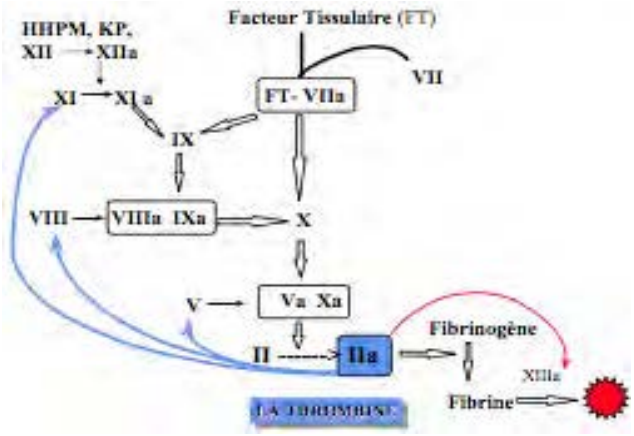


Figure 5 – Hémostase secondaire

i. Système pro-coagulant

La coagulation est déclenchée par le facteur tissulaire, présent en intra vasculaire lorsqu'une brèche survient. Par la suite, un ensemble de réactions enzymatiques en cascade conduit au clivage du fibrinogène et à la formation de fibrine. La thrombine est l'enzyme clé de cette réaction finale.

Au contact du sang, le facteur tissulaire (FT) active le facteur VII (FVII) circulant pour former un complexe FT-FVII activé (FVIIa). Dès lors, ce complexe peut activer directement le facteur X (FX), si le FT est en excès. Si le FT est en faible quantité ou inhibé par le TFPI, le complexe FT-FVIIa active dans un premier temps le facteur IX (FIX). En présence de phospholipides et de calcium, et en association à son cofacteur activé, c'est à dire au facteur VIII activé (FVIIIa), le FIX activé (FIXa), active à son tour le FX en FX activé (FXa).

L'association de FXa, de phospholipides membranaires et de calcium forme le complexe prothrombinase, qui active la prothrombine (facteur II ou FII) en thrombine (FII activé ou FIIa). Cette thrombine catalyse alors le clivage du fibrinogène en fibrine avec une

très forte affinité, et catalyse sa propre formation en favorisant la génération de FVIIIa, de facteur V activé (FVa) et de facteur XI activé (FXIa). La thrombine stabilise également le caillot en activant le facteur XIII (FXIII) en facteur XIII activé (FXIIIa).

Dès lors que quelques molécules de thrombine apparaissent, une amplification de la coagulation aboutit à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les érythrocytes pour constituer le thrombus rouge.

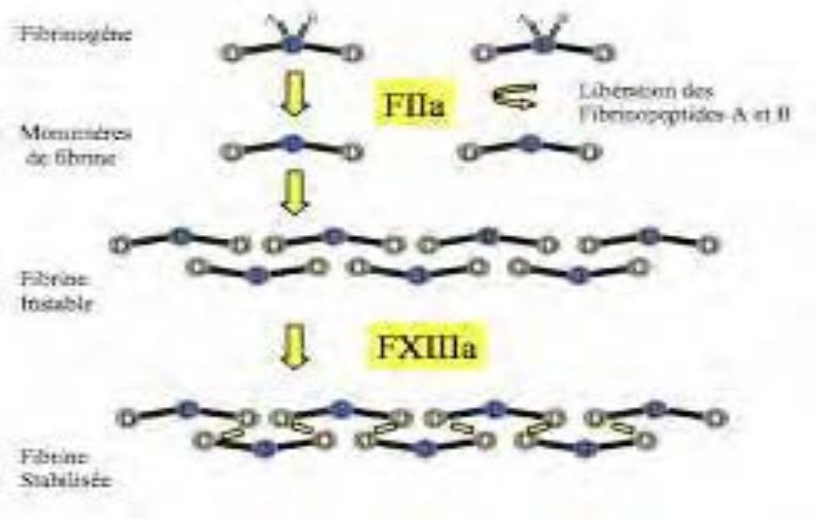


Figure 6 – Fibrinoformation

ii. Système anticoagulant

Tout ce système de réactions enzymatiques ayant une tendance à l'auto-activation spontanée, un inhibiteur existe pour chaque facteur activé. Il existe 3 systèmes inhibiteurs : l'antithrombine (AT), le système protéine C (PC)-protéine S (PS) et le TFPI.

L'AT inhibe principalement le facteur IIa, et dans une moindre mesure le FXa, le FIXa et le FXIa.

Lorsque la thrombine est fixée sur un récepteur appelé thrombomoduline, la PC est activée en PC activée (PCa) La PCa constitue un puissant inhibiteur du FVa principalement, et du FVIIIa. Son activité est augmentée par la présence de PS circulante. Le TFPI inhibe l'activation du FX en FXa par le complexe FVII-FT.

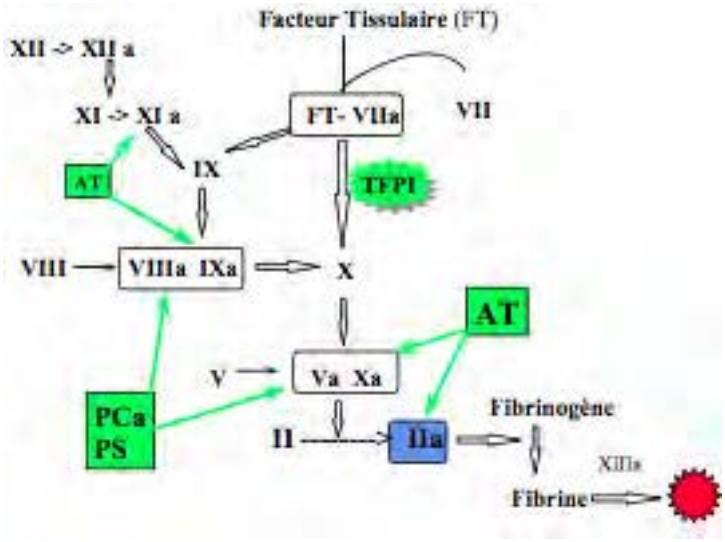


Figure 7 - Inhibiteurs de la coagulation

c. La fibrinolyse

Troisième temps de l'hémostase, elle empêche l'extension du caillot de fibrine par la dissolution du caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) et la destruction du fibrinogène. L'activation du plasminogène plasmatique en plasmine, médiée par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et par la voie de la pro urokinase-urokinase (u-PA), est à l'origine de cette fibrinolyse.

Un système inhibiteur régule ce système fibrinolytique. Il est constitué d'inhibiteurs directs de la plasmine (alpha 2 antiplasmine et alpha 2 macroglobuline) et d'inhibiteurs

d'activateurs de plasminogène (PAI) de type 1 (PAI1) ou 2 (PAI2), avec une action préférentielle sur le t-PA et le u-PA respectivement.

Les cellules endothéliales et les monocytes participent à cette fibrinolyse par la synthèse de t-PA ou de PAI. La concentration locale de facteurs inhibiteurs ou activateurs se retrouve alors considérablement majorée.

Afin de limiter la fibrinolyse au niveau local et d'éviter une diffusion systémique de ce phénomène de fibrinolyse, la plasmine plasmatique en excès est neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine.

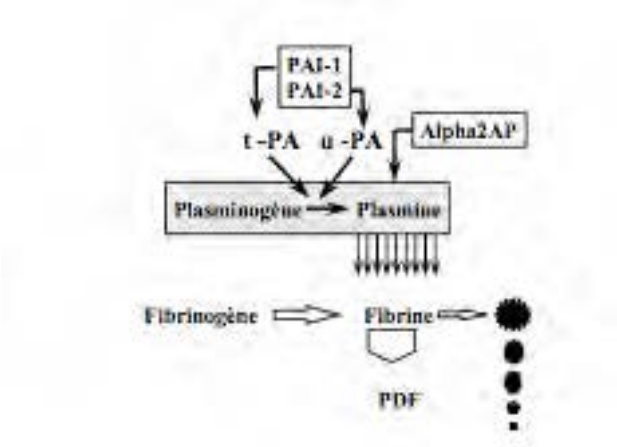


Figure 8 - Fibrinolyse

d. Synthèse

L'équilibre constant entre ces trois étapes de l'hémostase, et entre les facteurs pro et anticoagulants, assure l'absence de thrombose tout en évitant les hémorragies, à condition que du calcium ionisé soit présent en quantité suffisante.

3-L'hémostase en situation de choc hémorragique

La balance coagulolytique est prise à défaut dans le contexte d'hémorragie. De très nombreux facteurs conduisent à induire une coagulopathie au cours d'une hémorragie massive : consommation de facteurs de coagulation et des plaquettes, dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes, hypothermie, acidose, hypocalcémie, rhéologie sanguine perturbée par baisse de l'hématocrite, lésions traumatiques spécifiques (hématome rétro-péritonéal, traumatisme crânien, contusion pulmonaire, embolie graisseuse), traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Schématiquement, cette coagulopathie du choc hémorragique peut être dichotomisée en trois types : coagulopathie de dilution, coagulopathie de consommation et coagulopathie d'origine traumatique.

a. Coagulopathie de dilution

La réanimation initiale du choc hémorragique a pour but le maintien d'une volémie efficace et d'une perfusion tissulaire, par l'administration de solutés cristalloïdes et colloïdes, avant l'administration de produits sanguins labiles (PSL). Elle est donc indissociable d'une hémodilution, puisque cette prise en charge n'apporte ni globules rouges, ni plaquettes, ni facteurs de la coagulation.

La chute de l'hématocrite, en rapport avec la réduction du nombre d'érythrocytes, modifie directement la rhéologie sanguine et réduit la capacité de formation d'un thrombus. Ce phénomène a été observé in vitro (10) et confirmé in vivo (11).

La dilution des facteurs de coagulation intervient dans des délais différents selon le facteur concerné. Le premier facteur dont la baisse atteint un niveau critique est le

fibrinogène. Les conséquences sur l'hémostase interviennent lorsque le déficit en facteur de coagulation atteint environ 30% de la valeur normale, c'est à dire un seuil de 1g/L pour le fibrinogène (12).

La thrombopénie induite par l'hémodilution intervient plus tardivement. Elle entraîne une altération du clou plaquettaire, qui devient problématique en deçà de 50G/L.

L'hémodilution iatrogène entraîne non seulement une baisse de l'hématocrite, des plaquettes et des facteurs de coagulation, mais elle provoque également une hypocalcémie (16). Cette hypocalcémie est fréquente et précoce chez les polytraumatisés, avant toute administration de PSL, avec un taux inférieur à 0,9 mmol/L chez 10% de ces patients à l'admission (16). La fixation du calcium sur les lactates plasmatiques, colloïdes et gélatines participe aussi à cette hémodilution. Le caractère hypo coagulant de l'hypocalcémie reste discuté, d'autant plus que sur les tests de laboratoire réalisés sur tube EDTA et citratés, chélatant le calcium, aucune modification n'est observée.

D'autres mécanismes interviennent dans cette coagulopathie de dilution, et sont directement liés à la nature des solutés de compensation volémique. Les hydroxy-éthyl-amidons (HEA) altèrent la polymérisation du fibrinogène (17), avec un effet hypo coagulant proportionnel au poids moléculaire du colloïde utilisé. Des données de thromboélastométrie ont prouvé que le caillot formé était plus petit et plus friable, et que les pertes sanguines étaient plus importantes lorsque le colloïde utilisé était un HEA plutôt qu'une gélatine, (18) et lorsqu'un colloïde était employé, plutôt qu'un cristalloïde (19). L'utilisation de cristalloïdes de type NaCl à 0,9% conduit à une acidose hyperchlorémique, qui peut majorer l'acidose métabolique hyperlactatémique du choc hémorragique, conséquence de l'hypoxie tissulaire.

L'expansion volémique excessive est ainsi à éviter, puisqu'une dysfonction des facteurs de coagulation est observée en dessous d'un pH de 7,1 (20)

L'administration de solutés non réchauffés induit rapidement une hypothermie néfaste pour l'hémostase. En dessous de 35°C, l'activité plaquettaire et l'activité enzymatique des protéines pro et anticoagulantes sont altérées, par modification membranaire et séquestration hépatique. (21,22)

b. Coagulopathie de consommation

La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est une entité à part entière, qui peut aggraver ou compliquer un choc hémorragique, par l'activation systémique et excessive de la coagulation. Les manifestations cliniques de la CIVD interviennent après les stigmates biologiques. Elles associent des phénomènes hémorragiques, de type saignements en nappe ou aux points de ponction, et ischémiques, du fait des microthrombi vasculaires. Des défaillances d'organes peuvent compliquer l'évolution de la CIVD. Biologiquement, la CIVD est caractérisée par une élévation des D-dimères, témoin indirect de la formation excessive de thrombine, par une thrombopénie de consommation et par une baisse du temps de prothrombine (TP) et du fibrinogène, par excès de consommation des facteurs de coagulation. La baisse des facteurs de coagulation touchant essentiellement les facteurs II, VII, X et V, l'AT et la PC, le TCA est un test bien moins sensible que le TP pour la détection de la CIVD.

