



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du plasma lyophilisé dans la prise en charge de la  
coagulopathie du traumatisé grave.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2016 à 16 heures  
au Pôle Recherche

**Par Alexandre Glacet**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Sophie SUSEN**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Delphine GARRIGUE-HUET**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	acide ribonucléique
AVK	anti vitamine K
CGR	concentré de globule rouge
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CPP	Comité de protection des personnes
CTSA	centre de transfusion du service des armées
FC	Fréquence cardiaque
ISS	Injury severity score
ITT	Intention de traiter
NFS	Numération formule sanguine
PAS	Pression artérielle systolique
PFC	Plasma frais congelé
PLYO	Plasma lyophilisé
TCA	Temps de céphaline activé
TEG	Thromboélastogramme
TFP	Temps de fin de perfusion
TP	Temps de prothrombine
TQ	Temps de quick
TRALI	Transfusion related acute lung injury

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>5</b>
<b>I. Descriptif de l'étude</b> .....	<b>5</b>
A. Population et Randomisation .....	5
B. Prise en charge des patients .....	7
<b>II. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>7</b>
A. Objectif principal.....	8
B. Objectifs secondaires.....	8
<b>III Recueil de données</b> .....	<b>9</b>
<b>IV. Intervention</b> .....	<b>11</b>
A. Historique des PLYO .....	11
B. Caractéristiques biologiques du PLYO .....	12
1) Sécurisation du PLYO .....	12
2) Production du PLYO .....	12
3) Stabilité du produit.....	13
C. Caractéristiques pratiques du PLYO .....	15
<b>V. Statistiques</b> .....	<b>16</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>18</b>
<b>I. Caractéristiques des patients</b> .....	<b>18</b>
<b>II. Objectif principal</b> .....	<b>20</b>
<b>III. Objectifs Secondaires</b> .....	<b>20</b>
A. Evaluation des délais de prise en charge .....	20
B. Evolution Biologique de la coagulopathie .....	21
C. Evolution biologique des marqueurs de gravité .....	26
D. Evolution de la coagulopathie sur les paramètres Thromboélastométriques ....	27
E. Evolution Clinique .....	29
<b>Discussion</b> .....	<b>32</b>
Evolution biologique de la coagulopathie.....	34
Evolution clinique .....	39
<b>Conclusion</b> .....	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>42</b>
<b>ANNEXE 1 : feuille de route du protocole</b> .....	<b>45</b>
<b>ANNEXE 2 : TEG et paramètres du TEG</b> .....	<b>47</b>

## RESUME

**Contexte** : Le traumatisme grave représente la première cause de mortalité chez le sujet de moins de 45 ans. Ce traumatisme entraîne une coagulopathie d'apparition précoce chez 40% des patients qui aggrave leur pronostic vital. La prise en charge précoce améliore le pronostic et nécessite la transfusion rapide de plasma. En France, le plasma est disponible sous forme de plasma frais congelé (PFC) mais son temps incompressible de décongélation avant utilisation entraîne un délai de mise à disposition. Il existe une forme de plasma lyophilisé (PLYO), produit par l'armée française, sécurisé qui permet de réduire ce délai. Le but de cette étude est de montrer son efficacité sur la coagulopathie (jugée sur le taux de fibrinogène) en comparaison au PFC

**Méthode** : Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique randomisée réalisée au déchocage du CHRU de LILLE incluant des patients majeurs nécessitant une transfusion initiale de plus de 4 concentrés de globules rouges (CGR) dans les 6 premières heures. Les patients randomisés recevaient soit 4 PFC (groupe PFC) et 4 CGR soit 4 PLYO (groupe PLYO) et 4CGR. L'objectif principal était de montrer que le PLYO permettait de corriger le taux de fibrinogène à 45 minutes de l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient : d'évaluer les différences transfusionnelles entre les 2 groupes, la mortalité, les délais de transfusion et la cinétique des principaux paramètres standards de coagulation et en thromboélastométrie rotative (TEG). Le nombre de sujets nécessaires pour une puissance de 90% était de 42 patients au total.

**Résultats** : 45 patients étaient inclus entre Juillet 2013 et Avril 2016. Il existait une différence significative de la concentration de fibrinogène à 45 minutes ( $1,05\text{g/L}\pm 0,51$  dans le groupe PFC contre  $1,56\text{g/L}\pm 0,81$  dans le groupe PLYO  $p=0,007$ ). Les patients du groupe PLYO présentaient une amélioration significative du TQ, TCA, TP, Facteur V et II, ainsi que du MA et de l'angle alpha sur le TEG à 45 minutes ( $p<0,05$ ). On n'observait pas de différence sur la mortalité à 30 jours (30% dans le groupe PFC et 19% dans le groupe PLYO  $p=0,5$ ). Il n'existait pas de différence en besoin transfusionnel entre les 2 groupes, hormis une réduction de transfusion de fibrinogène sur 24 heures (4g [3-6] dans le bras PFC contre 3g [0-4] dans le bras PLYO  $p=0,03$ ). Il n'existait pas de différence de remplissage vasculaire ( $p=0,24$ ). Le temps médian entre arrivée et transfusion du premier plasma était plus court dans le bras PLYO (37 minutes [24-82] contre 91 minutes [85-107]  $p<0,001$ ).

**Conclusion** : Le PLYO permet une correction rapide de la coagulopathie comparé au PFC des 45 minutes après décision de transfusion chez le traumatisé grave.

## INTRODUCTION

Le traumatisme reste la première cause de mortalité chez le sujet de moins de 45 ans en France [1]. Les estimations portent à plus de 5 millions la mortalité annuelle mondiale et projettent jusqu'à 8 millions la mortalité en 2020 [2,3]. Le choc hémorragique incontrôlé est la première cause de mortalité parmi les patients traumatisés [3]. Une coagulopathie est présente chez 40% de ces patients elle est identifiée comme « coagulopathie du polytraumatisé » [4]. Cette coagulopathie est associée à une augmentation de la mortalité et des besoins en transfusion des patients [5]. Son mécanisme physiopathologique est de mieux en mieux compris, il associe une dérégulation de la cascade de coagulation du patient, provoquée par la protéine C ainsi qu'une fibrinolyse majorée, le tout résultant en une coagulopathie. Celle ci est précoce car présente dès le début du traumatisme avant même toute intervention médicale et remplissage [6–9]. La triade létale associant l'hypothermie, l'hémodilution due au remplissage et l'acidose majeure cette coagulopathie et sont des objectifs majeurs de la réanimation du patient polytraumatisé [10].

Les avancées récentes en matière de réanimation du choc hémorragique du polytraumatisé viennent de la médecine militaire et notamment des publications lors des guerres en Irak dans les années 2007. Elles ont prouvé l'amélioration du pronostic de ces patients par l'apport massif et précoces de transfusions et notamment une augmentation du ratio concentré de globules rouges/plasma frais congelé de 1 pour 1 [11,12]. Les résultats des blessés en Irak ne sont pas parfaitement transposables à la population civile, les militaires étant plus jeunes et recevant du sang total ou des plasmas décongelés dont ne dispose pas la population

civile. La nécessité de correction rapide de la coagulopathie par les plasmas nécessite une accessibilité immédiate des plasmas ce qui n'est pas possible actuellement au regard d'un temps de décongélation incompressible [13]. En effet, l'étude PROMMT a prouvé une diminution de mortalité par la transfusion précoce de ratio CGR/PFC élevé [14]. Les recommandations européennes et françaises préconisent lors d'une transfusion massive la transfusion des plasmas rapidement dans l'idéal en même temps que les concentrés de globules rouges [15,16].

Le centre de transfusion du service des armées (CTSA) produit depuis 1949 un plasma lyophilisé (PLYO) de caractère innovant et correspondant aux nécessités de rapidité de la prise en charge du polytraumatisé et aux normes de sécurité de l'ANSM. En effet il est viro-atténué, universel pour le groupage sanguin, se conserve à température ambiante et se reconstitue en moins de 6 minutes [17]. Il apparaît comme un plasma idéal pour la réanimation du choc hémorragique du traumatisé grave à la phase initiale.

Nous avons donc voulu évaluer l'efficacité du PLYO sur les patients traumatisés graves en choc hémorragique dans une étude randomisée monocentrique au centre de déchocage chirurgical du CHRU de Lille.



## **PATIENTS ET METHODES**

### **I. Descriptif de l'étude**

L'étude TRAUCC (Trauma Chrono PLYO) était une étude randomisée prospective monocentrique en ouvert avec évaluation en aveugle du critère de jugement principal réalisée au centre de déchocage chirurgical du CHRU de Lille avec accord Comité de protection des personnes Nord ouest IV (CPP12/18), enregistrement ANSM EC-2012-02, comité de surveillance indépendant et enregistrement Clinicaltrial NCT02750150.

#### ***A. Population et Randomisation***

Les patients étaient inclus et randomisés entre le groupe PLYO et le groupe contrôle PFC (Plasma Frais Congelé) par le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient et par tirage au sort. Le tirage au sort était réalisé aux urgences par l'intermédiaire d'enveloppes juste après l'inclusion du patient c'est-à-dire juste après avoir décidé de transfuser 4 CGR donc 4 plasmas pour répondre aux recommandations préconisant un ratio 1 pour 1.

Le consentement était recueilli auprès du patient ou de la famille ou de la personne de confiance. Dans ces deux dernières options, le consentement était validé secondairement par le patient. Dans le cas d'une impossibilité de recueil du consentement et dans le cadre d'une procédure d'inclusion en urgence vitale le patient était inclus et le consentement était recueilli dès l'arrivée de la famille.

Les patients inclus étaient randomisés en deux groupes : PFC ou PLYO lorsqu'il était

décidé de transfuser quatre unités de plasma.

Groupe PFC :

Les patients du groupe contrôle recevaient 4 unités de plasma frais congelé selon la procédure habituelle de transfusion en urgence vitale. Les PFC étaient commandés via le logiciel Etraceline dès l'intention de transfuser 4 CGR.

Groupe PLYO :

Les patients du groupe PLYO recevaient 4 flacons de plasma lyophilisé dès l'intention de transfuser 4 CGR.

La durée de participation à l'étude d'un sujet était de 24h pour le recueil biologique, et 30 jours pour le recueil de la mortalité.

Le déroulement de chaque inclusion est précisé dans **l'annexe 1**.

Les critères d'inclusions étaient :

- Patient âgé d'au moins 18 ans
- Patient en situation d'urgence, traumatisé admis dans le centre d'accueil et présentant une hémorragie grave nécessitant une transfusion initiale de 4 CGR (ou équivalent) et 4 plasmas en urgence
- Inclusion réalisée dans les 6 premières heures suivant traumatisme
- Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusions étaient :

- Patient prenant un traitement anticoagulant
- Patient ayant déjà reçu des traitements à visée hémostatique au cours de la prise en charge (hors antifibrinolytiques) ou chez qui cette prescription a été anticipée durant le transport par le SMUR

- Patient mineur
- Femme enceinte ou allaitante
- Personne incapable de consentir, et ne bénéficiant pas d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle)
- Personne privée de liberté
- Patient moribond

### ***B. Prise en charge des patients***

Les patients étaient pris en charge au sein du déchocage chirurgical du CHRU de Lille. Tous les patients bénéficiaient d'un bolus d'acide tranexamique administré par le SAMU suivi d'une perfusion d'un gramme sur 8 heures.

Les patients bénéficiaient d'une prise en charge conforme aux recommandations françaises et européennes du choc hémorragique chez le traumatisé grave.

L'administration de fibrinogène était faite après validation biologique par méthode de Clauss du taux de fibrinogène prescrit en urgence pour un taux inférieur à 1,5g/L. L'administration de fibrinogène à l'aveugle entraînait une sortie du patient de l'étude en perprotocole.

Après la transfusion initiale de 4 concentrés de globules rouges et 4 plasmas décongelés ou PLYO en fonction du bras, le reste de la prise en charge transfusionnelle se faisait en suivant les recommandations de bonne pratique [15,16]: chlorure de calcium si calcium ionisé bas, transfusion de plaquettes si numération inférieure à 50000 ou 100000/mm<sup>3</sup> si traumatisme crânien grave associé, transfusion culots et PFC par la suite dans un ratio entre 1 :1 et 1 :2.

## **II. Objectifs de l'étude**

## **A. Objectif principal**

L'objectif principal était de montrer que l'administration de PLYO permettait de corriger plus rapidement la coagulopathie du traumatisé grave. Ce critère de jugement était évalué par le taux de fibrinogène (méthode Clauss) à 45 minutes de la décision de transfuser et de la randomisation.