La coagulation, habituellement réprimée dans le compartiment intravasculaire, et dé réprimée dans le contexte de CIVD. Elle engendre des phénomènes de microthrombi vasculaires, eux-mêmes à l'origine de shizocytes à l'examen du frottis sanguin. Les microthrombi sont à l'origine d'ischémie en aval de la thrombose, pouvant causer des dysfonctions d'organes.

D'un point de vue physiopathologique, la CIVD dépend d'un contact entre le FT et le FVIIa, contact qui peut résulter de 3 mécanismes :

- Une induction de la synthèse et de l'expression membranaire de FT par des cellules au contact du sang, en réponse à des stimuli inflammatoires.
- Un contact entre le FT constitutif extravasculaire et le FVIIa lié à une effraction vasculaire comme cela peut être le cas chez le traumatisé crânien, lors de complications obstétricales de type hématome rétro-placentaire ou de complications transfusionnelles.
- Un contact entre le FT et le FVIIa exprimé à la surface de cellules anormales dans les pathologies néoplasiques métastatiques et les hémopathies malignes.

Dans de rares cas, le mécanisme d'activation de la coagulation est peu clair, et apparaît indépendant du FT. Des substances thrombin-like seraient en jeu.

c. Coagulopathie aiguë traumatique

Certaines lésions traumatiques s'accompagnent d'une fibrinolyse majeure, malgré un saignement et une hémodilution limités. Cette coagulopathie aiguë traumatique (CAT) multifactorielle vient compliquer principalement les hématomes rétro-péritonéaux, lesquels

concernent 5 à 6% des traumatismes graves du bassin (23). Distincte de la coagulopathie de dilution et de la CIVD, elle existe dès l'arrivée au déchoquage chez 25 à 30% des patients polytraumatisés, et est présente sur le premier prélèvement biologique.

Chez le traumatisé crânien grave et dans les états de choc avec hypo perfusion tissulaire, cette coagulopathie est d'origine endogène, en rapport avec la libération de FT par les neurones lésés (1). Elle se caractérise par une anticoagulation systémique et une hyper fibrinolyse par activation de la voie de la PC (24). L'hypo perfusion stimule l'activation de la PC : en favorisant l'expression de la thrombomoduline, elle majore le nombre de complexes thrombine-thrombomoduline responsables de l'activation de la PC. Cette PCa inactive le FV et le FVIII par protéolyse, et elle diminue la synthèse de thrombine. La fibrinolyse s'amplifie rapidement, et elle s'associe à une fibrinogénolyse. La PCa inhibe parallèlement le rétrocontrôle habituel par le t-PA, par la constitution d'un complexe PC-PAI-1 qui déréprime la synthèse de plasmine. La fibrinolyse, de diagnostic difficile et de mauvais pronostic, concerne la moitié des cas de CAT.

La PCa est aussi à l'origine d'une thrombopathie par inhibition des fonctions plaquettaires (25).

Plusieurs définitions de la CAT sont retrouvées dans la littérature. Dans chacune d'elles, le contexte clinique doit être compatible, et des perturbations biologiques doivent être identifiées : TCA allongé au delà de 60 secondes, ou hypofibrinogénémie inférieure à 1g/L, ou thrombopénie inférieure à 100 G/L ou TP ratio supérieur à 1,2, ou International Normalized Ratio (INR) > 1,6 (26).

FIBRINOGENE ET CHOC HEMORRAGIQUE

1- Le fibrinogène, acteur principal de la coagulation

a. Structure et physiologie

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble de 340 kDa synthétisée par le parenchyme hépatique. Il existe une réserve de fibrinogène au sein des granules α des thrombocytes. La structure hexamèrique du fibrinogène est constituée de 2 dimères de 3 chaînes polypeptidiques différentes (Aα, Bβ et γ), reliées entre elles par 29 ponts disulfures. Avec un taux physiologique variant entre 2 et 4,5g/L, c'est la protéine pro-coagulante dont la concentration plasmatique est la plus élevée (27,28). Sa demi-vie est de 3 à 5 jours.

Il s'agit d'une protéine fondamentale dans la régulation du saignement, du fait de son implication à différentes étapes du processus d'hémostase, et de son interaction avec de nombreux facteurs (28) :

- elle permet l'activation plaquettaire et l'agrégation plaquettaire par sa liaison spécifique au récepteur membranaire GPIIbIIIa, au niveau d'une séquence de la chaîne γ. Cette liaison du fibrinogène au complexe GPIIbIIIa est renforcée par la thrombospodine, libérée par les granules α.
- elle influence la coagulation en étant le substrat de la thrombine (FIIa), laquelle clive la molécule de fibrinogène. Elle la transforme en fibrine, et libère 2 fibrinopeptides A et 2 fibrinopeptides B.

- elle est clivée par la plasmine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) au moment de la fibrinolyse.
- elle interagit avec le facteur XIII, permettant la création de ponts entre les chaînes Aα et γ, qui renforcent la solidité du caillot, et le rendent davantage résistant à l'action de la plasmine.
- des liaisons entre la fibronectine et les chaînes Aα du fibrinogène, sont médiées par le facteur XIII dans le plasma.
- l'activation du plasminogène par le tPA est dépendante de la fixation de ces molécules aux molécules de fibrine.

b. Hypofibrinogénémie acquise

Dans les situations de choc hémorragique, la baisse du fibrinogène, en rapport avec une hémodilution d'une part, et un déséquilibre entre formation et consommation d'autre part (29), contribue au déséquilibre de l'hémostase et à la persistance du saignement. En effet, en tant que précurseur de la fibrine, le fibrinogène peut compromettre la formation du caillot de fibrine dans ce contexte.

Des études ont prouvé que le fibrinogène est le premier facteur de la coagulation à atteindre un taux critique inférieur à 1g/L en cas d'hémorragie massive (12,30). Des modèles animaux ont montré que cette baisse du fibrinogène circulant intervient préalablement à la dilution des facteurs de coagulation induite par la réanimation initiale du choc hémorragique (31). De plus, Fenger-Eriksen et al ont mis en évidence que la baisse du fibrinogène s'accompagne d'une altération fonctionnelle de la molécule. Une altération de la

polymérisation de la fibrine, en rapport avec l'utilisation de solutés colloïdes lors de la réanimation initiale du choc hémorragique, réduit ainsi la résistance du caillot (32).

Les troubles de l'hémostase liés à la baisse du fibrinogène, peuvent être aggravés par des facteurs divers : l'hypothermie (33,34), l'acidose (29), ou bien encore la circulation extracorporelle (CEC) (33,35). En effet, au décours d'une CEC, une baisse de 34 à 58% du fibrinogène plasmatique peut être observée (36-38).

La coagulopathie des exsanguinations massives avec hypofibrinogénémie se révèle être la source d'une morbidité et d'une mortalité importantes. On constate notamment une majoration du saignement post-opératoire (39-41), du recours à la transfusion de produits sanguins labiles et de la durée de séjour en réanimation (42,43). L'hypofibrinogénémie constitue un facteur prédictif de sévérité dans l'hémorragie du post-partum (44), et un facteur de risque de saignement post-opératoire en chirurgie cardiaque (45).

L'administration de fibrinogène exogène permet de restaurer un niveau de fibrinogène normal ou sub-normal, que ce soit dans les modèles animaux (46) ou dans les études cliniques menées en chirurgie cardio-vasculaire (32,38,47), en traumatologie (48,49) ou en obstétrique (50). Dans le cas de lésions hépatiques, l'administration de fibrinogène permet une élévation du fibrinogène plasmatique (48). Ce bénéfice sur le taux de fibrinogène plasmatique s'accompagne dans certains cas d'une épargne en support transfusionnel, que ce soit en concentrés de globules rouges (CGR), en plasmas frais congelés (PFC) ou en concentrés plaquettaires (CP) (38,52). Un bénéfice sur le saignement péri-opératoire est également obtenu par l'administration de fibrinogène en cas d'hypofibrinogénémie, notamment en chirurgie cardio-vasculaire (38,52,53). Cette réduction

du saignement est en partie liée à la réversion partielle du défaut de polymérisation de la fibrine induite par les colloïdes, suite à l'administration de fibrinogène (32). Par contre, la réduction du saignement dans les cas de lésions hépatiques, n'est pas proportionnelle à la quantité de fibrinogène administrée (51).

Quelques incertitudes persistent concernant cette administration de fibrinogène exogène dans le choc hémorragique. Le seuil de transfusion n'est pas toujours clairement défini, et l'objectif de fibrinogène plasmatique à atteindre est source de controverses. L'étude in vitro de Bolliger et al (54) évoque l'optimisation de la formation du caillot de fibrine au delà d'un seuil de 2g/L de fibrinogène. Un fibrinogène au delà de 3g/L permettrait même de compenser une thrombopénie associée aux troubles de l'hémostase (13,55). D'après Charbit et al, un taux de 4g/L ou plus aurait une valeur prédictive négative élevée dans l'évolution de l'hémorragie du post-partum vers un stade sévère (44).

Quelques travaux soulignent l'insuffisance du monitorage de l'hémostase et du taux de fibrinogène par les méthodes biologiques classiques comme le TP, lequel ne reflète que 5% des étapes de la coagulation. L'intérêt de la thromboélastométrie rotative (ROTEM) a été prouvé dans les études animales et cliniques, en chirurgie cardiaque, traumatologie et urologique notamment (56-58). Le ROTEM permet ainsi de guider l'administration de fibrinogène selon des critères objectifs disponibles rapidement.

c. Moyens de substitution en fibrinogène

Les PFC, les cryoprécipités et les concentrés de fibrinogène (CF) synthétique sont les trois moyens de compenser une hypofibrinogénémie, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise (59,60).

Les PFC apportent non seulement du fibrinogène, mais aussi d'autres facteurs de coagulation. Leur administration est indiquée dans les hémorragies massives, ou dans les cas où le TP est altéré, c'est à dire évalué à 1,5 fois la valeur normale, et qu'un saignement lui est associé. La concentration variable des PFC en fibrinogène rend imprévisible leur efficacité en terme de correction du fibrinogène plasmatique (61). Elle se révèle souvent insuffisante (62,63). Une correction de la fibrinogénémie au delà de 2g/L par l'intermédiaire de PFC exclusivement est indissociable d'une surcharge volémique majeure (38). O'Shaughnessy et al évoquent d'autres effets secondaires ou éléments indésirables accompagnant ce mode de compensation de l'hypofibrinogénémie : réactions immunologiques pulmonaires de type Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI), réactions anaphylactiques, nécessité de compatibilité ABO et délai d'obtention des PFC, du fait de leur nécessaire décongélation (59).

Les cryoprécipités sont issus d'une fraction de PFC, par précipitation, centrifugation et remise en suspension des protéines de haut poids moléculaire : FVIII, vwF, fibrinogène. Ces unités remises en suspension dans 10 à 20 mL de plasma sont alors congelées avant d'être administrées par série de 4 à 6 cryoprécipités. Les cyroprécipités ne sont pas disponibles dans tous les pays, et notamment en France. Bien que leur concentration en fibrinogène soit habituellement de 15g/L, cette concentration n'est pas fixe. Un volume

important de cryoprécipités doit être administré pour une faible augmentation de la fibrinogénémie : 10 unités de cryoprécipités sont ainsi nécessaires pour une augmentation du fibrinogène de 0,6 à 1g/L (64). Tout comme les PFC, les cryoprécipités présentent des risques inhérents à leur mode de préparation : il existe un risque potentiel de transmission de pathogènes du fait de l'absence d'inactivation virale, le produit doit être décongelé avant administration, et la compatibilité ABO est requise.