## **B. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer le délai entre la prise de décision de transfuser 4 plasmas et le début de la transfusion du premier plasma. Il s'exprime en minutes.
- Evaluer l'influence du délai de prise en charge transfusionnelle initiale sur l'évolution de la coagulopathie à l'aide des paramètres biologiques, notamment:
  - Le TQ ratio avec prélèvement capillaire en biologie délocalisée par coaguheck (Roche diagnostics)
  - Les autres marqueurs diagnostiques de coagulopathie habituellement utilisés : TP, TQ, TCA, numération plaquettaire, DDimères, monomères de fibrine
  - La concentration en fibrinogène aux autres temps, premier facteur de la coagulation à atteindre des seuils critiques en cas d'hémorragie massive et marqueur de gravité de l'hémorragie[18]
- Les paramètres thromboélastométriques par rapidTEG, nouveaux moyens diagnostiques de la coagulopathie dont la validation analytique est incomplète
- Décrire les effets biologiques de l'administration de plasma desséché viro-atténué :
  - sur les tests d'hémostase standard
  - sur les paramètres thromboélastométriques (**annexe 2**)

- Evaluer l'influence du délai de prise en charge transfusionnel initial sur l'évolution hémodynamique. Cette évaluation était faite à l'aide de marqueurs simples, notamment:

- Pression artérielle moyenne et besoin en catécholamines
- Besoin en solutés de remplissage

- Evaluer la transfusion des patients sur le nombre de CGR, PFC, concentrés de plaquettes et de fibrinogène.

### **III Recueil de données**

#### **Cliniques :**

#### **Données sociodémographiques :**

- Age en années
- Sexe
- Poids en kilogrammes
- Taille en centimètres
- Mortalité à H6, H12, H24 et J30

#### **Les caractéristiques du traumatisme :**

- Mécanisme lésionnel (trauma pénétrant ou non pénétrant)
- Score ISS (Injury severity score versions 2005)

#### **Données cliniques :**

- Pression artérielle systolique à l'entrée (PAS) en mmHg
- Pression artérielle moyenne (PAM) en mmHg
- Stabilité hémodynamique (présence ou absence de noradrénaline)
- Fréquence cardiaque (FC) en battements par minutes
- Score de Glasgow

**Des délais étaient calculés :**

- Le délai entre la prise de décision de transfuser 4 plasmas et le début de la transfusion du premier plasma. Il s'exprime en minutes.
- Délai entre l'arrivée du patient et le premier traitement de la coagulopathie
- Délai entre la randomisation et la perfusion des plasmas (fin et début)
- Délai entre l'arrivée du patient et le contrôle de l'hémorragie par embolisation ou chirurgie

**Thérapeutiques :**

- Volume de cristalloïdes perfusé sur 24 heures
- Volume de colloïdes perfusé sur 24 heures
- Nombre et types de produits sanguins reçus dans les deux groupes de stratégies
- consommation de produits sanguins transfusés après le dernier geste invasif (embolisation, chirurgie) contrôlant l'hémorragie
- proportion des patients ayant reçus des concentrés de plaquettes
- Concentrés de facteurs de la coagulation administrés au cours de la coagulopathie (concentrés de fibrinogène)
- Délais et méthodes de contrôle du saignement (embolisation, chirurgie)
- Effets indésirables ou événements indésirables graves rapportés

**Biologiques :**

Les paramètres biologiques suivants étaient évalués à T0 (à la randomisation), à 45 min (T45), puis après la fin de l'administration du plasma desséché ou après la fin de l'administration du plasma frais congelé (TFP), ainsi qu'à 2h (T2) et à 4h (T4), 6h (T6), 12h (T12), 24 (T24) et 48h (T48):

- TQ ratio avec prélèvement capillaire en biologie délocalisée

- Marqueurs diagnostiques classiques de coagulopathie: TP, TQ, TCA, numération plaquettaire, DDimères, monomères de fibrine.
- Concentration en fibrinogène en g/L (méthode de Clauss et fibrinogène fonctionnel thromboélastographique FibTEG)
- Paramètres thromboélastométriques à l'aide du rapidTEG : R, K, MA, angle alpha, fibrinogène fonctionnel
- Lactate (mmol/L) et excès de base (mmol/L)
- hémoglobine sur Numération Formule Sanguine (NFS) (g/dl), hémocue (hémocue Radiometer hemocue France Meaux)

## IV. Intervention

### ***A. Historique des PLYO***

La création du PLYO remonte à la seconde guerre mondiale où il a été conçu et utilisé avec succès par l'armée américaine. Jean Juliard fonda en 1945 le CTSA et débuta la production de PLYO français. En 1950 le CTSA devint le premier centre de production de PLYO en Europe.

La production n'a jamais cessé depuis, hormis entre 1985 et 1991 pour enrayer la diffusion du virus du VIH. Ce plasma s'est adapté à toutes les étapes de sécurité civiles et militaires [19]. C'est un produit sûr, dont aucun effet indésirable n'a été mis en évidence depuis 1994, date de début de l'hémovigilance en France. Il est obtenu à partir d'un don d'aphérèse de 10 patients. Il est déleucocyté depuis 2003 et sécurisé par amatosalem depuis 2010 [17]. Il est autorisé par l'ANSM depuis 2011 dans ses recommandations [20].

Il existe actuellement , en 2016 ,dans le monde, 3 plasmas lyophilisés [21] :

- le PLYO français dont les caractéristiques sont précisés plus loin.
- un plasma Lyophilisé produit par la croix rouge allemande utilisé pour la population civile, il nécessite une compatibilité ABO car produit à partir du plasma d'un seul donneur.
- un plasma lyophilisé produit par l'institut national des biotechnologies Sud-Africain, il est également universel pour le typage ABO car venant d'un pool allant jusqu'à 1500 donneurs.

## ***B. Caractéristiques biologiques du PLYO***

### **1) Sécurisation du PLYO**

Le PLYO est un plasma isogroupe (transfusable pour tout type de groupe sanguin) car issu d'un pool d'au moins 11 donneurs « mélange optimal » de plasmas de groupes sanguins différents (à l'exclusion des plasmas de groupe sanguin O) pour obtenir un plasma « ABO universel ». Cet effet s'explique par l'effet dilution et la neutralisation des anticorps anti-A et anti-B par les antigènes A et B libres en solution. Il est également sécurisé par amotosalem pour inactiver les ARN/ADN de pathogènes et déleucocyté. En plus de la compatibilité ABO, le poolage diminue la fréquence des réactions immunologiques de type TRALI et les réactions allergiques (dilution des anticorps spécifiques, des allergènes, de l'histamine et autres substances actives) et normalise également la teneur en protéines du plasma et donc en facteurs de coagulation.

### **2) Production du PLYO**



La Lyophilisation est conduite en 6 jours sans solution additive pour ne pas dénaturer les facteurs de coagulation. Le plasma est premièrement congelé puis lyophilisé par sublimation de la glace. Les concentrations en facteurs de coagulation ainsi qu'en fibrinogène sont stables et dans les normes physiologiques et ont été précédemment publiées [22].

L'évaluation médico-économique du produit retrouve un coût en 2016 du PLYO d'environ 400 euros par unité (contre environ 100 euros pour un PFC), le développement de son utilisation au bénéfice de la population civile devrait s'accompagner d'une baisse de son coût par augmentation de la production.

### **3) Stabilité du produit**

L'analyse de risque, mise en place au CTSA a suggéré l'analyse du mode de production du PLYO (aphérèse, viroatténuation, surgélation, cryodessiccation) en tant que paramètre potentiel d'altération des constituants et de perte des capacités hémostatiques du plasma. L'évaluation du PLYO a donc été réalisée à partir de nombreux tests réalisés en laboratoire, dont une synthèse est présentée dans le tableau I. Les facteurs et les inhibiteurs de la coagulation ont été dosés. Les résultats du dossier de validation comme ceux du contrôle qualité de production ont montré que l'ensemble de ces facteurs, à l'exception du facteur V (taux compatible avec un usage thérapeutique), se situaient dans des valeurs physiologiques (Tableau II) [22]. Le taux de fibrinogène, en particulier, est bien conservé. Le dosage pondéral des protéines, dont l'albumine, et la réalisation d'une électrophorèse des protéines ont montré l'absence d'altération « globale » des protéines. D'autres analyses ont été réalisées en laboratoire sur le PLYO produit pour attester de sa stérilité et des qualités de la lyophilisation (Tableau I). Enfin, pour vérifier son efficacité biologique,

le PLYO a été comparé à un plasma natif de référence (pool de plasmas surgelés dans les 8 heures après le prélèvement, sécurisés, par quarantaine avant 2010 et par Amotosalen® depuis 2010). La comparaison in vitro des deux plasmas a confirmé que la lyophilisation ne modifiait ni la génération de thrombine ni les paramètres de thromboélastographie. De même, aucune activation des facteurs de la coagulation n'était observée. Une comparaison a également été réalisée avec les PFC de manière indépendante par l'ANSM et ne retrouvait aucune différence de concentration des dosages en facteur de coagulation.

Tableau I : Ensemble des analyses réalisées, in vitro, sur le PLYO

Tests et critères libératoires réalisés sur chaque lot de production	Autres tests réalisés sur chaque lot de production	Tests réalisés pour la validation initiale du PLYO viroatténué par Amotosalen®
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence d'hémolysines</li> <li>- Titre d'anti-A et anti-B &lt; 1/64</li> <li>- Absence d'agglutinines irrégulières</li> <li>- Facteur VIII ≥ 0,5UI/mL</li> <li>- Amotosalen résiduel &lt; 2µM</li> <li>- Protéines totales ≥ 50g/L</li> <li>- Taux d'humidité &lt; 2%</li> <li>- Temps de reconstitution &lt; 360</li> <li>- Stérilité du produit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de Quick (TQ) ou Taux de Prothrombine (TP),</li> <li>- Temps de Céphaline Kaolin,</li> <li>- Fibrinogène, V, XI, XIII,</li> <li>- Protéine C, protéine S, ATIII, alpha2 antiplasmine,</li> <li>- Electrophorèse des protéines.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facteur von Willebrand,</li> <li>- Thrombinographie,</li> <li>- Thromboélastogramme,</li> <li>- Complexes TAT et fragments 1+2,</li> <li>- ADAMTS 13.</li> </ul>

Tableau II : Résultats des principaux contrôles réalisés sur chaque lot de production de PLYO.

	Fibrinogène	Facteur V	Facteur VIII	Facteur XI	Protéine C	Protéine S	Antithrombine
unités	(g/L)	(UI/mL)	(UI/mL)	(UI/mL)	(UI/mL)	(UI/mL)	(UI/mL)
Limites physiologiques	2 - 4	0,7 - 1,2	0,5 - 1,5	0,5 - 1,4	0,7 - 1,2	0,7 - 1,4	0,8 - 1,2
Dossier de validation (n=6)	2,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2**	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,05
Contrôle qualité de production* (CTSA) (n=24)	2,4 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,05

\* Tous les contrôles qualité de production sont réalisés de façon unitaire sur les plasmas d'un lot de production, sélectionnés par tirage aléatoire.

\*\* Le taux de facteur V donné dans le dossier de validation n'a pas été confirmé par les contrôles réalisés sur toutes les productions qui retrouvent des niveaux normaux de facteur V.

### **C. Caractéristiques pratiques du PLYO**

Le plasma lyophilisé sécurisé est un plasma obtenu par lyophilisation. Il est conditionné en poudre sous vide ou sous azote en flacon de 200 ml. Il est utilisé immédiatement après reconstitution (avec 194 ml d'eau pour perfusion) où il se présente comme un liquide limpide ou trouble. Une notice d'utilisation accompagne systématiquement le produit dans son emballage.

Le plasma lyophilisé sécurisé doit être conservé obligatoirement dans son emballage à une température comprise entre + 2 °C et + 25 °C. Dans ces conditions, la durée

maximale de conservation est de deux ans. La reconstitution à température ambiante doit être complète en moins de 6 minutes. La solution obtenue est pratiquement exempte de particules en suspension. Le plasma lyophilisé sécurisé doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

## V. Statistiques

Calcul d'effectif : Nous supposons une augmentation de 0.5g/L dans le groupe lyophilisé à 45 minutes après la décision de transfuser par rapport au groupe PFC [23]. En considérant une déviation standard de 15 pour les 2 groupes, un risque de première espèce de 5% et une puissance de 90%, nous avons inclu 21 sujets par groupe, soit 42 au total.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Pour réaliser les tests statistiques, les variables aux distributions asymétriques ont été transformées en utilisant le logarithme népérien mais ont été décrites par leur médiane.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Concernant le critère de jugement principal, le taux de fibrinogène mesuré 45 minutes après la prise de décision de transfuser les 4 plasmas a été comparé entre les deux groupes (PLYO et PFC) à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) ajusté sur la valeur du fibrinogène à l'inclusion (T0).

Concernant les critères de jugement secondaires quantitatifs, les comparaisons entre les groupes PLYO et PFC ont été effectuées à l'aide du test t de Student ou du test U de Mann-Whitney.

L'évolution des paramètres biologiques au cours du temps a été comparée entre les groupes en utilisant un modèle linéaire mixte afin de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées intra-sujets et l'existence éventuelle de données manquantes.