Les concentrés de fibrinogène lyophilisés constituent le dernier moyen de correction d'une hypofibrinogénémie, acquise ou héréditaire. Grâce aux différentes étapes d'inactivation virale, de purification et de lyophilisation, le risque de transmission virale est réduit au minimum sans être nul. La quantité de fibrinogène présente dans ces flacons de concentrés de fibrinogène étant fixe, la correction de l'hypofibrinogénémie est davantage prévisible qu'avec les PFC et autres cryoprécipités. De plus, le faible volume nécessaire à l'administration d'une grande quantité de fibrinogène évite le risque de surcharge volémique. Sa préparation très rapide, sans étape de décongélation ou de compatibilité ABO, réduit au minimum le temps entre la commande du produit et son administration. Enfin, les événements thrombo-emboliques ne semblent pas plus fréquents qu'avec les PFC et cryoprécipités (65).

2- Evolution des pratiques transfusionnelles

Les premières études sur l'administration de concentrés de fibrinogène (CF) concernent des situations cliniques où des épisodes de saignement incontrôlable étaient constatés ou qu'un geste chirurgical à risque de saignement devait être réalisé chez des

patients atteints d'hypofibrinogénémie congénitale (66). Des doses de 4g étaient administrées en 24h, et permettaient d'obtenir un fibinogène plasmatique à 1,45 g/L en moyenne.

Parmi les études cliniques suivantes, portant sur des hypofibrinogénémies acquises, une d'entre elles a notamment prouvé l'efficacité de l'administration de CF en terme d'élévation de la fibrinogénémie de 1,09 g/L pour une administration de 4g de CF au sein d'une population de 69 patients. Cette même étude relevait une association entre administration de fibrinogène et survie à 7 jours (67).

Les critères d'administration de CF ont largement varié au cours des différentes études in vitro, animales et cliniques. En effet, dans la majorité des cas, des critères de thromboélastométrie étaient retenus (37,53,68), alors que plus rarement c'était le taux de fibrinogène plasmatique qui importait, avec un seuil variable.

La quantité de fibrinogène administrée a également été très fluctuante selon les études. Ces doses pouvaient être exprimées en dose/poids à des doses variables : de 30 mg/kg (68) à 50 mg/kg (69). Elle pouvait aussi être exprimée en quantité non rapportée au poids avec un apport de 2 à 8 g de CF (67,70,71).

3- Evolution des recommandations

Les recommandations en vigueur en 2012 dataient de 2010. Elles étaient issues de l'équipe de Rossaint et al, et fixaient un objectif de fibrinogène plasmatique au délà de 1,5 à 2 g/L dans les situations de choc hémorragique suivant un traumatisme grave ou en péri-opératoire de chirurgie hémorragique (2). La dose initiale indicative à administrer était de 3 à 4g.

Ce seuil de fibrinogène de 1,5 à 2g a été maintenu par les recommandations de 2013 de l'European Society of Anesthesiology (ESA) publiées par Kozek-Langenecker et al et Spahn et al (72,73). Dans ces dernières recommandations, la notion de données anormales au ROTEM, témoignant d'une dysfonction du fibrinogène, est un nouveau critère d'administration en CF, autre que le seuil biologique. La dose de 25 à 50 mg/kg est recommandée.

En chirurgie cardiaque, ce sont ces mêmes recommandations qui s'appliquent, avec le même seuil de 1,5 à 2 g/L en 2012 et 2014.

En obstétrique, les recommandations en 2012 évoquaient un seuil critique de fibrinogène plasmatique à 1,5-2 g/L. Depuis l'étude de Charbit (44), le seuil transfusionnel tend à évoluer vers un seuil plus élevé de 2g/L. L'admisitration de plus grandes quantités de fibrinogène, comparativement à une population non enceinte, est recommandée du fait d'un fibrinogène plasmatique physiologiquement plus élevé au cours du troisième trimestre de grossesse. Il atteint une valeur physiologique moyenne de 5,3 g/L (74,75). L'étude de Karlsson et al confirme cet état d'hypercoagulabilité en fin de grossesse sur les données du ROTEM (76).

NOTRE ETUDE

1- Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de mésusage des concentrés de fibrinogène au CHRU de Nancy et à la MRUN. Le mésusage est défini comme une utilisation non conforme aux recommandations : soit aucun dosage biologique n'est disponible, soit le seuil critique de 1,5 à 2g n'est pas respecté (2,72,73).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer les conséquences sur la durée d'hospitalisation, la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, l'influence du sexe sur ces paramètres, les conséquences sur l'utilisation de produits sanguins labiles, sur la survie du patient et sur la survenue d'événements indésirables.

2- Matériel et méthodes

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée au sein du CHRU de Nancy et de la MRUN en 2015. Deux-mille treize ayant été l'année de l'émission des dernières recommandations en traumatologie, obstétrique et chirurgie cardio-vasculaire, nous avons choisi 2012 comme reflet des pratiques précédant ces recommandations, et 2014 comme année devant refléter les modifications de ces pratiques.

b. Critères d'inclusion

L'ensemble des patients ayant bénéficié de l'administration de concentrés de fibrinogène au cours des années civiles 2012 et 2014 au CHRU de Nancy et à la Maternité Régionale a été inclus.

c. Critères d'exclusion

Les dossiers non retrouvés et les dossiers dans lesquels l'onglet biologie manquait ont été exclus de l'analyse statistique, à l'exception des statistiques globales sur le volume de consommation de fibrinogène entre les 2 années.

d. Méthodologie

Tous les dossiers de patients ayant bénéficié de l'administration de fibrinogène en 2012 et 2014, au CHRU de Nancy et au sein de la MRUN, ont été recherchés dans les services d'archives centrales et dans les archives de chacun des secteurs d'hospitalisation concernés. Différents éléments ont été extraits pour analyse au sein de ces dossiers : âge, sexe, poids du patient, quantification du saignement en millilitres (mL), contexte de l'administration (chirurgie urgente ou réglée, chirurgie cardiaque urgente ou réglée, obstétrique, médical), quantité de fibrinogène administré en grammes (g), bilan sanguin au début du saignement donc avant l'administration de fibrinogène (hémoglobine H0 (HbH0), temps de prothrombine H0 (TPH0), plaquettes à H0, fibrinogène à H0), bilan sanguin 4 à 6h suivant l'administration de fibrinogène (regroupant les mêmes données que le bilan pré-

transfusionnel, et caractérisés par un H4), autres produits sanguins labiles transfusés, durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, durée de séjour globale, événements thrombo-emboliques ou événements indésirables associés, évolution à la sortie de l'hôpital (survie ou décès).

3- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec la collaboration du Dr Isabelle Clerc-Urmes de l'unité ESPRI-BioBase. Le logiciel Excell pour MacOS X et le logiciel Prism 6.0c (GraphPad) pour Mac OS X ont été utilisés pour l'ensemble des analyses. Les données numériques ont été analysées par l'utilisation de moyenne +/- écart type ou proportions. Les données des 2 années ont été comparées par l'utilisation du test du Chi2, le test t de Student et le test de Fisher. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

RESULTATS

1-Caractéristiques démographiques et cliniques

En 2012, 121 patients ont reçu du fibrinogène, et en 2014, 230 patients sont concernés par l'administration de concentrés de fibrinogène.

Les populations des années 2012 et 2014 sont comparables (Tableau 1): il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des âges (p=0,5486) et des poids (p=0,6015) (Figures 9 et 10). Par contre, les pertes sanguines sont statistiquement plus élevées en 2012 qu'en 2014 (1944±1045mL versus 1549±1078mL, p=0,0378).

La proportion d'hommes ayant bénéficié de l'administration de fibrinogène est plus importante en 2014, mais cette différence n'est pas significative (68,2% versus 58,4%) (Tableau 1).

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant bénéficié de l'administration de fibrinogène

	2012	2014	p
Age (années)	58 ± 18	59 ± 16	0,5486
Poids (kg)	74 ± 14,5	75 ± 15,8	0,6015
Pertes sanguines (mL)	1944 ± 1045	1549 ± 1078	0,0378*
Hommes N(%)	66(58,4)	144(68,2)	0,0771
Femmes N(%)	47(41,6)	67(31,8)	

Figure 9 - Répartition des âges

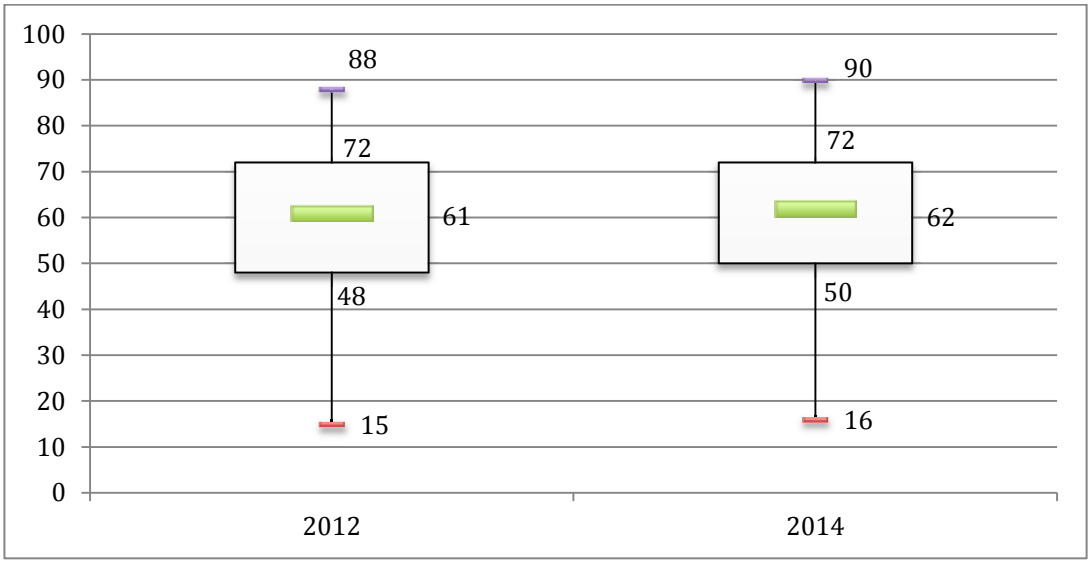
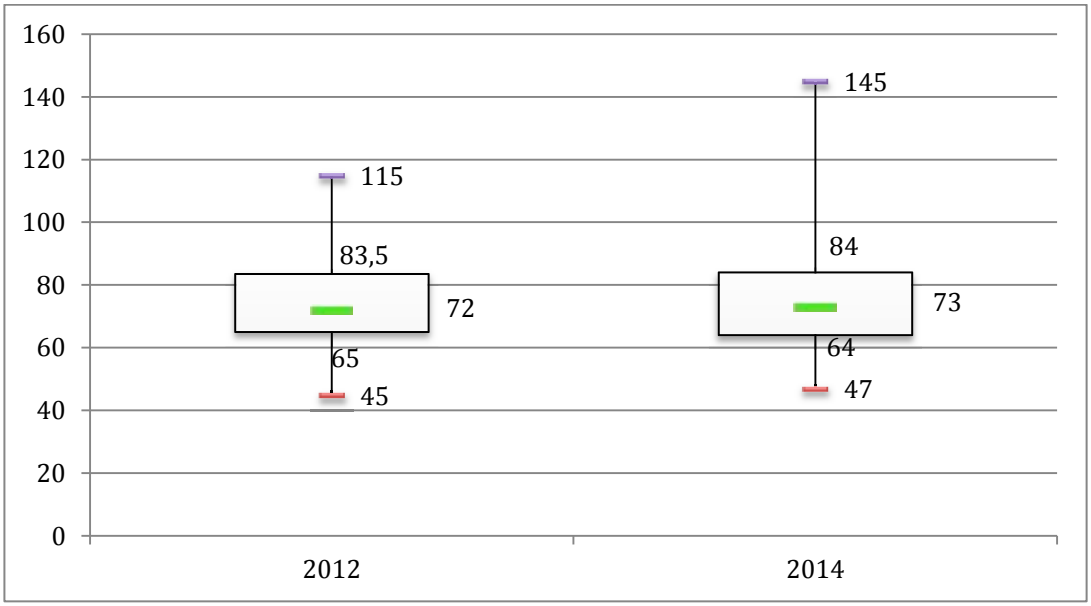


Figure 10 - Répartition des poids



La large proportion masculine est retrouvée dans l'ensemble des sous-groupes, à l'exception de l'obstétrique évidemment, tant en 2012 qu'en 2014 (Tableau 2).

Tableau 2 - Répartition de l'utilisation du fibrinogène par sous-groupe et par sexe. Résultats exprimés en effectifs et proportions (N)

	2012		2014		Sexe
Chirurgie cardiaque urgente	43(38)	13(30)	76(36)	15(19,8)	Femmes
		30(70)		61(80,2)	Hommes
Chirurgie cardiaque réglée	34(30)	17(50)	83(39)	24(28,4)	Femmes
		17(50)		59(71,1)	Hommes
Chirurgie urgente autre	20(17)	7(35)	31(15)	12(38,7)	Femmes
		13(65)		19(61,3)	Hommes
Chirurgie réglée autre	4(3)	0	7(3)	3(42,8)	Femmes
		4(100)		4(57,2)	Hommes
Obstétrique	10(8)	10(100)	12(5)	12(100)	Femmes
		0		0	Hommes
Médical	2(2)	0	2(1)	1(50)	Femmes
		2(100)		1(50)	Femmes

La répartition de l'administration du fibrinogène selon le contexte n'a pas été significativement modifiée entre 2012 et 2014 (p=0,5375)

2-Données transfusionnelles : fibrinogène et produits sanguins labiles (PSL)

a. Consommation globale

La consommation de Clottafact®a largement augmenté entre 2012 et 2014, passant de 282g soit 188 unités de fibrinogène en 2012 à 660g soit 440 unités de fibrinogène en 2014. En 2 ans, l'augmentation observée est de 234% (Tableau 3).

Tableau 3 - Evolution du volume d'administration en concentrés de fibrinogène entre 2012 et 2014

	2012	2014
Nombre de concentrés de fibrinogène administrés (unités)	188	440
Quantité de concentré de fibrinogène administrée (g)	282	660
Nombre de patients ayant bénéficié de l'administration de fibrinogène (unités)	121	230

La consommation par patient est évaluée à 1,9 unités de CF soit 2,9g de fibrinogène par patient en 2014, contre 1,5 unités et 2,3g par patient en 2012.

Notre analyse statistique exclut les patients dont les dossiers n'ont pas été retrouvés. Ainsi, 8 patients ayant bénéficié de l'administration de 19,5g de fibrinogène sont exclus en 2012, et 19 patients ayant reçu 46,5g de fibrinogène le sont en 2014. Il faut reconsidérer le volume de prescription global en CF pour notre analyse. Il faut alors prendre en compte 175 unités de CF soit 262,5g pour 113 patients en 2012 et 409 unités soit 613,5g pour 211 patients en 2014. Le ratio fibrinogène/patient initialement retrouvé n'est pas modifié dans les deux cohortes, après exclusion des patients dont les dossiers n'ont pas été retrouvés.

b. Mésusage

Parallèlement à la croissance rapide du recours au Clottafact® au sein du CHRU de Nancy et de la MRUN, le taux de mésusage a beaucoup progressé, passant de 38,1% (n=43) en 2012 à 58,8% (n=124) en 2014, soit une différence absolue de 20,7%. Le mésusage est significativement plus courant en 2014 qu'en 2012 (p=0,0004).

Figure 11 – Nombre de prescriptions de fibrinogène en 2012 et 2014, et conformité aux recommandations

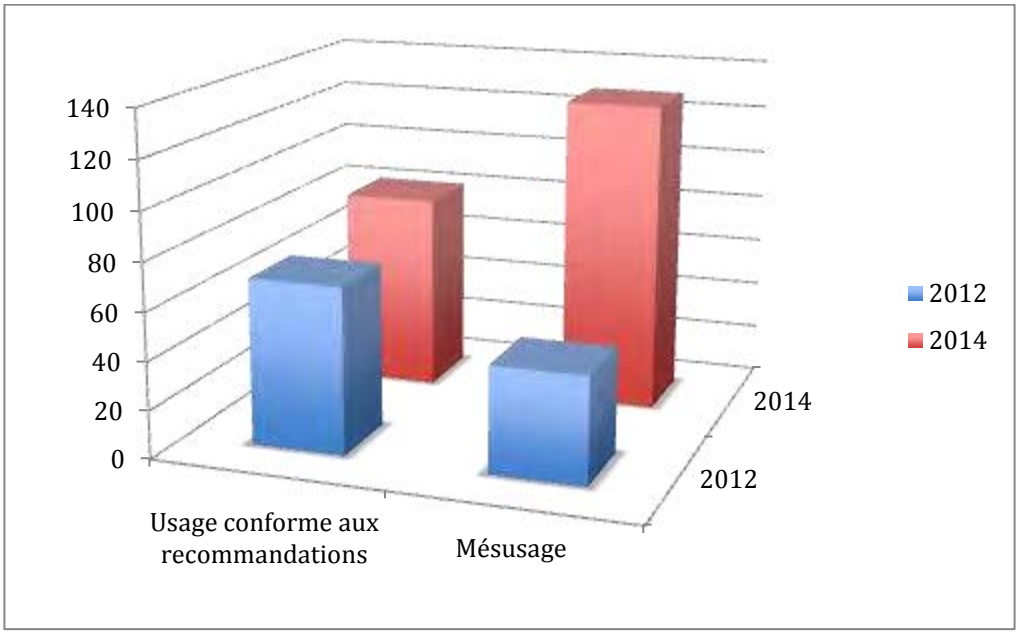


Figure 12 - Etude du mésusage par sous-groupes en 2012 en nombre de prescriptions

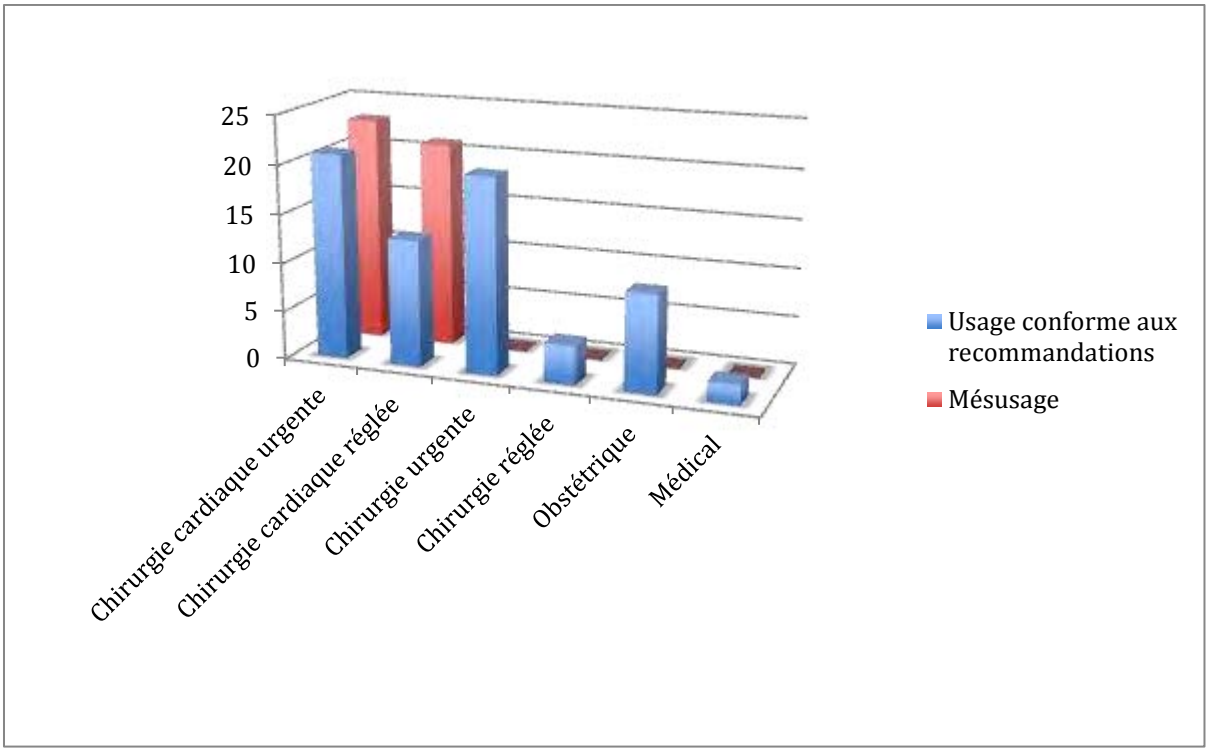
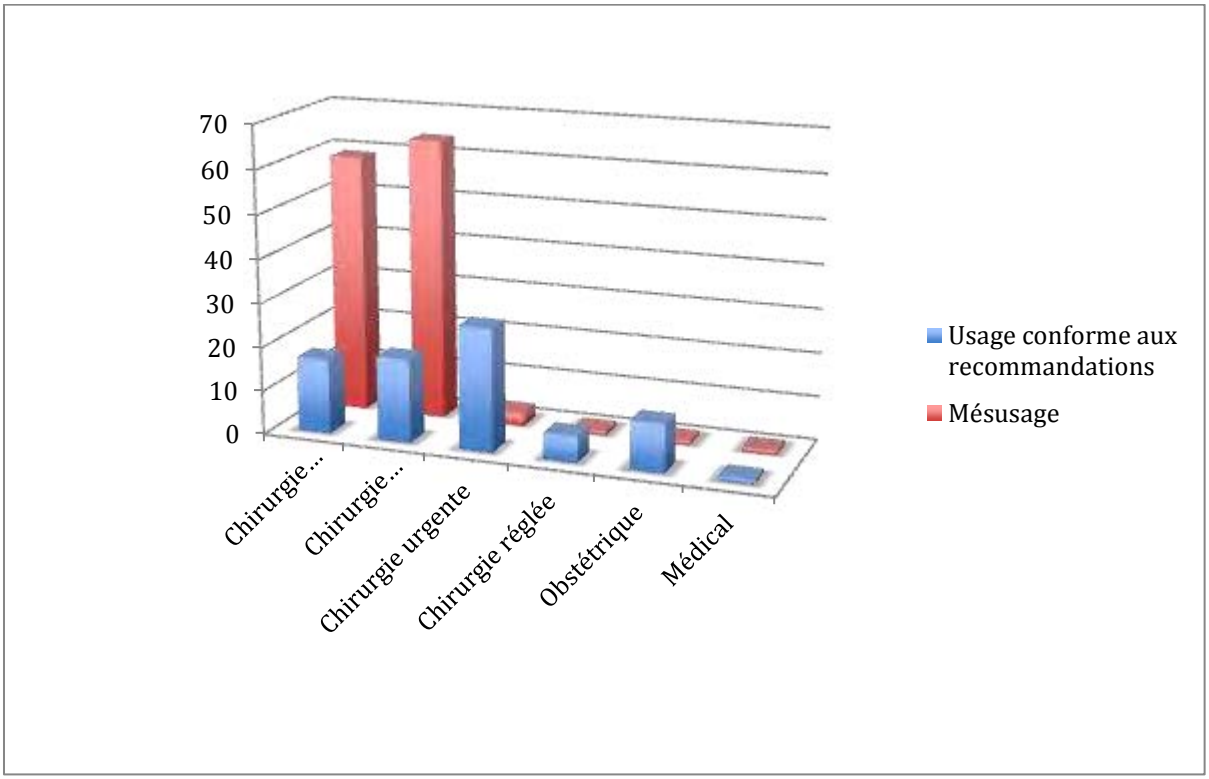


Figure 13 - Etude du mésusage par sous-groupes en 2014 en nombre de prescriptions



Comme l'indiquent ces 2 graphiques ci-dessus, le taux de mésusage est le plus important en chirurgie cardiaque, que ce soit un contexte de chirurgie urgente ou programmée, à la fois en 2012 (respectivement 53,4% et 61,7%) et en 2014 (77,6% et 75,3% respectivement). Une augmentation significative des pratiques de mésusage a été observée en chirurgie cardiaque urgente entre 2012 et 2014.

En 2012, l'absence de dosage précédant l'administration de fibrinogène concerne 30 des situations de mésusage, alors que l'administration de fibrinogène en dépit d'un fibrinogène supérieur à 2 g/L concerne 13 cas de mésusage.

En 2014, l'administration de concentrés de fibrinogène à l'aveugle concerne 64 situations de mésusage, tandis que les 60 autres cas de mésusage sont liés à une administration de fibrinogène malgré un fibrinogène plasmatique de plus de 2 g/L.