La comparaison de l'utilisation de noradrénaline au cours du temps a été réalisée en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé ajusté sur l'utilisation de noradrénaline à l'inclusion.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées par l'équipe de biostatistique du CHRU de LILLE à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

## RESULTATS

### I. Caractéristiques des patients

51 patients ont été évalués entre Juillet 2013 et Mars 2016 sur un total de 144 traumatisés graves ayant nécessités plus de 4 CGR en 6 heures (période d'inclusion de 2 ans et 8 mois). Parmi ces patients 6 ont été exclus, 45 ont été randomisés et analysés en Intention de Traiter (ITT) et 42 analysés en perprotocole (Figure 1).

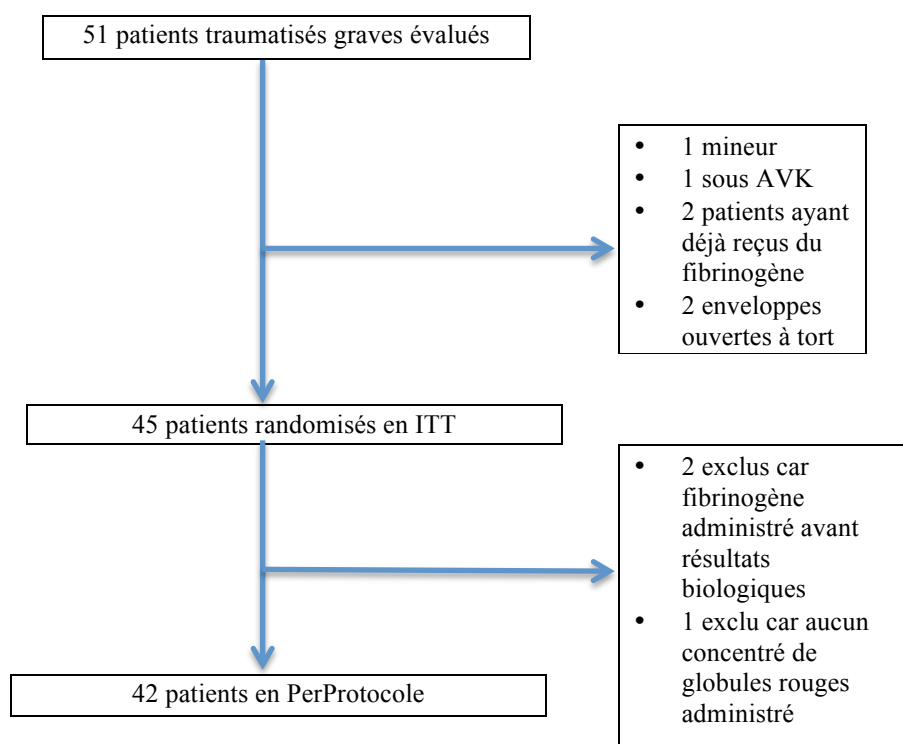


Figure 1 : Diagramme de Flux

Le tableau III décrit les caractéristiques de base de la population :

**Tableau III : Caractéristiques de population à l'entrée**

	PFC	PLYO
<i>Données socio-démographiques</i>		
<b>Age (années)</b>	38±15	47±17
<b>Sexe masculin</b>	67%	80%
<b>Poids (kg)</b>	72±12	76±11
<i>Données du traumatisme</i>		
<b>Traumatismes fermés</b>	91%	80%
<b>ISS</b>	27±11	24±9
<b>Score de Glasgow</b>	3[3-13]	3[3-15]
<b>AIS cérébral &gt; 3</b>	37%	33%
<i>Données cliniques</i>		
<b>PAS (mmHg)</b>	92±19	89±22
<b>Présence noradrénaline</b>	58%	42%
<b>Fréquence respiratoire (cycle/min)</b>	16±3	17±5
<b>Fréquence cardiaque (battement/min)</b>	103±20	104±27
<b>Température (degrès)</b>	34±1	35±1
<i>Données biologiques</i>		
<b>Hémocue (g/dl)</b>	7,9±1,2	8,7±2,2
<b>Base excess</b>	10±4	8,4±3
<b>Lactate (mmol/L)</b>	5,2±3	4,5±2
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	7,9±1,6	8,8±2,1
<b>Plaquettes (nb/mm<sup>3</sup>)</b>	169000±69500	175000±65000
<b>TP (%)</b>	55±15	61±20
<b>TQ (secondes)</b>	18,6±5,9	18,9±9,9
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	1,1±0,5	1,4±0,9
<b>Calcium ionisé (mmol/L)</b>	1,16±0,32	1,12±0,21
<b>TQ ratio (CoaguChek )</b>	1,3±0,2	1,3±0,3

Valeurs présentées en moyenne±déviation standard ou médiane  
[interquartiles]

Les caractéristiques de population à l'entrée n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes.

## II. Objectif principal

La concentration moyenne de Fibrinogène à 45 minutes de la randomisation ajustée à la valeur de base T0 était en moyenne de  $1,56 \pm 0,81$  g/L dans le groupe PLYO et de  $1,05 \pm 0,51$  g/L dans le groupe PFC, cette différence était statistiquement significative ( $p=0,007$ ). Cette différence restait significative en analyse perprotocole ( $p<0,001$ ).

## III. Objectifs Secondaires

### A. Evaluation des délais de prise en charge

Le délai entre l'arrivée au déchocage et le contrôle de l'hémorragie était en moyenne de  $220 \pm 103$  minutes dans le groupe PFC et  $238 \pm 172$  minutes dans le groupe PLYO ( $p=0,7$ ).

Le délai médian entre l'arrivée du patient et la transfusion du premier plasma était de 91 minutes [85-107] dans le groupe PFC et 37 minutes [24-82] dans le groupe PLYO ( $p<0,001$ ).

Le délai médian entre la décision de transfuser et le début de transfusion des plasma était significativement plus court dans le groupe PLYO avec 81 minutes [65-95] dans le groupe PFC contre 14 minutes [5-30] dans le groupe PLYO ( $p<0,001$ ).

Le temps de transfusion des plasmas entre début et fin de perfusion n'est pas différent entre les 2 groupes ( $p=0,16$ ) avec une valeur médiane de 46 minutes [25-

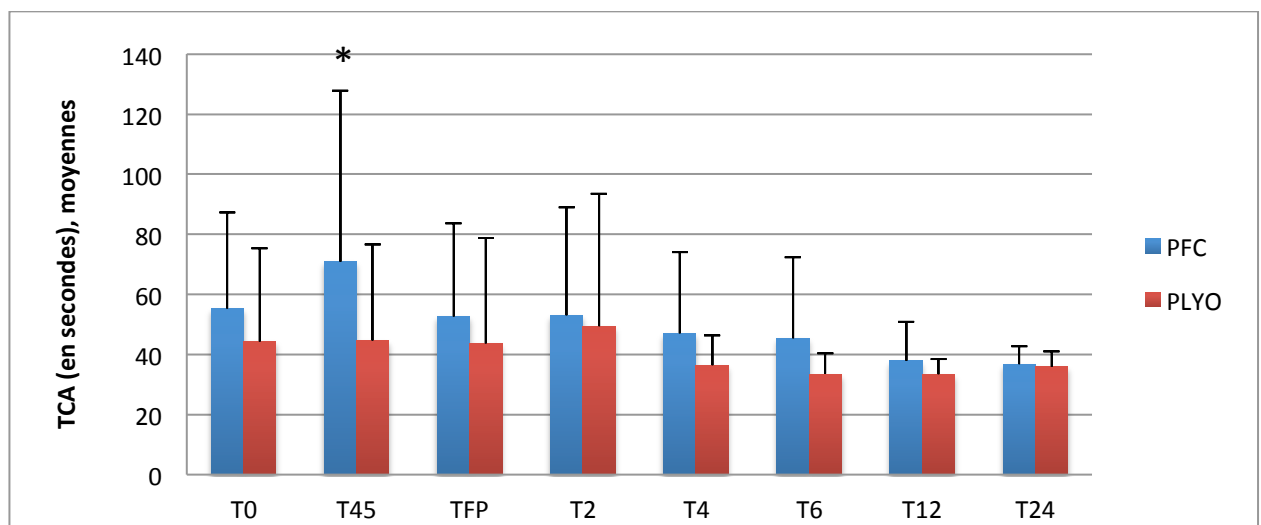


53] dans le groupe PFC contre 30minutes [15-40] dans le groupe PLYO.

Le délai médian entre la randomisation et le TFP était de 45 minutes [45-70] dans le groupe PLYO contre 99 minutes [85-116] dans le groupe PFC ( $p<0,001$ ).

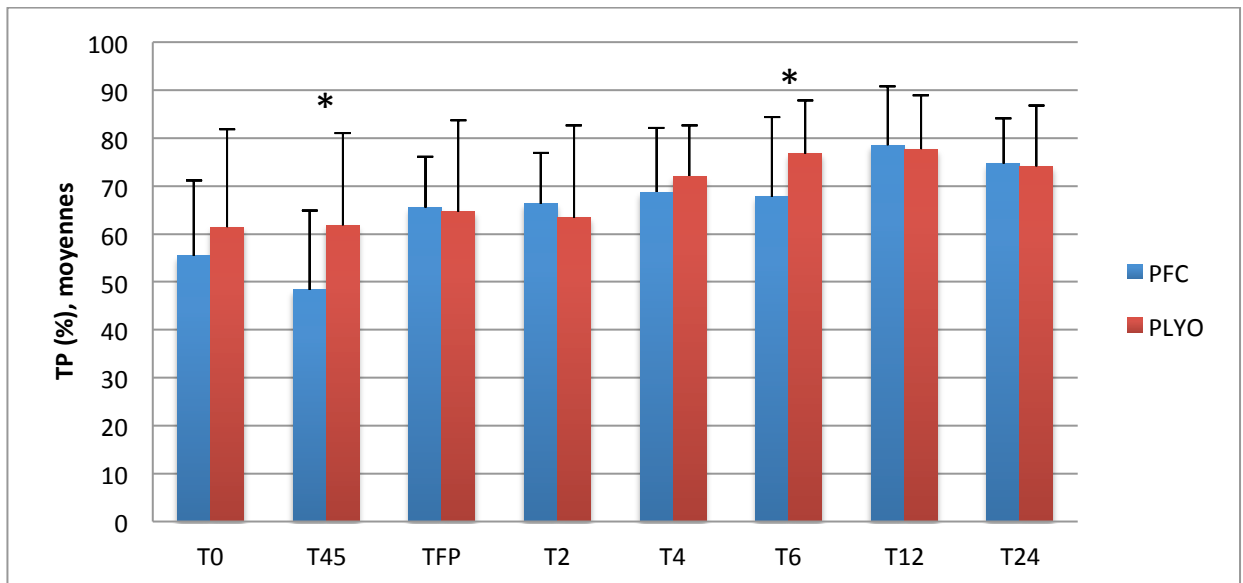
### **B. Evolution Biologique de la coagulopathie**

Pour l'évolution du TCA après ajustement sur T0 on observait une augmentation significative dans le groupe PFC à T45 ( $p=0,03$ ). Les variations aux autres temps ajustés à T0 n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes. Il existait également une différence à T45 entre les moyennes des 2 groupes avec  $57\pm 25$  secondes dans le groupe PFC contre  $44\pm 32$  dans le groupe PLYO ( $p=0,004$ ) (Graphique 1).



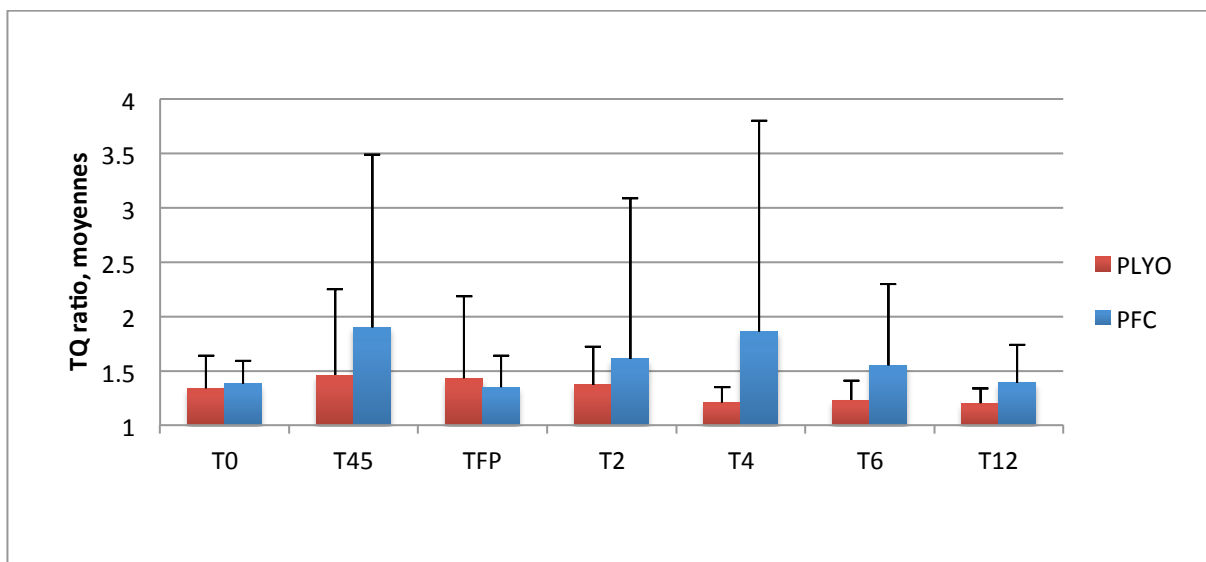
**Graphique 1 : Evolution TCA (sec) aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T)**

Pour l'évolution du TP ajusté au T0 on observait une amélioration significative dans le groupe PFC par rapport au groupe PLYO au temps de fin de perfusion (TFP) ainsi qu' à 2 heures ( $p=0,04$  ). Il existait également une différence significative des moyennes des 2 groupes à T45 et T6 avec respectivement  $p=0,002$  et  $p=0,03$  (Graphique 2).