Tableau 4 - Caractéristiques biologiques pré et post administration de Clottafact et de PSL, exprimées en moyenne et écart type

	2012	2014	p
Biologie avant administration de fibrinogène			
Fibrinogène(g/L)	1,3 ± 0,6	1,9 ± 0,9	<0,001*
TP (%)	46 ± 13	55 ± 15	<0,001*
Hb (g/dL)	8,8 ± 1,9	9,4 ± 2,1	0,0363*
Plaquettes (G/L)	140 ± 67	144 ± 64	0,6
Transfusion de fibrinogène et PSL			
Fibrinogène (g)	2,3 ± 1	2,9 ± 1,3	<0,001*
PFC (unités)	3,4 ± 2,8	2,9 ± 2,9	0,1614
CGR (unités)	4,3 ± 3,2	3,3 ± 3,2	0,0072*
CP (unités)	0,8 ± 1,2	0,6 ± 0,8	0,0650
Biologie post-transfusionnelle			
Fibrinogène(g/L)	2,8 ± 0,9	3,2 ± 1,1	0,0016*
TP (%)	60 ± 13	65 ± 12	0,0022*
Hb (g/dL)	10,3 ± 1,6	10,8 ± 1,7	0,0143*
Plaquettes (G/L)	154 ± 69	152 ± 64	0,7952

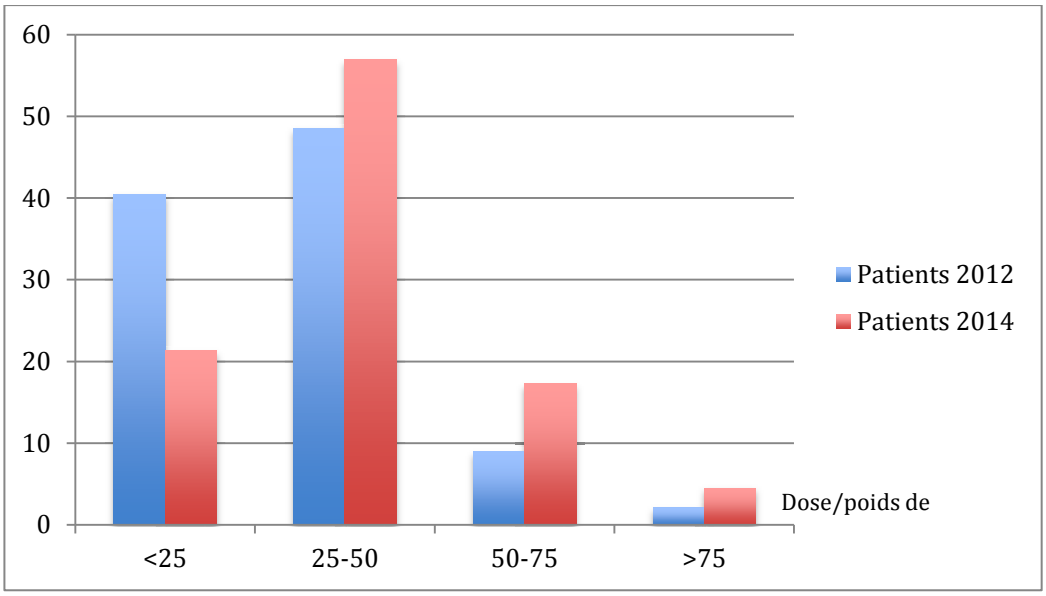
Les biologies au moment du début du choc hémorragique, ne sont pas comparables au cours des 2 années, à l'exception des plaquettes. Les valeurs d'Hb, de TP et de fibrinogène sont significativement plus élevées en 2014.

La biologie réalisée entre la 4ème et la 6ème heure après le début du saignement, et après l'administration de Clottafact® et d'autres PSL, retrouve des valeurs significativement plus élevées en 2014, tant en fibrinogène plasmatique, qu'en Hb ou en TQ. Seule la numération plaquettaire rapporte des valeurs non différentes statistiquement entre 2012 et 2014.

c. Dose de fibrinogène administrée et transfusions associées

La quantité de fibrinogène administrée par patient est significativement plus élevée en 2014 (2,3g ± 1 versus 2,9g ± 2,3, p<0,001).

Figure 14 - Répartition (%) des patients ayant reçu du fibrinogène selon la dose/poids administrée en 2012 et 2014



En 2012, une dose moyenne de 33,4 ± 15,3 mg/kg a été administrée par patient, avec des doses allant de 14,7 à 88,2 mg/kg. En 2014, cette dose moyenne par patient atteignait 40,5 ± 22,6 mg/kg, avec une dispersion de ces doses entre 13,9 et 169,8 mg/kg (p>0,05).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la consommation de PFC ou de CP entre 2012 et 2014. Seule une tendance à l'épargne sanguine de ces 2 types de PSL se dégage. Par contre, une réduction significative de la consommation en CGR est observée entre 2012 et 2014.

	2012	2014	p
PFC (unités)	3,4 ± 2,8	2,9 ± 2,9	0,1614
CGR (unités)	4,3 ± 3,2	3,3 ± 3,2	0,0072*
CP (unités)	0,8 ± 1,2	0,6 ± 0,8	0,065

3- Durée de séjour

La durée de séjour globale n'est pas réduite entre 2012 et 2014. Au contraire, elle est prolongée, avec une durée moyenne de séjour de 16,8 jours et 20,4 jours respectivement. Cet allongement de la durée moyenne de séjour n'est pas statistiquement significatif (p=0,08).

La durée de séjour en réanimation ne diffère pas significativement entre 2012 et 2014, avec respectivement 9,9 jours et 10,3 jours (p=0,7472).

4- Durée de ventilation

La durée de ventilation mécanique est restée comparable chez les patients concernés par l'administration de Clottafact® entre 2012 et 2014, avec des durées respectives de 6,3 jours de 6,2 jours (p=0,9517).

5- Morbidité

Figure 15 – Répartition des événements indésirables en 2012 (effectifs)

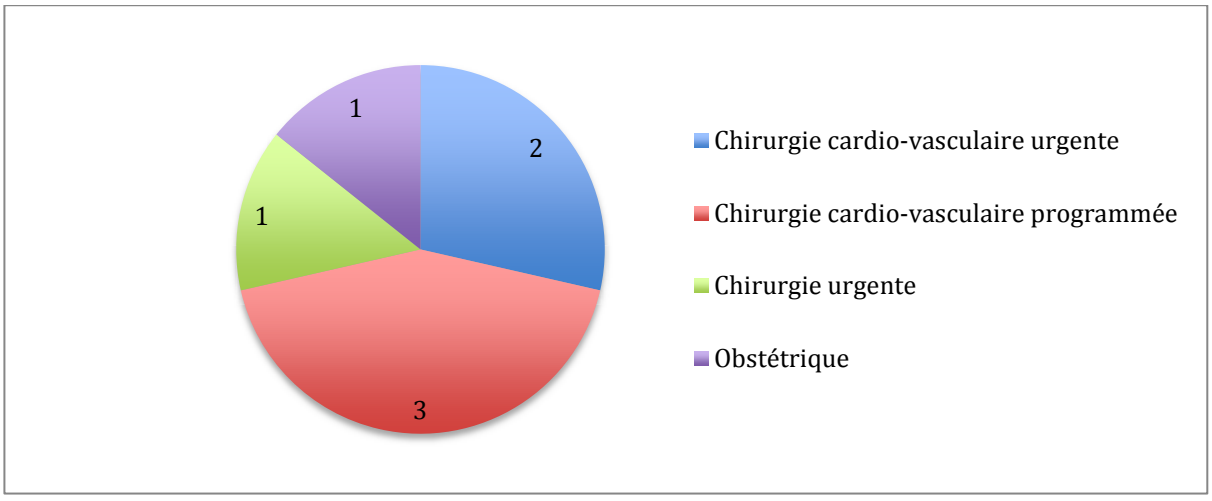
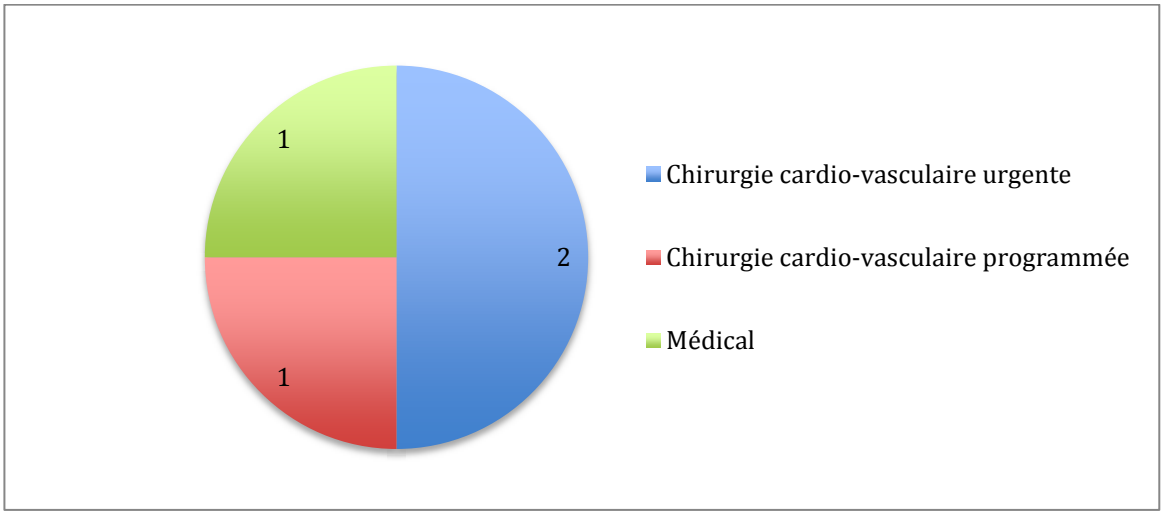


Figure 16 - Répartition des événements indésirables en 2014 (effectifs)



En 2012, 7 événements indésirables (EI) ont été répertoriés suite à l'administration de fibrinogène, parmi lesquels 6 cas d'ischémie mésentérique (IM) et 1 cas de thrombose veineuse profonde. L'administration de fibrinogène avait systématiquement été associée à d'autres facteurs de coagulation chez les patients concernés (PFC, concentré de complexes prothrombiniques (PPSB), facteur VIIa).

En 2014, 4 EI ont été notés : un cas d'ischémie médullaire avec thrombose porte et splénique, un cas de thrombus auriculaire droit, une IM et une thrombose fémorale. L'ensemble de ces patients avait reçu soit du facteur VIIa, soit du PPSB en association.

Le taux d'EI n'as pas été significativement diminué entre les 2 années (p 0,054).

6- Mortalité

La mortalité globale au sein des patients ayant bénéficié de l'administration de Clottafact® a diminué entre 2012 et 2014, le taux de mortalité passant de 33,6% à 24,2%. Cette réduction absolue de 9,4% n'est pas statistiquement significative (p=0,0691). L'analyse de la mortalité en fonction du sexe des patients retrouve une tendance non significative à la

baisse de la mortalité tant pour les hommes que pour les femmes, tous contextes confondus (Tableau 5).

L'analyse de la mortalité par sous spécialité ne retrouve un bénéfice sur la survie qu'en chirurgie cardiaque réglée (p=0,000449). Cette baisse significative de la mortalité en chirurgie cardiaque réglée s'observe aussi bien chez les femmes, avec un taux de mortalité passant de 47 (n=8) à 16,7% (n=5), que chez les hommes, chez qui le taux de mortalité passe de 29,4 (n=4) à 8,2% (n=5).

Le taux de mortalité observé en 2014, pour les patients du sous-groupe chirurgie urgente, est stable comparativement à 2012. La réduction de la mortalité féminine en chirurgie urgente entre 2012 et 2014 ne se révèle pas significative (p=0,6499).

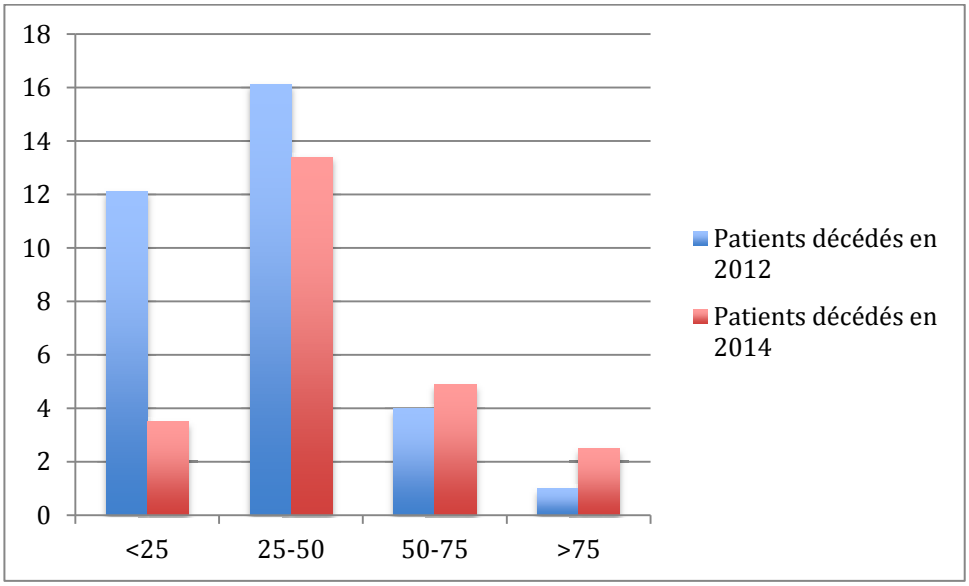
Aucun décès n'a été déploré en 2012 et en 2014 en chirurgie réglée et en obstétrique.

Le taux de mortalité observé dans les suites d'une reprise chirurgicale n'est pas significativement modifiée entre 2012 et 2014. Il passe de 3,5% (n=4) en 2012 à 6,2% (n=13) en 2014.

Tableau 5 - Mortalité globale, par sous-groupes et par sexe, exprimée en effectifs (et proportions)

	2012	2014	p
Mortalité globale	38(33,6%)	51(24,2%)	0,00691
Femme	18(38,3%)	18(26,8%)	0,1961
Homme	20(30,3%)	33 (22,9%)	0,2526
Chirurgie cardiaque urgente	14(32,5%)	27 (35,5%)	0,7434
Femme	6(46,1%)	8(53,3%)	1
Homme	8(26,7%)	19(31,1%)	0,7434
Chirurgie cardiaque réglée	13(38,2%)	9(10,6%)	0,000449*
Femme	8(47%)	4(16,7%)	0,04536*
Homme	5(29,4%)	5(8,2%)	0,01365*
Chirurgie urgente	9(45%)	14(45,2%)	0,9909
Femme	4(57,1%)	5(41,7%)	0,6499
Homme	5(38,4%)	9(47,4%)	0,7337
Chirurgie réglée	0(0%)	0(0%)	
Femme	0(0%)	0(0%)	
Homme	0(0%)	0(0%)	
Obstétrique	0(0%)	0(0%)	
Médical	2(100%)	2(100%)	
Femme	0(0%)	1(50%)	
Homme	2(100%)	1(50%)	

Figure 17 - Répartition des décès en fonction de la dose/poids de fibrinogène administrée en 2012 et 2014 (effectifs)



La mortalité selon la dose de fibrinogène administrée en fonction du poids du patient est comparable dans les 2 cohortes (p>0,05).

DISCUSSION

Notre étude confirme les constatations des pharmaciens du CHRU de Nancy quant à une augmentation importante du recours au fibrinogène entre 2012 et 2014, dans les situations de choc hémorragique. Parallèlement, un mésusage significativement plus important, au sein de populations de patients démographiquement comparables, a été retrouvé.

Ce recours plus systématique aux concentrés de fibrinogène s'accompagne d'une dose administrée par patient significativement plus importante de 2,9 g contre 2,3g, soit 2 flacons de Clottafact® par patient en moyenne. La dose moyenne administrée, rapportée au poids du patient, a augmenté, de façon non significative. Elle est passée de 33,4 ± 15,3 mg/kg à 40,5 ± 22,6 mg/kg. En conséquence, l'apport exogène de CF dans ce contexte aboutit à une élévation des valeurs de fibrinogène plasmatique, plus importante en 2014 qu'en 2012.

Une tendance à l'épargne transfusionnelle a été observée, mais ne se révèle significative que pour l'administration de CGR, entre le moment où le choc hémorragique survient et dans les 4 à 6 premières heures de son évolution.

La durée moyenne de séjour, la durée de séjour en réanimation ainsi que la durée de ventilation mécanique n'ont pas été modifiées par l'utilisation plus fréquente du fibrinogène entre 2012 et 2014.

Dans notre étude, on note une baisse significative de la mortalité entre 2012 et 2014, associée à la prescription de fibrinogène, chez les patients de chirurgie cardiaque programmée, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes. Un lien de causalité ne peut être affirmé formellement.

Enfin, aucun effet indésirable grave directement imputable au fibrinogène n'a été mis en évidence chez les patients ayant bénéficié de l'administration de fibrinogène dans notre étude.

Le sexe ne s'avère pas être un facteur influençant l'ensemble des différents éléments étudiés.

1- Fibrinogène

a. Usage et mésusage

Le recours au fibrinogène de façon non conforme aux recommandations se révèle être le principal facteur en cause dans l'augmentation du volume d'unités de CF délivrées par la pharmacie entre 2012 et 2014. Dans la moitié des cas, aucun bilan sanguin n'est disponible au moment du diagnostic de saignement massif, et c'est la perception clinique du médecin responsable de la prescription qui dicte cette administration. Dans les situations où un dosage de fibrinogène plasmatique a été réalisé en début de choc hémorragique et que l'administration de fibrinogène a été réalisée malgré un dosage supérieur à 2g/L (72,73), le délai d'obtention des résultats biologiques peut être en cause dans cette pratique non conforme aux recommandations. En effet, quand le saignement semble cliniquement incoercible, le rapidité de prise en charge du saignement est la préoccupation principale du médecin, car la prise en charge retardée grève le pronostic de ces patients (2). Lorsque le résultat de fibrinogène plasmatique est obtenu après un délai classiquement observé de 1h ou plus, il paraît difficile d'attendre ce résultat avant de prendre la décision d'administrer des CF. Cette attitude peut être expliquée en chirurgie cardiaque par le fait que la CEC est connue pour être pourvoyeuse d'une coagulopathie, avec consommation de fibrinogène par

la membrane du circuit et dilution par l'amorçage du circuit de CEC (36-38). Toutefois, si un bilan sanguin a été demandé en début d'épisode hémorragique, il est licite de s'intéresser à la justification d'un tel bilan si son résultat ne guide pas la pratique transfusionnelle. Une réserve est à émettre quant à la validité du résultat de fibrinogène rendu par le laboratoire, puisque l'utilisation d'HEA, souvent utilisé pour l'amorçage de la pompe de CEC, peut entraîner une surévaluation du niveau de fibrinogène plasmatique réel lorsqu'il est mesuré par la méthode de référence de Clauss (77). Dans des situations difficiles et urgentes de saignement clataclysmique, le ROTEM a prouvé son utilité pour guider le volume et le type de produits sanguins et facteurs de coagulation administrés (56-58). Cette méthode de monitorage a été validée en chirurgie cardiaque, et a fait l'objet d'études cliniques en traumatologie, en urologie, en obstétrique ou dans des cas de défaillance hépatique (57,58). Intégrée comme critère de prescription sur des valeurs pathologiques du FIBTEM dans les dernières recommandations européennes, cette technique de monitorage délocalisée pourrait se révéler utile afin de limiter la prescription de CF aux seules situations qui le nécessitent. Cette pratique nécessiterait évidemment un investissement en termes économique et humain, pour obtenir un ou plusieurs appareils. Le positionnement de ces appareils est une décision stratégique : soit le ROTEM est placé au sein des différents services cliniques (bloc de chirurgie cardio-vasculaire, trauma-center, maternité) et il est nécessaire de former le personnel pour l'utilisation et l'interprétation des données ; soit le ROTEM est placé au laboratoire. Ceci permet de réduire l'investissement en limitant le nombre d'appareils, et d'améliorer la qualité de réalisation des différents examens au vu du degré d'expertise acquis par une équipe unique. En revanche, cela augmente le délai de rendu des examens. Ainsi, si le volume de fibrinogène administré était considérablement

abaissé, l'investissement pourrait être rentable compte tenu du coût de 789€ de chaque unité de Clottafact®.

Enfin, un questionnaire sur la connaissance des recommandations et sur les pratiques professionnelles au sein des unités susceptible d'administrer du fibrinogène pourraient corriger ces pratiques non conformes aux recommandations en vigueur

b. Dose de fibrinogène administrée

Dans notre étude nous avons constaté une grande variabilité de la dose de fibrinogène administrée par patient. En moyenne, cette dose est de 2,3 g et de 33 mg/kg en 2012, et de 2,9 g et 40 mg/kg en 2014. Ces doses sont conformes aux recommandations en vigueur en 2014, puisqu'elles préconisent une première dose de fibrinogène de 1 à 2 g, et une posologie correspondant à 25 à 50 mg/kg (72,73). Elles sont en revanche en deça de la dose initiale indicative de 3 à 4g recommandée en 2012 (2). Toutefois, ces doses moyennes ne témoignent pas de la dispersion des doses administrées dans notre étude rétrospective. En effet près de 40% et 21% des patients ont reçu une dose de fibrinogène par patient inférieure à 25 mg/kg en 2012 et 2014 respectivement. Concernant les doses supérieures à 75 mg/kg, elles sont plus anecdotiques et ne concernent que 2,1 et 4,5% des prescriptions en 2012 et 2014 respectivement. En 2012 et 2014, le fibrinogène plasmatique dosé après l'administration de CF atteignait une valeur au delà de 2 g/L, conforme à l'objectif visé dans les recommandations en vigueur, puisque ce seuil de 2 g/L se révèle être un seuil primordial pour optimiser la solidité du caillot (54,55).

Cette grande variabilité de doses de fibrinogène administrées dans notre étude rétrospective est largement retrouvée dans la littérature. Ainsi, dans une cohorte

rétrospective de patients présentant un saignement post-opératoire en chirurgie cardio-vasculaire, Rahe-Meyer et al (37) rapporte une dose moyenne administrée en fibrinogène de 5,7g par patient. Cette dose bien supérieure à celle de notre étude est calculée selon les données du ROTEM avec la formule suivante :

Dose de fibrinogène à administrer (g) = (22 mm – FibTEM MCF)*poids (kg)*0,5/70

Une étude prospective menée en chirurgie cardiaque rapporte elle des doses encore plus élevées en CF, avec un apport de 8g par patient (65). Dans une cohorte rétrospective de 43 patients incluant aussi bien de l'obstétrique, que de la chirurgie cardiaque, abdominale ou de la traumatologie, Fenger-Eriksen et al évoquent quant à eux une dose de fibrinogène de 2g par patient (32).

2- Epargne transfusionnelle

La consommation de PSL n'a pas diminué parallèlement à l'augmentation du volume de fibrinogène administré dans notre étude, sauf en terme d'épargne en CGR. En moyenne, un CGR par patient est épargné entre 2012 et 2014. Le moindre recours aux transfusions allogéniques ayant prouvé son bénéfice en termes de morbidité et de gain sur la mortalité, la pertinence de ce critère d'évaluation est indiscutable. Ce résultat est à la fois concordant avec la littérature en terme d'épargne en CGR, mais il est en désaccord avec beaucoup d'études publiées évoquant une épargne en PSL de tous types (32,37,38,52,57,65). Ainsi, il a été prouvé en traumatologie, dans une étude rétrospective incluant 681 patients, que la correction de l'hémostase par l'apport exogène de facteurs de coagulation de type CF ou PPSB permettait une épargne transfusionnelle en CGR et CP, par rapport à la seule utilisation de PFC (57). Cette même observation a été faite par Innerhofer et al au sein d'une cohorte

prospective de 144 patients blessés par balle, chez qui la correction des troubles de l'hémostase était réalisée par des facteurs de coagulation et non seulement par des PFC (69). L'utilisation de CF a également prouvé son intérêt pour l'économie de PSL en obstétrique, dans le contexte d'hémorragie du post-partum. Ainsi, Mallaiah et al ont mis en évidence une réduction du support transfusionnel global en nombre d'unités transfusées, tous PSL confondus (78). Cette réduction a été observée au niveau des PFC et des CP, mais pas au niveau du nombre de CGR administrés. Par contre, une réduction du nombre de transfusions massives de 6 CGR ou plus, inhérente à l'administration de CF, a été observée (78). L'épargne transfusionnelle, consécutive à l'administration de fibrinogène, a été prouvée en chirurgie cardiovasculaire. Rahe-Meyer et al l'ont mis en évidence au sein d'une cohorte de 61 patients ayant bénéficié d'une chirurgie sous CEC (65): le volume de transfusion global était réduit au cours des 24 premières heures, et les transfusions totales en CGR, PFC et CP étaient également diminuées, suite à l'administration de 5,7g de fibrinogène en moyenne. L'équipe de Rahe-Mayer a retrouvé cette épargne transfusionnelle dans une seconde étude, où l'administration de CF était guidée par les données ROTEM en chirurgie cardio-vasculaire (37). Une baisse du saignement péri-opératoire était observée, permettant une réduction des apports en CGR, PFC et CP. Une dernière étude, regroupant 43 patients de chirurgie cardio-vasculaire, abdomniale, otho-rhino-laryngologie, de traumatologie et d'obstétrique, rapporte l'efficacité de l'apport de 2g de fibrinogène en terme de réduction de saignement et d'épargne en CGR, PFC et CP (32).