Graphique 2: évolution TP aux différents temps (\*p évalue la différence des moyennes à l'instant T)

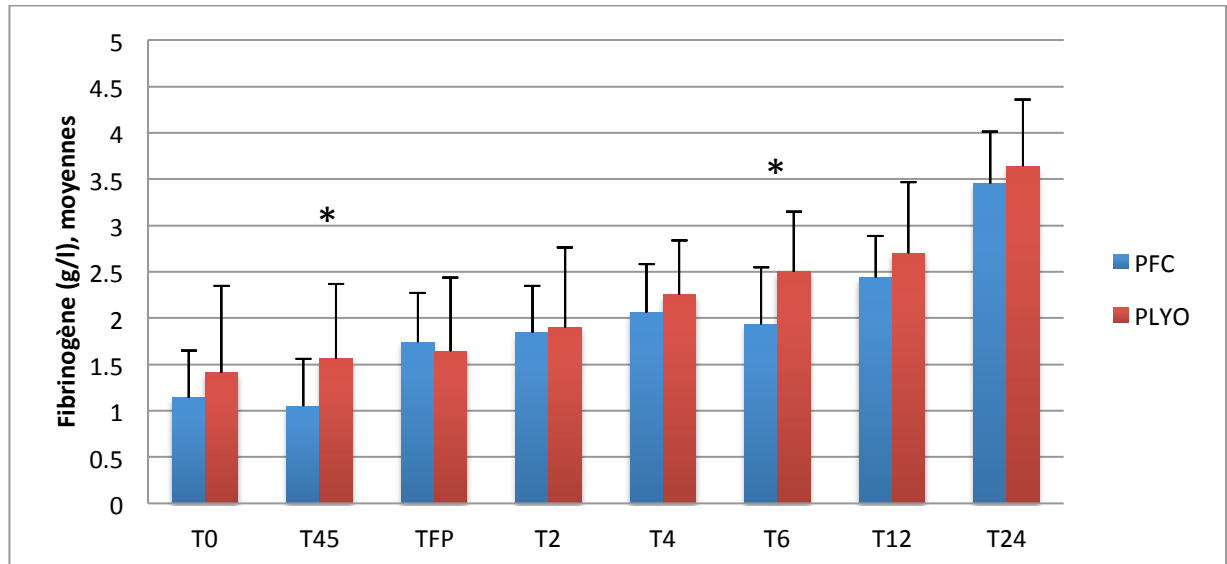
L'évolution du TQ ratio évaluée par le coaguchek ajustée à T0 n'était différente pour aucun temps de mesure, il existait 5 à 10 valeurs manquantes par temps de mesure (graphique 3).



Graphique 3: évolution TQratio aux différents temps (\*p évalue la différence des moyennes à l'instant T)

Il n'existait pas pour le fibrinogène de différence d'évolution ajustée à T0 entre les 2

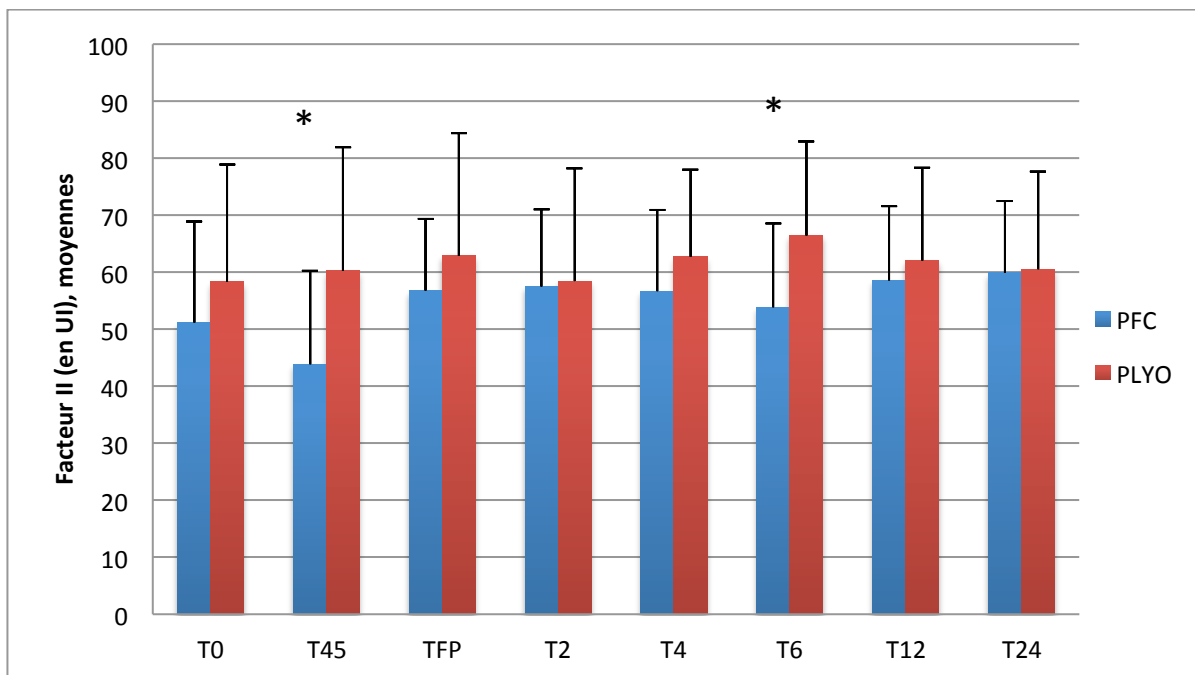
groupes, en revanche il existait une différence significative des moyennes à T45 ( $p=0,07$ ) et à T6 avec un fibrinogène moyen de  $1,93\pm 0,62$  g/L dans le groupe PFC contre  $2,5\pm 0,65$  g/L dans le groupe PLYO ( $p=0,003$ ) (Graphique 4).



Graphique 4: évolution du Fibrinogène aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T)

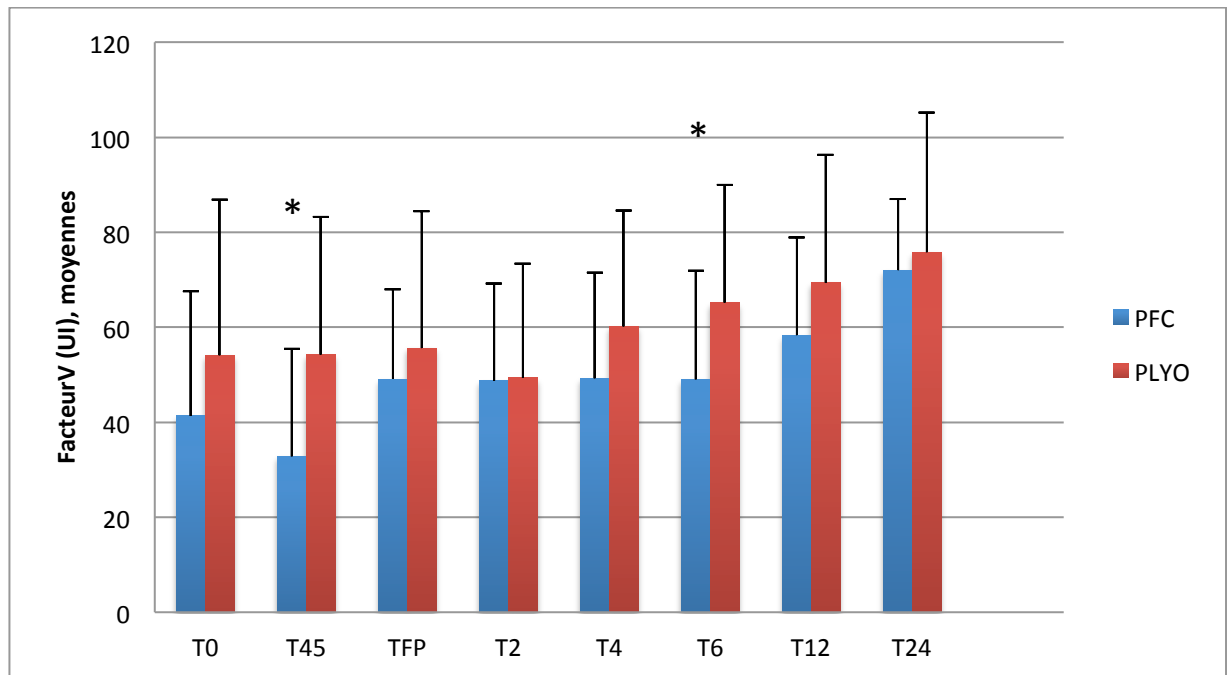
Pour l'évolution du temps de quick ajusté à T0 on observait une plus grande aggravation dans le groupe PFC par rapport au groupe PLYO au temps T45 ( $p=0,03$ ). La moyenne du TQ à T45 était significativement plus basse dans le groupe PLYO par rapport au groupe PFC ( $17\pm 6$  secondes contre  $21\pm 8$  secondes  $p=0,04$ ).

Concernant le facteur II l'évolution ajustée à T0 consistait en une augmentation significative dans le groupe PLYO par rapport au groupe PFC au temps T45 ( $p=0,03$ ). Les moyennes de facteur II étaient significativement plus basses dans le bras PFC au temps T45 et T6 ( $p=0,001$ ) (Graphique 5).



Graphique 5 : Evolution du Facteur II (UI) aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T)

Enfin pour le facteur V l'évolution des concentrations ajustées au temps zéro n'était pas significativement différente entre les 2 groupes, quelque soit l'heure de prélèvement (Graphique 6). En revanche on note également une différence des moyennes de facteur V avec à T45 :  $32 \pm 22$ UI dans le groupe PFC contre  $54 \pm 29$ UI dans le groupe PLYO ( $p=0,004$ ) et à T6 :  $49 \pm 22$ UI dans le groupe PFC contre  $65 \pm 24$ UI dans le groupe PLYO ( $p=0,02$ ).



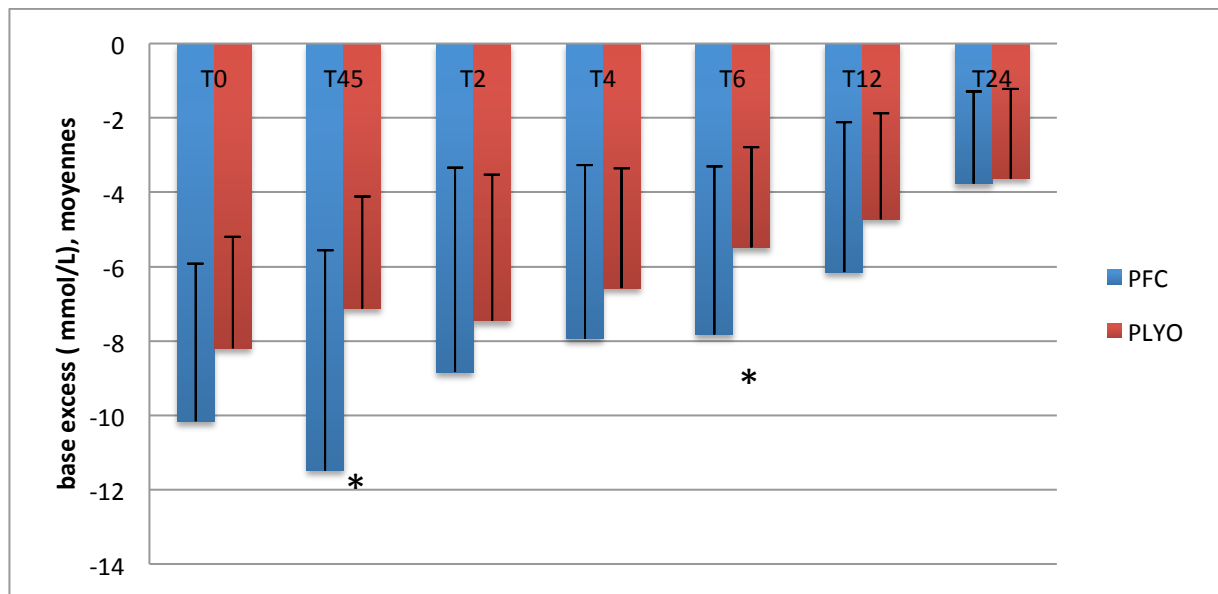
Graphique 6 : Evolution et comparaison du Facteur V aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T)

Concernant les marqueurs de Fibrinolyse, l'évolution des DDimères et des monomères de Fibrine par rapport à la valeur à T0 n'était pas différente entre les 2 groupes quelque soit l'heure de prélèvement. La comparaison des moyennes à chaque temps ne retrouvait pas non plus de différence pour ces 2 variables entre les 2 groupes ( $p=0,79$ ). Les DDimères et monomères étaient systématiquement supérieurs aux normes et ne se corrigeaient qu'après T24.

Au total pour les paramètres biologiques standard, TP, TCA, TQ, TQr, II, V, fibrinogène, on notait l'absence de différence significative entre les groupes PFC et PLYO à T0 et à TFP. Par contre on notait une amélioration significative de tous ces paramètres (sauf le TQr) plus précocement à T45. Les tests standard ne retrouvaient pas non plus de différence significative entre les groupes à T2, T4, T12 et T24. On notait une altération de la coagulation chez les patients du groupe PFC mesurée à T6 sur le facteur V et II, le fibrinogène et le TP.

### C. Evolution biologique des marqueurs de gravité

L'évolution globale du lactate dans les 2 groupes ajustée à T0 n'était pas significativement différente ( $p=0,5$ ), et il n'existait aucune différence significative des moyennes quelque soit le temps de prélèvement. On observait une normalisation du lactate seulement après T24 avec un lactate à  $1,7\pm 0,8$  mmol/L dans le groupe PFC et de  $2\pm 1,09$  mmol/L dans le groupe PLYO.



Graphique 7 : Evolution de l'excès de base (mmol/L) aux différents temps (\*p évalue la différence des moyennes à l'instant T)

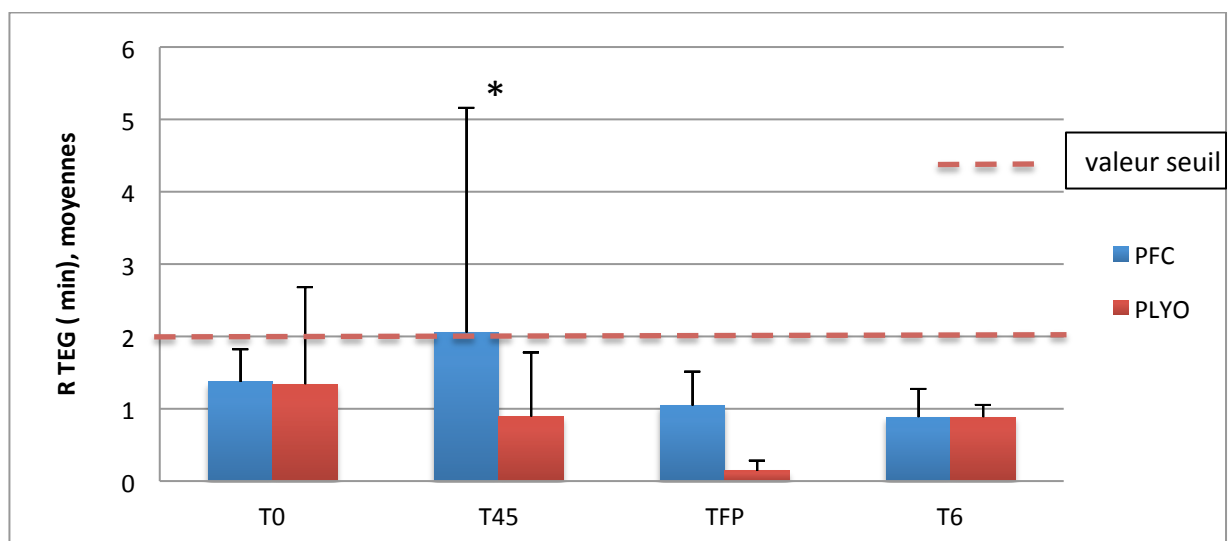
Il n'existait pas non plus de différence d'évolution de l'excès de base sur le gaz du sang artériel au cours du temps ( $p=0,16$ ), néanmoins l'excès de base à T45 était de  $-11\pm 6$  mmol/L dans le groupe PFC et de  $-7\pm 3$  mmol/L dans le groupe PLYO ( $p=0,001$ ) et il existait également une différence significative à T6 entre les 2 groupes.

L'évolution au cours du temps de L'hémoglobine sur la NFS et de l'hémoglobine par microméthode (Hémocue) n'était pas différente ( $p=0,3$ ), Il n'existait aucune différence statistique quelque soit le temps de prélèvement et ceci même après ajustement au T0.

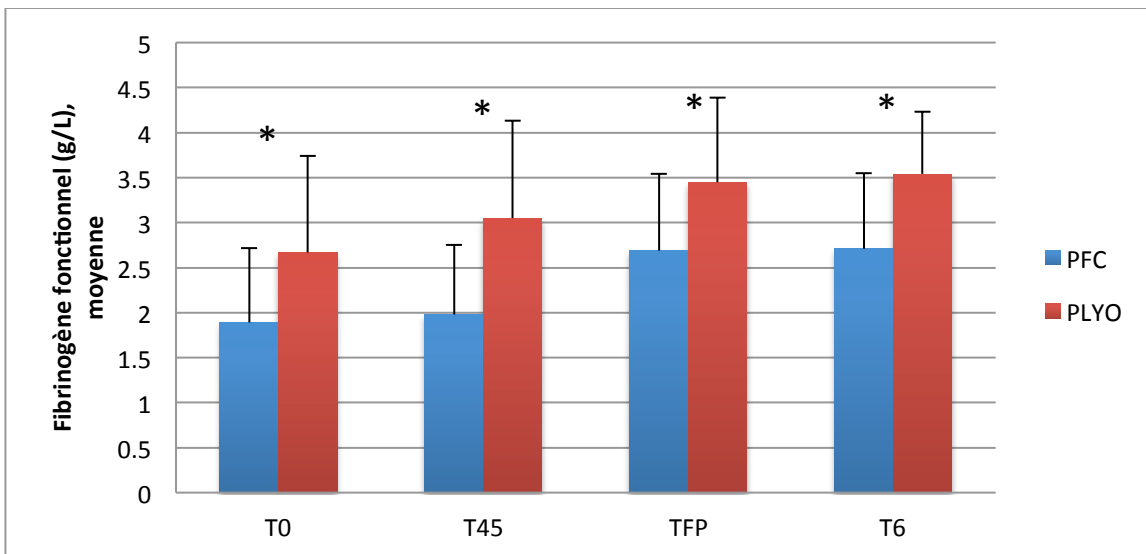
Concernant l'évolution des taux de plaquettes, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes ( $p=0,32$ ).

#### **D. Evolution de la coagulopathie sur les paramètres Thromboélastométriques**

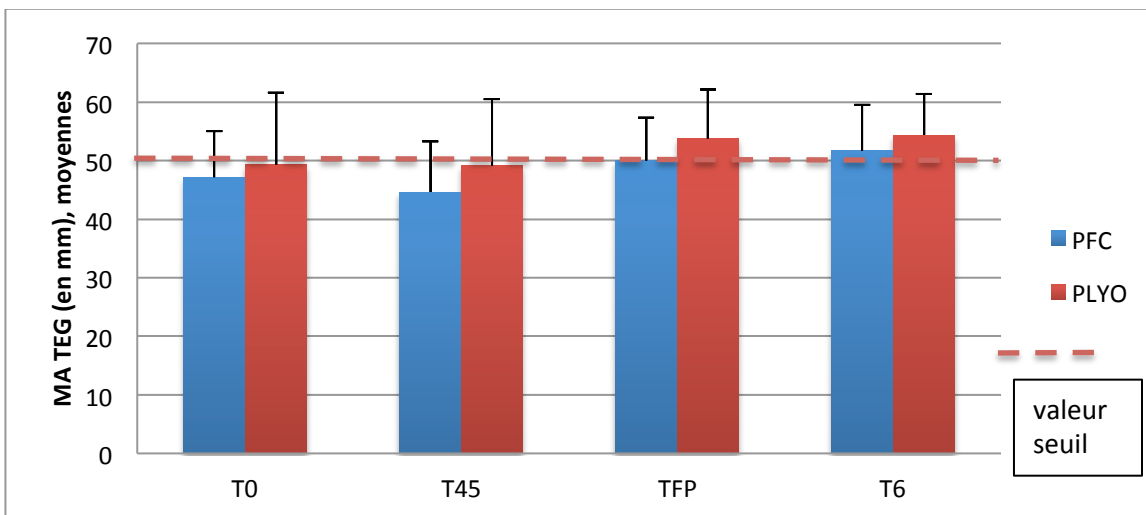
Les évolutions des différents paramètres thromboélastométriques (R, K, MA, angle alpha) ajustées au T0 n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes quelque soit le temps de prélèvement, Il existait en revanche à T45 une différence significative avec une baisse significative dans le groupe PFC de l'angle alpha et augmentation du R témoignant d'une coagulation plus altérée dans le groupe PFC (respectivement  $p=0,02$  et  $p=0,01$ ). Concernant le Fibrinogène fonctionnel sur le TEG il n'existe pas de différence d'évolution ajustée à T0 en revanche il existe une différence significative temps par temps avec un Fibrinogène plus élevé dans le groupe PLYO ( $p<0,05$ ).



Graphique 8 : Evolution du TEG R aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T), la ligne horizontale en pointillés représente la norme inférieure du R

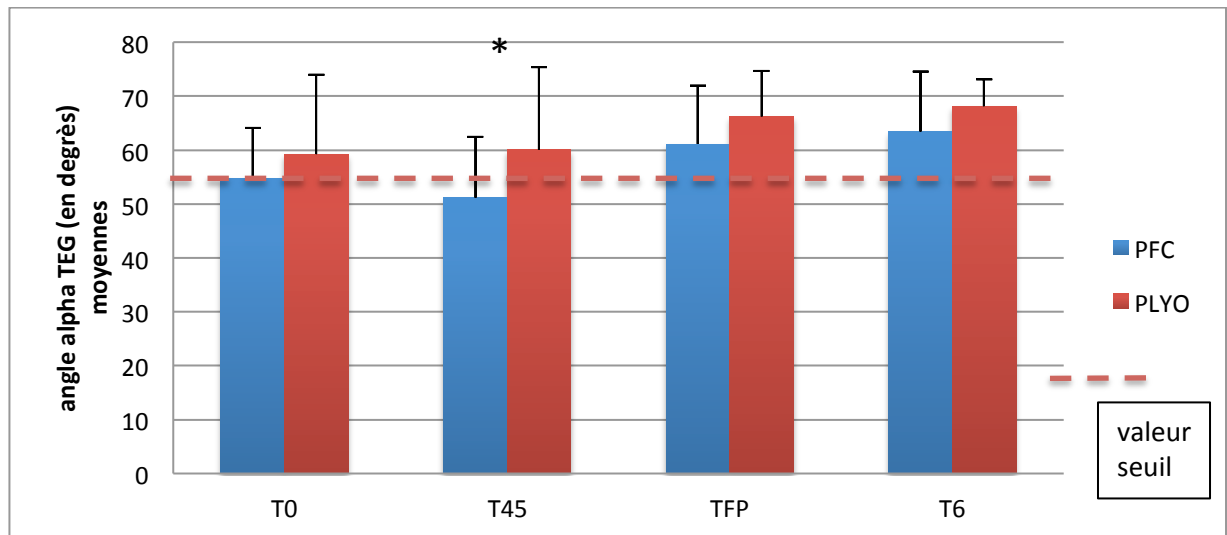


Graphique 9 : Evolution du fibrinogène fonctionnel sur le TEG aux différents temps (\*p évalue la différence des moyennes à l’instant T)



Graphique 10 : Evolution MA sur le TEG aux différents temps (\*p évalue la différence des moyennes à l’instant T), la ligne horizontale en pointillés représente la norme inférieure du MA





Graphique 11 : Evolution de l'angle alpha aux différents temps (\* $p$  évalue la différence des moyennes à l'instant T), la ligne horizontale en pointillés représente la norme inférieure de l'angle alpha

### E. Evolution Clinique

Il n'existait aucune différence entre les 2 groupes de la pression artérielle moyenne (PAM) en fonction du temps. Les besoins en noradrénaline n'étaient pas différents en fonction du temps après ajustement au temps 0 ( $p=0,64$ ) et il n'existait aucune différence entre les moyennes des 2 groupes quelque soit le temps.

Il n'existait pas de différences de remplissage en 24 heures par cristalloïdes avec en moyenne  $1980 \pm 1200$ ml perfusés dans le groupe PFC et  $1500 \pm 1000$ ml dans le groupe PLYO ( $p=0,24$ ). Les patients du groupe PLYO recevaient moins de colloïdes, en moyenne ( $800 \pm 400$ ml), que ceux du groupe PFC ( $1260 \pm 875$ ml) mais cet écart restait non significatif ( $p=0,07$ ).

Les tableaux IV, V, VI décrivent les modalités transfusionnelles des patients après geste hémostatique (embolisation ou chirurgie), après la transfusion initiale en plasma et de manière globale.

Sur la transfusion globale des 24 premières heures on notait une différence significative sur le nombre de grammes de fibrinogènes administrés aux patients :

4[3-6] dans le groupe PFC et 3[0-4] dans le groupe PLYO ( $p=0.03$ ). En revanche il n'existait pas de différence après geste hémostatique et après transfusion initiale (hormis pour le nombre de CPA).

**Tableau IV: Evaluation Transfusionnelle totale sur les 24 premières heures de la prise en charge**

	PFC	PLYO	Valeur de <i>P</i>
<b>Nombre CGR</b>	7[6-11]	6[4-9]	0,11
<b>Nombre CPA</b>	1[0-2]	0[0-1]	0,12
<b>Fibrinogène (en gramme)</b>	4[3-6]	3[0-4]	0,03
<b>Nombre Plasma</b>	5 [4-9]	4[4-8]	0,23

Test de Wilcoxon, valeurs présentées en Mediane[interquartiles]  
un  $P<0,05$  est jugé comme significatif

**Tableau V : Evolution Transfusionnelle entre les 2 groupes après le geste hémostatique pendant 24h (chirurgie ou embolisation)**

	PFC	PLYO	Valeur de <i>P</i>
<b>Nombre CGR après geste</b>	2[1-4]	2[0-4]	0,19
<b>Nombre CPA après geste</b>	1[0-1,5]	0[0-1]	0,04
<b>Fibrinogène après geste (en grammes)</b>	0[0-3]	0[0-0]	0,31
<b>Nombre Plasma après geste</b>	2[0-4]	0[0-1]	0,06

Test de Wilcoxon, valeurs présentées en Mediane[interquartiles]  
un  $P<0,05$  est jugé comme significatif

**Tableau VI : Evolution Transfusionnelle entre les 2 groupes après la transfusion initiale des 4 plasmas pendant 24h (PFC ou PLYO)**

	PFC	PLYO	Valeur de <i>P</i>
<b>Nombre CGR</b> après traitement	3[2-8]	3[2-5]	0,76
<b>Nombre CPA</b> après traitement	1[0-2]	0[0-1]	0,31
<b>Fibrinogène</b> après traitement (en grammes)	3[1-4]	3[0-4]	0,39
<b>Nombre Plasma</b> après traitement	1[0-5]	0[0-4]	0,36

Test de Wilcoxon, valeurs présentées en Mediane[interquartiles]  
un  $P < 0,05$  est jugé comme significatif

Enfin nous avons également étudié la mortalité dans les 2 groupes à J30 qui était de 30% dans le bras PFC contre 19% dans le bras PLYO ( $p=0,5$ ). Les mortalités aux autres temps n'étaient pas interprétables en raison d'un effectif trop faible. Nous n'observons pas non plus d'effets indésirables du PLYO rapportés chez nos patients.

## DISCUSSION

L'administration plus précoce de plasma lyophilisé en comparaison au plasma frais congelé permet d'améliorer la coagulopathie du patient sur la plupart des marqueurs classiques biologiques et permet d'augmenter de manière précoce à 45 minutes de la randomisation la concentration en fibrinogène du patient.

Dans cette étude les patients étaient représentatifs d'une cohorte classique de traumatisés graves avec une prédominance de patients jeunes , de sexe masculin avec un ISS supérieur à 20 [24], tous présentaient un déficit en fibrinogène sur le bilan initial qui était corrigé plus précocement , dès 45 minutes après la randomisation dans le groupe PLYO, en atteignant la valeur cible minimale recommandée par nos sociétés savantes lors d'un choc hémorragique soit 1,5 g/L.

Le fibrinogène représente un élément central de la cascade de coagulation car sa transformation en fibrine permet avec l'association des plaquettes de former le clou plaquettaire. C'est le premier facteur de coagulation à chuter lors d'un choc hémorragique et sa corrélation à la mortalité est bien établie [4,23].

La baisse du fibrinogène est un des éléments clés de la coagulopathie aigue du traumatisé (CAT), due à une consommation augmentée des facteurs de coagulation, provoquée par l'activation de la protéine C, associée à une intense fibrinolyse. Aucune étude randomisée n'a été réalisée pour prouver que l'augmentation de la concentration du fibrinogène était associée à un meilleur pronostic mais de nombreuses études le suggèrent [8,23,25]. Une seule étude randomisée issue de la chirurgie cardiaque a démontré que l'administration prophylactique de fibrinogène réduisait de manière significative le saignement postopératoire lors d'un pontage

coronarien [26]. Dans la littérature de traumatologie la seule étude randomisée multicentrique évaluant les modalités de transfusion est l'étude PROPPR ayant comparé un ratio PFC :plaquettes :CGR de 1 :1 :1 contre 1 :1 :2 et n'a pas montré de différence de mortalité entre les 2 groupes à H24 et J30 mais une diminution de la mortalité par exsanguination et une amélioration des paramètres de coagulation plus rapide dans le groupe 1 :1 :1 [27].

Les recommandations européennes et françaises préconisent une supplémentation en fibrinogène en dessous de 1,5 à 2 g/L [15,16]. Hagemo et al ont évalué sur plus de 1100 patients traumatisés l'impact de l'hypofibrinogénémie sur la mortalité et retrouvent une augmentation significative de la mortalité en dessous de 2,29 g/L [18]. L'apport de fibrinogène en France peut venir soit des concentrés en fibrinogène ou des plasmas, dans notre étude les concentrés de fibrinogène n'étaient administrés qu'après réception du résultat biologique dans les 2 groupes dont le résultat a toujours été communiqué après T45, ainsi il n'interférait pas avec ce dosage à 45 minutes et avec nos résultats. Les concentrations en fibrinogène des PFC sont en moyenne de 2,8 g/L contre 2,4 g/L en moyenne pour les PLYO (évaluation ANSM) [17], il n'existait donc aucune différence significative de concentration, ainsi les 2 formes de plasma apportent des quantités identiques en fibrinogène.

Le délai de 45 minutes avait d'ailleurs été choisi dans le but de prendre en compte l'avantage de la précocité d'administration des PLYO et l'impact de la rapidité de prise en charge sur la coagulopathie et le pronostic. En effet Floccard et al ont montré l'apparition de la CAT chez 56% des patients dès l'heure du traumatisme (premier bilan sanguin sur le lieu du traumatisme) avant toute prise en charge médicale prouvant la très grande rapidité d'installation de la coagulopathie, et ont démontré son aggravation sur un deuxième bilan prélevé à l'arrivée à l'hôpital du patient [6].

Concernant les délais de prise en charge, il n'existait pas de différence pour le délai entre l'arrivée du patient et le contrôle de l'hémorragie, en revanche l'étude permettait de confirmer un délai significativement inférieur de traitement de la coagulopathie par les plasmas chez les patients du groupe PLYO versus PFC.

Comme l'ont montré Floccard et al [6], la CAT apparaît dès le traumatisme et s'aggrave rapidement, ainsi une prise en charge plus précoce permettra de corriger plus vite ces troubles de coagulation et peut être même avant de dépasser des valeurs critiques en facteurs de coagulation, la reconstitution rapide du PLYO en moyenne en 6 minutes permettait une transfusion médiane de plasma en 37 minutes après l'arrivée du patient contre 91 minutes pour recevoir les PFC ( temps de décongélation incompressible), il apparaît donc clair que l'utilisation des PLYO permet de gagner du temps sur les dégradations biologiques de la CAT, ce produit est d'ailleurs utilisé par les militaires directement en OPEX (opérations extérieures) sur le champ de bataille.

### ***Evolution biologique de la coagulopathie***

La coagulopathie du traumatisé est de physiopathologie complexe et sa compréhension n'est pas totale. Historiquement l'hypothèse principale était une consommation des facteurs de coagulation associée à une hémodilution de ces mêmes facteurs par le remplissage vasculaire de la réanimation.

La compréhension actuelle s'oriente vers un mécanisme qui résulte d'une surexpression de protéines C activées entraînant une activation de la cascade de coagulation et une fibrinolyse [4,6–8,10]. La définition de la CAT n'est pas consensuelle mais correspond le plus souvent à un TQratio supérieur à 1,2 [28], associée à une chute des différents marqueurs de la coagulation.

L'apport en facteurs de coagulation dans le monde pour le traitement du choc hémorragique peut venir de plusieurs origines [29] :

- les PFC et les plasmas lyophilisés
- le sang total frais utilisé seulement en médecine militaire [30].
- les cryoprécipités qui apportent également du fibrinogène et du facteur VIII et XIII, ils ne sont pas autorisés en France mais restent présents dans les recommandations européennes pour compléter le fibrinogène dans le choc hémorragique du traumatisé grave [31].
- les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), ils sont utilisés hors AMM sans étude ayant démontré leur efficacité et ne sont recommandés que dans la réversion des anti vitamines K.
- le facteur VII activé, solution de sauvetage permettant de court-circuiter la cascade de coagulation est recommandé en ultime sauvetage chez le choc hémorragique traumatique non contrôlé comme thérapeutique adjuvante.[16]
- le fibrinogène recommandé pour le choc hémorragique pour des valeurs inférieures à 1,5 à 2 g/L.

Dans cette étude, les différents marqueurs de la coagulation (TP, TCA, TQ, fibrinogène, Facteur V et Facteur II) étaient significativement améliorés à 45 minutes de la randomisation dans le groupe PLYO par rapport au groupe PFC. Ainsi l'administration plus précoce de PLYO permettait une correction plus précoce des troubles de coagulation sur les marqueurs globaux de la coagulation. Après T45 les valeurs moyennes des marqueurs restaient améliorées dans le groupe PLYO sans pouvoir mettre en évidence de différence significative. Ces données confirment une précédente étude réalisée chez des militaires en Afghanistan retrouvant une amélioration significative des paramètres de coagulation après perfusion de PLYO [32].

La pratique actuelle fréquente d'administrer du fibrinogène précocement voire même avant d'obtenir un résultat biologique pourrait dans notre population être défendue car tous avaient un fibrinogène inférieur aux valeurs cibles recommandées. L'administration facile et rapide du fait de son conditionnement n'aurait cependant probablement pas permis de corriger les autres paramètres standard d'hémostase.

Le bénéfice majeur des PLYO à la phase initiale est franc sur la précocité de la correction des troubles de l'hémostase par contre à TFP l'absence de différence entre les deux groupes que ce soit dans les tests standards ou en thrombolélastographie permet de conclure à une efficacité biologique au moins équivalente des deux plasmas.

La concentration en facteurs de coagulation est identique in vitro entre les PFC et les PLYO, ces valeurs ont été étudiées de manière indépendante par l'ANSM [17]. Dans une étude du CTSA Sailliol et al ont évalué les concentrations en facteurs de coagulation avant et après lyophilisation des plasmas, cette lyophilisation entraînait une baisse significative des Facteurs V et VIII néanmoins cette variation en facteur V restait dans les normes physiologiques [22]. La présente étude ne retrouve aucune différence en terme de Facteur V et même une concentration moyenne supérieure dans le groupe PLYO par rapport au groupe PFC à la fin de transfusion des 4 plasmas (différence non significative).

Concernant le fibrinogène on n'observait pas de différence entre les 2 groupes (sauf à T6 et T45) et il n'existe notamment aucune différence statistique à TFP. Ce temps TFP était en moyenne beaucoup plus long dans le groupe PFC à cause du temps incompressible de décongélation et de ce fait, à ce temps de prélèvement, certains patients de l'étude avaient reçu en plus du traitement de randomisation des concentrés de fibrinogène : à TFP aucun patient du groupe PLYO n'avait reçu de concentrés de fibrinogène et 6/24 patients du groupe PFC avaient reçu en moyenne



3g de fibrinogène à TFP. Malgré cet apport en fibrinogène supplémentaire dans le groupe PFC par rapport au groupe PLYO, à TFP on n'observait pas de différence dans le dosage moyen du fibrinogène.

Enfin concernant le ratio de TQ évalué par le coaguchek, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes .Le coaguchek est une technique permettant d'estimer le TQratio (équivalent INR) de manière délocalisée et validée pour la surveillance de l'INR à domicile chez l'enfant par la haute autorité de la santé [34]. L'estimation du TQratio est séduisante chez le traumatisé grave afin de détecter précocement les patients présentant une CAT ( $TQr > 1,2$ ), les études évaluant son application dans le cadre du traumatisme grave et de la chirurgie hémorragique sont de conclusions diverses [35–37]. Dans la présente étude le suivi du TQr n'était pas différent dans les 2 groupes et ne permet pas de dépister les différences significatives des autres tests à T45, il existait néanmoins en moyennes entre 5 et 10 valeurs manquantes pour ce paramètre entraînant un biais dans l'analyse.

Dans cette étude il n'existait pas de différence du lactate artériel au cours du temps entre les 2 groupes. Le lactate représente un des 2 marqueurs de gravités biologiques les plus corrélés à la mortalité des patients [38,39]. L'absence de différence peut s'expliquer par le fait que le lactate soit un marqueur de choc d'origine multifactorielle et que les patients ont été réanimés de la même façon dans les 2 groupes pour la gestion du choc hémorragique.

Concernant l'excès de base, celui ci était non différent au cours du temps à part à T45. Davis et al ont montré que plus l'excès de base était bas plus la mortalité était importante chez 2954 patients [40]. De la même façon que pour le lactate, l'excès de base à des origines multifactorielles [40,41] et ce résultat permet simplement de confirmer qu'aucun des 2 groupes n'avait au cours du temps de marqueurs de gravités différents.

Le TEG est une technique de biologie délocalisée permettant sur un échantillon de sang du patient une évaluation globale de la coagulation (**annexe 2**), cette technique peut permettre de diagnostiquer plus rapidement les troubles de coagulation du traumatisé grave et de les corriger plus rapidement [42,43]. D'autres études se sont intéressées à l'introduction de protocoles de transfusion basés sur le TEG [44,45]. Cette technique est d'ailleurs reconnue dans les recommandations européennes dès 2013 [16].

Dans cette étude les évolutions ajustées à T0 n'étaient différentes entre les 2 groupes pour aucun des paramètres du TEG. En revanche la comparaison des moyennes à chaque temps retrouvait une différence à T45 pour le paramètre R (augmentation significative dans le groupe PFC) et l'angle alpha (diminution significative dans le groupe PFC). Le paramètre R mesure le temps que met la coagulation à démarrer et l'angle alpha est un reflet du taux de fibrinogène ainsi que de la cinétique de formation du caillot.

Comme les marqueurs classiques globaux de la coagulation, le TEG (R et angle alpha) met également en évidence la même différence au temps T45 entre les 2 groupes à savoir une aggravation des paramètres plus marqués dans le groupe PFC, en revanche le MA généralement cités dans les protocoles de transfusion guidés sur le TEG n'est pas ici contributif.

Enfin concernant le fibrinogène fonctionnel on ne retrouvait pas de différence significative d'évolution mais le fibrinogène fonctionnel du TEG était significativement plus bas à tous les temps de prélèvement dans le bras PFC par rapport au bras PLYO avec néanmoins des valeurs moyennes par rapport aux valeurs biologiques de la méthode Clauss plus élevées quelque soit le bras de traitement.

## ***Evolution clinique***

Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes en fonction du temps sur la pression artérielle moyenne et les besoins en Noradrénaline. Ce résultat s'explique par la même prise en charge réanimatoire associée chez les patients avec une PAM moyenne constamment maintenue au dessus de 60mmHg. Les recommandations européennes et françaises donnent pour objectif un maintien de la PAS au dessus de 80-90mmHg et une PAM supérieure à 80mmHG en cas de traumatisme crânien grave associé (Glasgow<8), ainsi ces données confirment que les patients étaient efficacement réanimés (66% du bras PFC avait un Glasgow<8 et 57% dans le bras PLYO).

Concernant les volumes de remplissage en cristalloïdes et colloïdes pendant les 24 premières heures, il n'existait pas de différence significative même si les valeurs moyennes de remplissage restaient inférieures dans le groupe PLYO pour ces 2 paramètres. Les volumes des 2 plasmas étudiés sont identiques après reconstitution ( 210ml pour le PLYO et environ 200ml par PFC) [17,20], l'apport en protéines est identique, l'apport significativement plus précoce des PLYO semble diminuer les besoins en remplissage mais notre petit effectif n'est pas assez puissant pour le démontrer.

Que ce soit sur la transfusion sur les 24 premières heures du traumatisme ou après contrôle du saignement, il n'est pas observé d'épargne sanguine grâce à une correction plus précoce de l'hémostase. Seule l'administration en fibrinogène semble diminuer après administration initiale de PLYO.

La mortalité a également été évaluée, en raison d'un effectif de petite taille, il n'était pas possible d'analyser les données de mortalité à H6 et H24, en revanche à 30 jours du traumatisme, la mortalité est de 30% chez les PFC contre 19% chez les

PLYO ( $p=0,5$ ), ainsi le bras PLYO semble avoir une mortalité inférieure mais notre étude n'est pas assez puissante et ne comporte pas assez de patients pour pouvoir conclure sur ce point.

Cette étude présente des points forts : elle est la première étude à étudier la transfusion du plasma lyophilisé de manière randomisée en population civile, les critères d'inclusion large de notre étude permettent d'en appliquer les résultats à une large population de traumatisés graves.

Cette étude présente également des limitations : petit effectif de patients, inclusion des patients traumatisés crâniens graves (qui présentent une association de la CAT à une coagulopathie propre au traumatisé crânien), ainsi qu'une absence d'aveugle des praticiens au traitement (même si l'évaluation biologique était réalisée en aveugle).

## CONCLUSION

Cette étude permet de démontrer que l'administration de plasma lyophilisé chez le traumatisé grave en comparaison au plasma frais congelé permet une correction plus rapide des troubles de l'hémostase, notamment du taux de fibrinogène à 45 minutes de l'inclusion dans des valeurs recommandées lors du choc hémorragique. Cette correction rapide de la coagulopathie permettrait une réduction des besoins transfusionnels en fibrinogène au cours des 24 premières heures de la prise en charge mais n'entraîne pas d'épargne de produits sanguins labiles et n'influence pas la mortalité à 30 jours. Ce plasma apparaît donc comme sûr et utilisable en population civile notamment dans des centres éloignés d'un centre de transfusion. Cette étude était avant tout une étude biologique et son effectif réduit ne permet pas de conclusion sur les critères cliniques et de mortalité. Il sera donc nécessaire de contrôler ces résultats dans une étude multicentrique de plus grande envergure.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Aouba A. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull Epidémiologique Hebd* 2011.
- [2] Evans JA, van Wessem KJP, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010;34:158–63.
- [3] Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg* 2007;31:1507–11.
- [4] Godier A, Susen S. Trauma-induced coagulopathy. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2013;32:527–30.
- [5] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet J-F. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812–8.
- [6] Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26–32.
- [7] Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012;255:379–85.
- [8] Davenport R. Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:151.
- [9] Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:R61.
- [10] Dobson GP, Letson HL, Sharma R, Sheppard FR, Cap AP. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: The clot thickens or not? *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79:301–9.
- [11] Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Niles SE, McLaughlin DF, et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma* 2008;64:S69–77; discussion S77–78.
- [12] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805–13.
- [13] Godier A, Ozier Y, Susen S, Groupe d'Intérêt en hémostase périopératoire. Massive transfusion: assessing higher plasma: blood ratios and earlier plasma administration. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:149–51.
- [14] Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks.

JAMA Surg 2013;148:127–36.

[15] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74.

[16] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R76.

[17] Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, Civadier C, Clavier B, Deshayes A-V, et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion (Paris)* 2013;53 Suppl 1:65S–71S.

[18] Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:R52.

[19] Esnault P, Cungi PJ, Romanat PE, D'Aranda E, Cotte J, Bordes J, et al. [Blood transfusion on battlefield. The Kabul hospital experience]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2013;32:670–5.

[20] Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications - Actualisation 2012 des recommandations 2012.

[21] Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA, Spinella PC, Pati S, Kozar RA, et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion (Paris)* 2016;56 Suppl 2:S128–139.

[22] Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes A-V, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology* 2012;117:339–46.

[23] Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost JTH* 2012;10:1342–51.

[24] Kauvar, David S. MD; Lefering, Rolf PhD; Wade, Charles E. PhD. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. - PubMed - NCBI. *Journal Trauma-Inj Infect Crit Care* 2006;60:3–11.

[25] Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010;105:116–21.

[26] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009;102:137–44.

[27] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471–82.

[28] Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39:2652–8.

[29] McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, Gotmaker R, Brunskill SJ, Murphy MF, et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2015;29:127–37.

[30] Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med* 2008;36:S340–345.

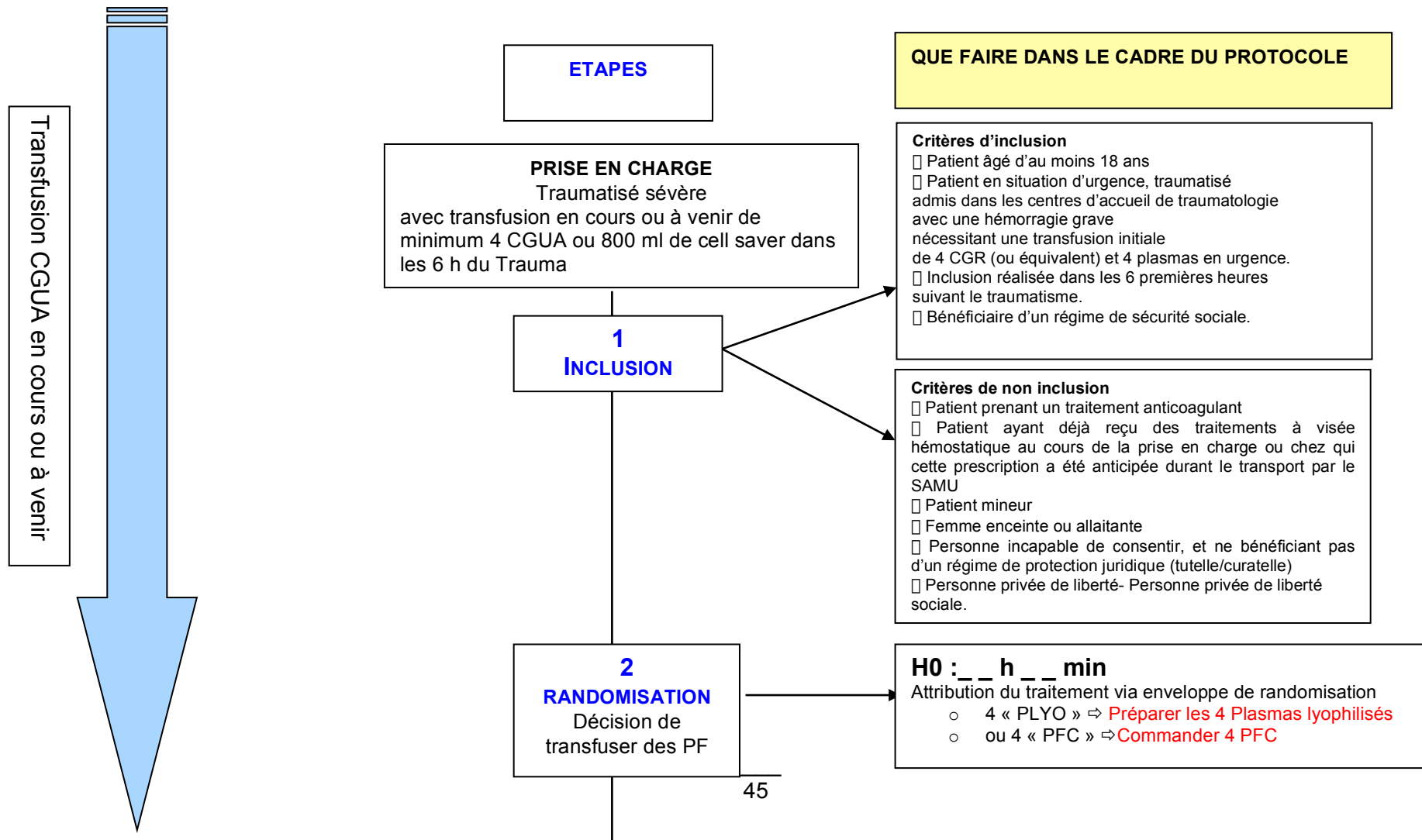
[31] Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* 2014;113:922–34.

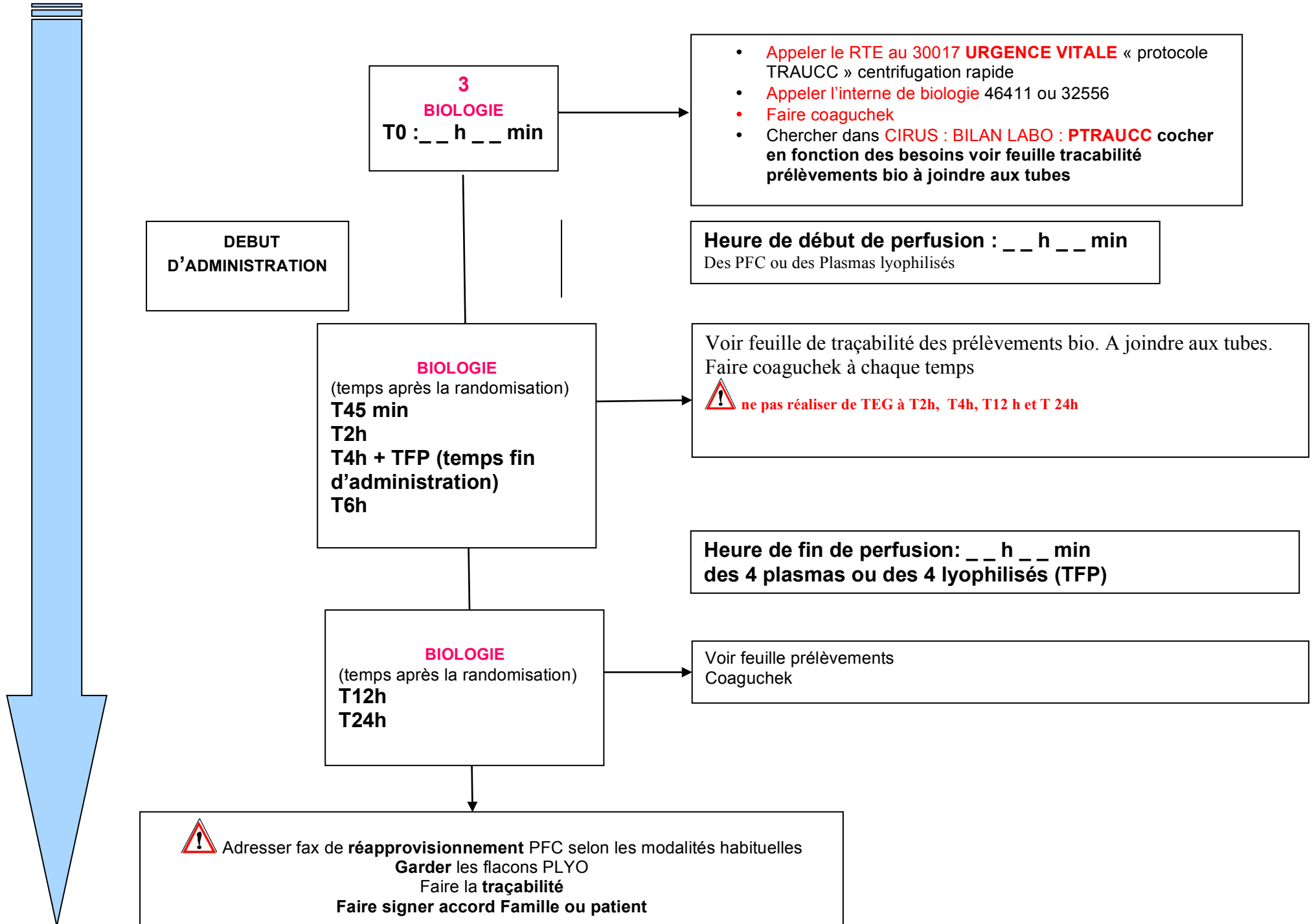
[32] Martinaud C, Ausset S, Deshayes AV, Cauet A, Demazeau N, Sailliol A. Use of

- freeze-dried plasma in French intensive care unit in Afghanistan. *J Trauma* 2011;71:1761–1764; discussion 1764–1765.
- [33] Haute autorité de santé. COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE, évaluation coaguchek 2011.
- [34] Cotte J, D’Aanda E, Chauvin V, Kaiser E, Meaudre E. Point-of-Care Coagulation Testing for Trauma Patients in a Military Setting: A Prospective Study. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof* 2013;13:59–62.
- [35] Mitra B, O’Reilly G, Collecutt M, Cameron PA, Phillips L, Davis A. Prospective comparison of point-of-care international normalised ratio measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emerg Med Australas EMA* 2012;24:363–8.
- [36] Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron M-H, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394–401.
- [37] Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584–588; discussion 588–589.
- [38] Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995;13:619–22.
- [39] Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O’Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996;41:769–74.
- [40] Arnold TDW, Miller M, van Wessem KP, Evans JA, Balogh ZJ. Base deficit from the first peripheral venous sample: a surrogate for arterial base deficit in the trauma bay. *J Trauma* 2011;71:793–797; discussion 797.
- [41] Da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:29.
- [42] Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:518.
- [43] Tapia NM, Chang A, Norman M, Welsh F, Scott B, Wall MJ, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:378–385; discussion 385–386.
- [44] Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:1220–9.



# ANNEXE 1 : FEUILLE DE ROUTE DU PROTOCOLE





- Appeler le RTE au 30017 **URGENCE VITALE** « protocole TRAUC » centrifugation rapide
- Appeler l'interne de biologie 46411 ou 32556
- Faire coaguchek
- Chercher dans CIRUS : BILAN LABO : **PTRAUC** cocher en fonction des besoins voir feuille tracabilité prélèvements bio à joindre aux tubes

**Heure de début de perfusion : \_\_ h \_\_ min**  
Des PFC ou des Plasmas lyophilisés

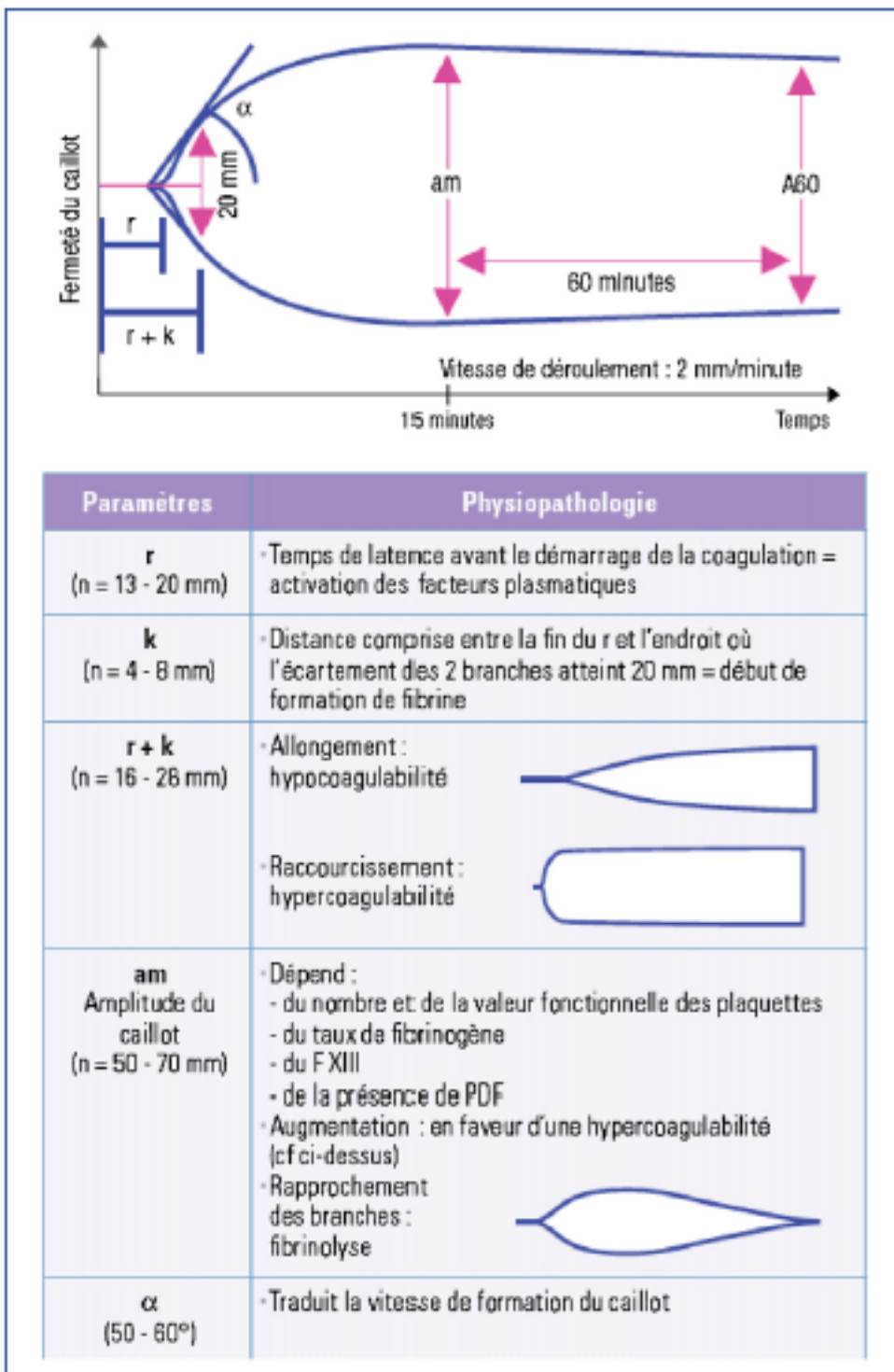
Voir feuille de traçabilité des prélèvements bio. A joindre aux tubes.  
Faire coaguchek à chaque temps  
**⚠ ne pas réaliser de TEG à T2h, T4h, T12 h et T 24h**

**Heure de fin de perfusion: \_\_ h \_\_ min**  
des 4 plasmas ou des 4 lyophilisés (TFP)

Voir feuille prélèvements  
Coaguchek

**⚠ Adresser fax de réapprovisionnement PFC selon les modalités habituelles**  
**Garder les flacons PLYO**  
**Faire la traçabilité**  
**Faire signer accord Famille ou patient**

## ANNEXE 2 : TEG et paramètres du TEG



**AUTEUR : Nom : GLACET Prénom : Alexandre**

**Date de Soutenance : 28 juin 2016**

**Titre de la Thèse : Evaluation du plasma lyophilisé dans la prise en charge de la coagulopathie du traumatisé grave**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation**

**DES + spécialité : DES d'anesthésie réanimation**

**Mots-clés : Traumatisme grave, choc hémorragique, transfusion, coagulopathie**

**Contexte** : Le traumatisme grave représente la première cause de mortalité chez le sujet de moins de 45 ans. Ce traumatisme entraîne une coagulopathie d'apparition précoce chez 40% des patients qui aggrave leur pronostic vital. La prise en charge précoce améliore le pronostic et nécessite la transfusion rapide de plasma. En France, le plasma est disponible sous forme de plasma frais congelé (PFC) mais son temps incompressible de décongélation avant utilisation entraîne un délai de mise à disposition. Il existe une forme de plasma lyophilisé (PLYO), produit par l'armée française, sécurisé qui permet de réduire ce délai. Le but de cette étude est de montrer son efficacité sur la coagulopathie (jugée sur le taux de fibrinogène) en comparaison au PFC.

**Méthode** : Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique randomisée réalisée au déchocage du CHRU de LILLE incluant des patients majeurs nécessitant une transfusion initiale de plus de 4 concentrés de globules rouges (CGR) dans les 6 heures. Les patients randomisés recevaient soit 4 PFC (groupe PFC) soit 4 PLYO (groupe PLYO). L'objectif principal était de montrer que le PLYO permettait de corriger le taux de fibrinogène à 45 minutes de l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient : d'évaluer les différences transfusionnelles entre les 2 groupes, la mortalité, les délais de transfusion et la cinétique des principaux paramètres standard de coagulation et en thromboélastométrie rotative (TEG). Le nombre de sujets nécessaires pour une puissance de 90% était de 42 patients.

**Résultats** : 45 patients étaient inclus entre Juillet 2013 et Avril 2016. Il existait une différence significative de la concentration de fibrinogène à 45 minutes ( $1,05\text{g/L} \pm 0,51$  dans le groupe PFC contre  $1,56\text{g/L} \pm 0,81$  dans le groupe PLYO  $p=0,007$ ). Les patients du groupe PLYO présentait une amélioration significative du TQ, TCA, TP, Facteur V et II, ainsi que du MA et de l'angle alpha sur le TEG à 45 minutes ( $p<0,05$ ). On n'observait pas de différence sur la mortalité à 30 jours (30% dans le groupe PFC et 19% dans le groupe PLYO  $p=0,5$ ). Il n'existait pas de différence en besoin transfusionnel entre les 2 groupes hormis une réduction de transfusion de fibrinogène sur 24 heures (4g [3-6] dans le bras PFC contre 3g [0-4] dans le bras PLYO  $p=0,03$ ). Il n'existait pas de différence de remplissage vasculaire ( $p=0,24$ ). Le temps médian entre arrivée et transfusion du premier plasma était plus court dans le bras PLYO (37 minutes [24-82] contre 91 minutes [85-107]  $p<0,001$ ).

**Conclusion** : Le PLYO permet une correction rapide de la coagulopathie comparé au PFC dès 45 minutes après décision de transfusion chez le traumatisé grave.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER**

**Asseseurs : Madame le Professeur Sophie SUSEN**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur Delphine GARRIGUE-HUET**