L'épargne transfusionnelle en CGR dans notre étude peut être liée au fait que le saignement a significativement diminué dans la cohorte de 2014, consécutivement à l'administration de fibrinogène. Dans les études préalables, le gain sur le nombre de CGR

transfusés a été obtenu grâce à la réduction du saignement péri-opératoire notamment (32,37,53). Il paraît donc cohérent dans notre étude, qu'un bénéfice en terme d'épargne transfusionnelle en CGR ait été observé puisque le saignement a significativement diminué entre les deux années étudiées.

Par contre, l'absence d'épargne en autres PSL, PFC et CP, est difficilement explicable. Concernant les PFC, avec l'évolution des pratiques transfusionnelles ces dernières années et la promotion du ratio 1/1 entre PFC et CGR, l'épargne en nombre de CGR transfusés en 2014 par rapport au niveau de 2012 aurait du s'accompagner d'une épargne en PFC. Dans notre étude, seule une tendance non significative à la diminution de la consommation en PFC se dégage. Une coagulopathie mixte, associée à des troubles des fonctions plaquettaires liés aux anti-agrégants pourrait en être la cause. Concernant, l'absence d'épargne en CP, un traitement au long cours par anti-agrégant plaquettaire au long cours pourrait l'expliquer. En effet, afin de restaurer une agrégabilité plaquettaire chez les patients habituellement sous anti-agrégants, l'aministration de CP est classiquement réalisée au CHU de Nancy, afin de permettre une intervention en urgence.

Des réserves persistent quant à ces résultats. Le volume d'exsanguination n'était pas systématiquement retrouvé dans les dossiers étudiés lors de notre recueil de données. Lorsqu'il était noté, le saignement retenu n'était que le saignement observé entre le moment où le diagnostic de choc hémorragique était posé et le saignement total à H4. Ainsi, le suivi du saignement péri-opératoire, péri-obstétrical ou péri-traumatique à plus long terme n'était pas étudié. Les antécédents des patients n'étaient pas répertoriés, on ne peut donc pas éliminer toute responsabilité des morbidités pré-existentes et du traitement au long cours, dans l'abondance du saignement et la fonction plaquettaire. L'épargne

transfusionnelle aurait pu être supérieure si la tarissement du saignement inhérent au fibrinogène s'était confirmé dans les heures et jours suivants. De cette manière, une épargne significative en PFC et CP, comme observé préalablement dans la littérature aurait pu être prouvée.

3- Durée de séjour et durée de ventilation mécanique

Dans notre étude, la durée de séjour en réanimation et la durée de ventilation mécanique n'ont pas été réduites par l'administration de fibrinogène, contrairement à certaines études préalables (37,65).

Concernant la durée de séjour en réanimation, une réduction significative a été observée en chirurgie cardiaque et vasculaire dans 2 études publiées par Rahe-Meyer et al (37,65). En obstétrique, cette observation n'a pas été retrouvée, mais les admissions en réanimations ont été réduites par l'administration de fibrinogène dans l'hémorragie du post-partum (78). Dans notre étude, la gravité initiale des patients n'a pas été étudiée précisément. Cependant, le volume d'exsanguination était significativement plus élevé avec un recours aux CGR plus féquent en 2012. La consommation de PFC et CP est restée stable entre 2012 et 2014. On peut émettre l'hypothèse que les potentielles complications graves inhérentes aux transfusions ont donc été identiques au cours de ces deux années. Par ailleurs, les caractéristiques démographiques des patients restant comparables sur les 2 années, on peut donc penser que les patients exposés au même problème de choc hémorragique, aient eu une évolution identique. Des facteurs influençant l'hémostase et l'homéostasie du patient n'ont pas été étudiés, et leur responsabilité dans l'absence de

réduction de la durée de séjour ne peut être exclue. En effet, l'hypothermie, l'acidose et l'hypocalcémie sont des facteurs influençant de façon péjorative l'hémostase (15,29,33,34).

Une tendance à la réduction de la durée de ventilation mécanique de quelques heures a été observée dans l'étude de Rahe-Meyer et al, au cours de laquelle 5,7g de fibrinogène étaient administrés à 10 patients selon les données du ROTEM, en chirurgie cardio-vasculaire (37). L'effectif trop réduit de cette cohorte, ne permettait pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. De plus, il est légitime de s'interroger sur la pertinence clinique du bénéfice de 4h de ventilation en moins pour le patient. Dans notre étude, aucune tendance pour une réduction de la durée de ventilation mécanique n'a été observée, suite à l'administration plus fréquente de fibrinogène. Les comorbidités des patients n'ont pas été répertoriées dans notre évaluation des pratiques professionnelles. Le terrain respiratoire était inconnu pour l'interprétation de nos résultats. De même, les premiers paramètres ventilatoires, ainsi que la conduite du sevrage respiratoire n'ont pas été recueillis. En dépit de ces éléments, les patients étant d'âge comparable, et bénéficiant d'un support transfusionnel identique, le risque de complications respiratoires globales et de lésions pulmonaires liées à un TRALI devaient être identiques. Aussi, il n'est pas suprenant de conclure à l'absence de différence quant à la durée de ventilation mécanique. Toutefois, quelques réserves doit être émises quant à la significativité de ce résultat, bien qu'il soit en accord avec d'autres études de la littérature.

En ce qui concerne la durée totale de séjour, une seule étude menée en chirurgie cardio-vasculaire a prouvé une réduction significative de la durée d'hospitalisation globale, suite à l'administration de fibrinogène (65). Le bénéfice observé était de une journée, sur une durée d'hospitalisation d'une quarantaine de jours. La pertinence clinique d'un tel

résultat reste assez discutable. Dans notre étude, la durée moyenne de séjour n'a pas été réduite entre 2012 et 2014. Au contraire, elle a été majorée, mais de façon non significative. Elle peut être surévaluée au cours des 2 années par quelques cas d'endocardites infectieuses et en 2014 par 2 cas de transplantations cardiaques. Pour les premiers, ce sont des patients opérés d'un remplacement valvulaire urgent en contexte septique, qui bénéficient d'une antibiothérapie parentérale initialement, avant un relais par voie orale. Qu'il existe des complications associées ou non, et que le terrain du patient soit débilité ou non, ces patients sont hospitalisés de façon prolongée après la prise en charge chirurgicale de l'endocardite. Pour les 2 cas de transplantation cardiaque, après prise en charge péri-opératoire immédiate du choc hémorragique, les suites chirurgicales et médicales restent délicates. L'investissement de l'équipe médicale et paramédicale est à la hauteur des attentes liées à la transplantation cardiaque et conduit à un traitement prolongé des complications infectieuses successives inhérentes à l'immunodépression.

4- Morbidité et mortalité

Aucun effet indésirable n'est directement imputable à l'utilisation de fibrinogène dans notre étude. Des ischémies mésentériques, un thrombus intra-auriculaire, des thromboses veineuses, une thrombose artérielle et une thrombose médullaire avec ischémie splénique constituent les rares complications observées au sein de nos deux populations de 2012 et 2014. Ces événements indésirables sont certes très graves, mais l'utilisation concomittante d'autres facteurs hémostatiques a pu être en cause dans la génération de ces événements. En effet, du Facteur VII activé et du PPSB ont été administrés simultanément chez tous les patients concernés. Le FVIIa a fait l'objet, depuis, de nombreuses déclarations

d'événements indésirables graves en rapport avec des thromboses. Par ailleurs, dans notre étude, un cas de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) formellement diagnostiqué a été répertorié dans l'ensemble des dossiers ayant présenté un événement indésirable. La notion de thrombose est un des critères diagnostiques de la TIH. Il est donc difficile dans ce cas précis de faire la part des choses entre iatrogénie liée à la transfusion de facteurs hémostatiques ou iatrogénie liée à l'héparine.

Dans notre étude, on ne peut écarter une sous-estimation des événements thrombo-emboliques, du fait de l'absence d'écho-doppler systématique et du caractère asymptomatique de certaines thromboses veineuses profondes. Toutefois, la littérature ne rapporte pas d'élévation significative des événements thrombo-emboliques suivant l'administration de fibrinogène.

La littérature n'écarte pas totalement le risque de complications liées à l'utilisation de fribrinogène, toutefois, le risque thrombo-embolique ne semble pas majoré par le recours aux CF. En effet, d'après Fenger-Eriksen et al, 3 événements indésirables ont été répertoriés dans une étude rétrospective incluant 43 patients (32). De par le délai de survenue de ces événements indésirables, l'imputabilité du fibrinogène ne peut être totalement exclue. L'administration de CF conduit à la majoration du fibrinogène plasmatique dans notre étude, conformément à ce qui est observé dans la littérature (32,54). Sachant que l'hyperfibrinogénémie s'accompagne d'une hyperviscosité et d'une hypercoagulabilité, notamment en fin de grossesse, l'incidence des complications thrombo-emboliques est majorée dans ce contexte (76). Pourtant, le surrisque thrombo-embolique suite à l'administration de 8g de fibrinogène exogène est écarté par l'équipe de Rahe-Meyer en chirurgie cardio-vasculaire (65).

La mortalité a diminué dans notre étude entre 2012 et 2014, passant de 33,6% à 24,2%. Ce gain en terme de survie globale n'est pas significatif, tous contextes confondus. Le statut vital a été considéré à l'issue de l'hospitalisation. La mortalité n'est donc pas strictement imputable au choc hémorragique et à ses complications immédiates. La littérature est pauvre à ce sujet, puisqu'une seule étude a montré un bénéfice de la supplémentation en CF sur la mortalité (57). Parmi les 131 patients de cette étude rétrospective en traumatologie, le taux de mortalité observé chez les patients ayant bénéficié de l'administration de fibriongène est réduit en comparaison avec la mortalité prédite par les scores de risques. Considérant le Trauma Injury Severity Score (TRISS), cette baisse de la mortalité est significative, alors qu'une simple tendance à une baisse de la mortalité est observée lorsque l'on considère la Revised Injury Severity Classification (RISC).

Devant la baisse de la mortalité significative observée en chirurgie cardiaque progammée dans notre étude, la seule imputabilité du fibrinogène exogène administré ne peut être retenue. Des facteurs confondants ne peuvent être éliminés. Ainsi, il aurait été pertinent de s'intéresser aux comorbidités des patients et à l'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euroscore). En effet, ce score prend en compte les notions d'âge, de sexe, de créatinine plasmatique pré-opératoire, d'artériopathie extra-cardiaque, d'insufficance respiratoire chronique, de troubles neurologiques, de chirurgie cardiaque préalable, de souffrance myocardique récente, de fonction contractile du ventricule gauche, d'insuffisance cardiaque chronique, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'endocardite active, de procédure réalisée en urgence, de l'état clinique pré-opératoire, de chirurgie cardiaque ou de chirurgie aortique (79). Il est communément utilisé en chirurgie cardiaque afin de stratifier le risque de mortalité hospitalière suivant une chirurgie cardiaque ou

vasculaire. Un lien de causalité ne peut ainsi être formellement affirmé entre utilisation de fibrinogène et gain sur la mortalité.

5- Limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, son caractère rétrospectif constitue un facteur limitant. D'une part, la recherche des dossiers de patients, a abouti à une collecte incomplète, d'autre part, les informations recherchées n'étaient pas systématiquement présentes dans les dossiers (dossiers considérés alors comme non retrouvés pour notre analyse statistique s'il s'agissait de la biologie). La perte d'informations est indissociable de ce mode de recueil. Toutefois, la plan actuel d'informatisation du dossier patient au CHRU de Nancy et à la MRUN pourrait limiter cet écueil pour les études à venir.

Deuxièmement, la prise en compte du saignement et des transfusions de PSL dans les seules 4 à 6 premières heures du choc hémorragique peut avoir des conséquences sur l'évaluation du saignement péri-opératoire, péri-traumatique ou péri-obstétrical. En effet, la réduction du saignement peut intervenir au-delà de ces 4 premières heures étudiées de par les modifications de la balance hémostatique induites par le fibrinogène et les produits sanguins labiles. Une sous-estimation de la réduction du saignement liée au fibrinogène ne peut ainsi pas être écartée.

Troisièmement, l'impact économique de l'augmentation de 234% du volume de fibrinogène prescrit n'a pas été évalué. En cette époque de déficit économique et de tarification à l'activité, la réduction des coûts est une préoccupation permanente. Une unité de Clottafact® est facturée 789€ au service l'ayant prescrit. Il pourrait être intéressant

d’évaluer de façon plus globale la balance entre surcoût lié à cette consommation de fibrinogène, et bénéfice sur la mortalité, et sur une potentielle baisse de la consommation en PSL si une réduction était observée dans les jours suivant le choc hémorragique.

CONCLUSION

A la faveur d'une littérature abondante, les recommandations sur l'administration de fibrinogène dans l'hémorragie massive ont été remises à jour en 2010 et 2013, en fixant un seuil critique de fibrinogène plasmatique à 1,5-2 g/L.

L'évaluation de l'administration de fibrinogène au sein du CHRU de Nancy et de la MRUN a été réalisée suite au constat d'augmentation du volume de prescription en Clottafact® par la pharmacie centrale. Cette évaluation, menée sous la forme d'une revue de pertinence clinique, confirme un recours plus fréquent au fibrinogène en 2014, avec une nette majoration des utilisations non conformes aux recommandations, essentiellement en chirurgie cardiaque. L'évaluation de la conformité des pratiques aux recommandations est justifiée par les risques modestes et les coûts élevés liés à la prescription de Clottafact®.

Les recommandations de 2013 rappellent le seuil critique de fibrinogène de 1,5 à 2 g/L, mais laissent également la place à une prescription de fibrinogène selon les données de thromboélastométrie rotative. La diffusion de ces dernières recommandations et des règles de bonne pratique transfusionnelle doivent permettre de réduire le taux de prescriptions inappropriées en fibrinogène. L'optimisation du délai de mise à disposition des résultats biologiques, actuellement trop longue, doit s'intégrer à une démarche globale d'amélioration des pratiques. Une réflexion doit être menée sur la mise à disposition d'une technique de monitorage délocalisée de type thromboélastogramme au laboratoire ou dans les services cliniques (bloc de chirurgie cardiaque, maternité régionale et trauma center). Cet investissement pourrait être à l'origine d'une prescription de fibrinogène plus mesurée, limitée aux seules indications conformes aux recommandations, et ainsi être à l'origine d'une réduction des dépenses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauder CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, et al. The coagulopathy of trauma : a review of mechanisms. J Trauma 2008 ;65(4) :748-54.

2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Hunt BJ, et al. Management of bleeding following major trauma : an updated European guideline. Crit Care 2010 ;14(2) :R52.

3. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine ? J Trauma 2006 ;61 :624-8.

4. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003 ;55(1) :39-44.

5. Godier A, Samama CM, Susen S. Management of massive bleeding in 2013 : seven questions and answers. Transfus Clin Biol J 2012 ;20(2) :55-8.

6. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, et al. Management of bleeding following major trauma : a European guideline. Crit Care 2007 ;11 :R17.

7. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM, Boer C. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. Crit Care Lond Engl 2011 ;15(1) :R2.

8. Les morts maternelles en France, mieux comprendre pour mieux prévenir. Rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle 2001-2009, INSERM, nov 2013

9. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage : a randomised placebo controlled trial. Lancet 2010 ;376(9734) :23-32.

10. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. Transfusion 1988 ;28(5) :406-11.

11. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Beaumont JL, Coriat P. Role of hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. Anesthesiology 1998 ;88 :1310-7.

12. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006 ;135 :6341.

13. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Kilma G, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2007 ;5 :1019-25.

14. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Martini WZ, Hess JR, Dubick MA, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. J Trauma 2008 ;64 :S79-85.

15. MacPhail S, Talks K. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. Curr Obstet Gynaecol 2004 ;14 :123-31.

16. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 2005 ;33 :1946-52.

17. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch 130/0,4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis : a systematic review. Int Care Med 2011 Nov ;37(11) :1725-37.

18. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermylen J, Van Aken H, Mortelmans LA. Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. Anesth Analg 1995 ;81(6) :1235-42.

19. De Jong E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation : a comparative review. Crit Care Med 2001 Jun ;29(6) :1261-7.

20. Mitra B, Cameron PA, Gruen RL. Aggressive fresh frozen plasma with massive blood transfusion in the absence of acute traumatic coagulopathy. Injury 2012 ;43(1) :33-7.

21. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M, Droupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Massive Transfusion and coagulopathy : pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth 2004 ;51(4) :293-310.

22. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 1996 ;347(8997) :289-92.

23. Comprehensive Report on Blood Collection and Transfusion in the United States in 2001. Bethesda, Maryland. National Blood Resources Center. 2002.

24. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute Traumatic Coagulopathy : initiated by hypoperfusion. Am Surg 2007 ;245(5) :812-8.

25. Davis PK, Musunru H, Walsh M, Cassady R, Yount R, Losiniecki A, Moore EE, et al. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. Neurocrit Care 2013 ;18(2) :201-8.

26. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost 2010 ;8(9) :1919-25.

27. Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. Ann Clin Biochem 2004 ;41:430-40.

28. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost 2005 ;3 :1894-904.

29. Martini WZ, Chinkes DL, Pusateri AE, Holcomb JB, Yu YM, Zhang XJ, Wolfe RR. Acute changes in fibrinogen metabolism and coagulation after hemorrhage in pigs. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005 ;289(5) :930-4.

30. Hippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth analg 1995 ;81(2) :360-5.

31. Mc Loughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan P, Bunger R. Profound Normovolemic Hemodilution : Hemostatic Effects in Patients and in a Porcine Model. Anaesth analg 1996;83(3) :459-65.

32. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. BJA 2008 ;101 :769-73.

33. Paparella D, Rotunno C, Guida P, Malvindi PG, Scrascia G, De Palo M, de Cillis E, et al. Hemostasis alterations in patients with acute aortic dissection. Ann Thorac Surg 2011 ;91(5) :1364-9.

34. Campos JM, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008 ;22(4) :695-709.

35. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, Birjniuk V, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. Blood 1993 ;82(1) :107-17.

36. Chandler WL. Effects of hemodilution, blood loss, and consumption on hemostatic factor levels during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005 ;19(4) :459-67.

37. Rahe Mayer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon S, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level : a pilot study. Br J Anaesth 2009 ;102(6) :785-92.

38. Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. J Cardiothorac Surg 2014;9 :90.

39. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Heubelt H, Hellstern P, Saggau W. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and post-operative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. Thromb Haemost 2005 ;03 :1101-7.

40. Karkouti K, Mc Cluskey SA, Syed S, Pazaratz C, Poonawala H, Crowther MA. The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery : a prospective observational study. Anesth Analg 2010 ;110(6) :1533-40.

41. Karlsson M, Ternstrom M, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary bypass grafting surgery : a prospective observational study. Transfusion 2008 ;48 :2152-8.

42. Diaz-Martin A, Escoresca-Ortega AM, Hernandez-Caballero C, Pena M, Adsuar-Gomez A, Herruzo-Aviles A, Hinojosa-Perez R. Considerations regarding major bleeding after cardiac transplantation. Transplant Proc 2010 ;42(8) :3204-5.

43. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 2007 ;356(22) :2301-11.

44. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of post partum haemorrhage. J Thromb Haemost 2007 ;5 :266-73.

45. Walden K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. Ann Thorac Surg 2014 ;97(4)1199-206.

46. Fries D, Krismer A, Klingler A, Strief W, Klima G, Wenzel V, Haas T, Innerhofer P. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy : a porcine model. Br J Anesth 2005 ;95(2) :172-7.

47. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. Transfus Med 2008; 18 :151-7.

48. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anesth 2010 ;105(2) :116-21.

49. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, Stanworth S, et al. Fibrinogen levels during trauma haemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcome. J Thromb Haemost 2012 ; 10 :1342-51.

50. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. Int J Obst Anesth 2010 ;19(2) :218-23.

51. Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. Crit Care 2010 ;14(2) :R62.

52. Solomon C, Pichlmaier U, Schöchl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, Koppert W, et al. Br J Anesth 2010 ;104(5) :555-62.

53. Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery : results from a randomized, placebo-controlled trial. J Thoracic Cardiovasc Surg 2013 ;145(S3) :S178-85.

54. Bolliger D., Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution : an in vitro model. Br J Aanaesth 2009 ;102 :793-9.

55. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. Anesth analg 2009 ;108(3) :751-8.

56. Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, Wagner-Berger H, Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy : a porcine model. Br J Anesth 2006 ;97(4) :460-7.

57. Schöchl H, Ninaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, et al. Transfusion in trauma : thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-base therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. Crit Care 2011 ;15(2) :R83.

58. Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch induced dilutional coagulopathy. J Thromb Haemost 2009 ;7(7) :1099-105.

59. O'Shaugnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM ; British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2004 ;126(1):11-28.

60. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. Br J Haematol 2010 ;149(6):834-43.

61. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Emmert MY, Spahn DR. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh frozen plasma.Br J Anesth 2011 ;106(4) :505-11.

62. Levi M, Fries D, Gombotz H, van der Linden P, Nascimento B, Callum JL, Belisle S, et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. Vox Sang 2011 ;101(2) :154-74.

63. Yang L, Stanworth S, Baglin T. Cryoprecipitate : an outmoded treatment ? Transfusion 2012 ;22(5) :315-20.

64. Collum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate : the current state of knowledge. Transfu Med Rev 2009 ;23(3) :177-88.

65. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sorensen B, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery : a randomized, placebo-controlled trial. Anesthesiology 2012 ;118(1) :40-50.

66. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Haertel S, Devay J, Krzensk U, Egbring R. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. Transfus Apher Sci 2005 ;32(3) :247-53.

67. Danes AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenchea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. Vox Sang 2008 ;94 :221-6.

68. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Reif C, Klingler A, Innerhofer P. The in-vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. Anesthesia analgesia 2008 ;106 :1360-5.

69. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, El Attal R, et al. Injury 2013 ;44(2) :209-16.

70. Tanaka KA, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. Br J Anaesthesia 2011 ;11(S1)35-49.

71. Glover NJ, Collis RE, Collins P. Fibrinogen concentrate use during major obstetric hemorrhage. Anesthesia 2010 ;65 :1229-30.

72. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaledjo P, et al. Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013 ;30 :270-382.

73. Spahn DR, Bouillon D, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma : an updated European guideline. Crit Care 2013 ;17(2) :R76.

74. Hansen AT, Andreasen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen and protein S during pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 2011 ;71(2) :173-6.

75. Butwick A, Ting V, Ralls LA, Harter S, Riley E. The association between thromboelastogrphic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. Anesth Analg 2011 ;112(5) :1041-7.

76. Karlsson O, Sporrong T, Hillarp A, Jepsson A, Hellgren M. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. Anesth Analg 2012 ;115(4) :890-8

77. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. Transfusion 2010 ;50(12) :2571-6.

78. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2015 ;70(2) :166-75.

79. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation. Aur J Cardiothorac Surg 1999 ;16(1) :0-13.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : L'apport en fibrinogène est recommandé dans les exsanguinations massives, en deça d'un fibrinogène plasmatique de 1,5 à 2 g/L. Ce seuil a été confirmé par les dernières recommandations de 2013. La pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy ayant constaté une nette majoration du recours aux concentrés de fibrinogène (CF) entre 2012 et 2014, nous avons souhaité évaluer la pertinence des prescriptions de CF.

Patients et méthode : Cette étude rétrospective monocentrique incluait l'ensemble des patients ayant bénéficié de l'administration fibrinogène en 2012 et 2014. Différents éléments démographiques et cliniques ont été recueillis : âge, sexe, poids, biologie en début de choc hémorragique, produits sanguins labiles et fibrinogène administrés, biologie 4 à 6h après le début du saignement, durée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, de séjour globale, événements indésirables et mortalité.

Résultats : Une augmentation de 234% du volume de fibrinogène consommé a été observée entre 2012 et 2014. Les pratiques de mésusage ont été significativement plus fréquentes, atteignant 61% en 2014. Une épargne transfusionnelle en concentrés globulaires a été observée. Aucun événement indésirable imputable au fibrinogène n'a été mis en évidence. Un gain significatif sur la mortalité a été observé en chirurgie cardiaque réglée (38,2% versus 10,6%, $p<0,001$).

Discussion : Le mésusage du fibrinogène est en augmentation. Des résultats biologiques plus rapides pourraient limiter ces pratiques non conformes, et l'utilisation d'un thromboélastogramme pourrait guider la pratique transfusionnelle. L'auto-évaluation de la pratique transfusionnelle serait utile pour limiter ce mésusage.

TITRE EN ANGLAIS

Clinical practices during haemorrhagic shock in Nancy teaching hospital : is fibrinogen administered, according to guidelines ?

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : Fibrinogène, Choc hémorragique, Coagulopathie, Hémostase, Transfusion

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex