

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2019-116

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

ANESTHESIE-REANIMATION

par

Armel BETTAN

né le 7 aout 1988 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2019

**EVALUATION PROSPECTIVE AVANT/APRES D'UN PROTOCOLE DE TRAITEMENT
EN SUPER URGENCE DES BILANS BIOLOGIQUES LORS DES CHOCS
HEMORRAGIQUES AU BLOC OPERATOIRE DES URGENCES –ETUDE BIOCHOC**

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Romain DUMONT

TABLE DES MATIERES

Contenu

TABLE DES MATIERES.....	3
ABBREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
MATERIEL ET METHODE	7
RESULTATS:	12
DEMOGRAPHIE.....	12
DELAIS D’OBTENTION DES RESULTATS DE BIOLOGIE	14
ETAT DES LIEUX ET EVOLUTION AVANT APRES DES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES AU BLOC OPERATOIRE	16
DISCUSSION	25
CONCLUSION	30
ANNEXES.....	31
Annexe 1 : Circuit FAST pour la chirurgie cardio thoracique de l’Hôpital Nord Laennec –circuit et principaux résultats.....	31
Annexe 2 : Protocole d’évaluation des besoins et de prise en charge d’une transfusion massive au bloc opératoire des urgences	32
Annexe 3: Score ABC	33
Annexe 4 : Analyse en sous-groupe des patients ayant reçu au moins un culot globulaire.	34
Annexe 5 : Analyse en sous-groupes des patients présentant un score ABC <2 et ne présentant à priori pas d’autres critères de prise en charge spécialisée sur le plan transfusionnel.....	35
Annexe 6 : Analyse en sous-groupes des patients « graves » ayant nécessités l’administration de noradrénaline à la dose supérieure à 0,3µg/kg/min et d’au moins un culot globulaire.	36
Annexe 7 : Analyse en sous-groupe des patients présentant des critères de recours aux packs transfusionnels.....	37
Annexe 8 : Données transfusionnelles issues de la base de données de CTS des 24 premières heures de séjour des patients admis au bloc opératoire des urgences.....	38
BIBLIOGRAPHIE	39
RESUME.....	44

ABBREVIATIONS

B.O : bloc opératoire

CGR : Culot de globules rouges

EFS : Etablissement Français du Sang.

Fg : fibrinogène

PFC : Plasma frais congelé

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Temps de prothrombine

SAMU : Service d'aide médicale urgente

INTRODUCTION

L'hémorragie massive est un facteur de morbi-mortalité majeur. Chez le polytraumatisé, elle est présente dans 30 à 60% des cas (1, 2, 3) et est identifiée comme un risque indépendant de mortalité (4) à l'origine de 40% de décès (5). Elle est associée à des troubles de la coagulation dont la physiopathologie complexe associe le traumatisme tissulaire, le choc, l'hémodilution, l'inflammation, l'acidose sanguine et l'hypothermie (6,7). Cette coagulopathie survient très précocement, dès la prise en charge par les équipes extra hospitalières (3). Ces troubles de la coagulation sont classiquement définis via les tests biologiques standards comme une altération du Temps de Prothrombine (TP), du Temps de Céphaline Activée (TCA), de la concentration sanguine en Fibrinogène (Fg) et de la numération et fonction plaquettaire.

Dans le contexte de choc hémorragique et en particulier chez le polytraumatisé ou le traumatisé crânien grave, la rapidité de prise en charge est essentielle. Une stratégie d'établissement visant à identifier et traiter au plus vite les coagulopathies induites semble indispensable. Cet impératif est souligné dans les recommandations formalisées d'expert (RFE) de la société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) de 2014 portant sur la réanimation du choc hémorragique (8) qui affirment la nécessité « d'effectuer sans retard le diagnostic [...] des troubles de l'hémostase » (grade 1+) et de mettre en place « une procédure locale de gestion de l'hémorragie massive [...] » pluridisciplinaire (grade 1+). Ces RFE recommandent d'avoir à disposition rapidement un bilan minimal comprenant le Temps de Prothrombine (TP), la Fibrinogénémie (Fg) et la numération plaquettaire. Elles suggèrent l'utilisation de techniques délocalisées de mesures biologiques de la coagulation basée sur la visco-élastométrie (ROTEM® et TEG®). Elles semblent fiables pour évaluer le TP, la fibrinogénémie et la numération plaquettaire (2) tout en permettant d'obtenir ces paramètres en moins de 30 minutes. Cependant, les analyses de laboratoire restent le gold standard et la mise d'un nouveau dispositif impliquerait un coût et un temps de déploiement. De plus le traitement de la biologie par le laboratoire permet d'obtenir dans le même temps les autres paramètres secondairement important à la prise en charge du choc hémorragique (Calcémie, pH sanguin...).

Nous proposons donc dans ce contexte un protocole visant à optimiser les performances des moyens existants sur le CHU de Nantes Hotel-Dieu où sont pris en charge au bloc opératoire des urgences des patients notamment en choc hémorragique, polytraumatisés et

traumatisés crâniens. Auparavant, le délai de rendu des résultats biologiques urgents était estimé à environ 1h30 sur des observations faites ponctuellement avec de grandes variabilités. Aucune étude n'a été faite sur le délai effectif de prise en compte par le Médecin Anesthésiste-Réanimateur (MAR) de ces données. A l'hôpital Nord-Laennec, un travail similaire avait déjà été effectué, le protocole FAST (annexe 1). Il permettait d'obtenir des résultats en 22 minutes en moyenne. L'objectif de notre étude est donc la conception et l'évaluation d'un protocole d'optimisation des traitements des bilans biologiques d'hémostase des patients pris en charge au bloc opératoire des urgences de l'Hôtel-Dieu et pouvant bénéficier d'une transfusion massive. Notre objectif est d'obtenir les paramètres biologiques d'hémostase en moins de 30 minutes avec une variabilité la plus faible possible. Secondairement, nous chercherons à optimiser les délais des résultats des paramètres annexes à l'hémostase (numération plaquettaire, bilan gazeux artériel, Calcémie). Nous décrirons les pratiques transfusionnelles actuelles et nous évaluerons aussi l'impact du protocole sur la consommation de produits sanguins labiles (PSL) ainsi que les issues cliniques.

Cette étude constitue la première étape de la mise en place d'un protocole global de gestion des situations de transfusion massive au bloc opératoire des urgences sous la forme d'un algorithme transfusionnel guidé par la biologie et dont l'instauration est recommandée par les RFE-2014. « Il est recommandé qu'une procédure locale de gestion de l'hémorragie massive soit élaborée dans chaque structure médico-chirurgicale avec une approche multidisciplinaire (GRADE1+) ». Une seconde étape sera donc de proposer l'évaluation d'un protocole de transfusion reposant sur des packs transfusionnels dont l'administration sera guidée notamment par nos paramètres biologiques. (Annexe 2). Enfin, le circuit de biologie optimisé pourrait être étendu dans les autres unités de chirurgie à haut risque hémorragique nécessitant une surveillance rapprochée de l'hémostase, notamment la chirurgie obstétricale (9).

MATERIEL ET METHODE

Notre étude monocentrique, observationnelle, prospective d'évaluation de soins courant devait mettre en place un circuit dédié pour le traitement urgent des bilans biologiques d'hémostase sur le CHU de Nantes Hotel-Dieu. Elle devait en évaluer son efficacité ainsi que son impact éventuel sur la consommation de produits sanguins labiles.

Deux périodes ont été définies (figure 1) :

- La phase « AVANT », utilisait la procédure initiale. Elle consistait en l'utilisation de poches pré-remplies contenant les tubes et les bons du laboratoire de biologie sur lesquels était cochée une case « urgent ». Ce bilan initial comprenait l'hémostase (TP, TCA, Fg), le ionogramme complet avec calcémie, la numération formule sanguine, le bilan hépatique, la lipasémie, les CPK, la troponinémie et le bilan gazeux artériel. En théorie, ce bon devait être acheminé en personne par un membre du bloc opératoire. Il était ensuite réceptionné au centre de recueil et de traitement des échantillons (CRTE) du laboratoire. Lors de son traitement, la mention « urgent » le faisait passer devant les autres bilans reçus. Les prélèvements étaient ensuite acheminés aux différents laboratoires par les coursiers internes. Pour la partie hémostase, une centrifugation à 2200G était réalisée pendant 15 minutes puis l'échantillon était traité dans un automate de soins courant (impliquant un délai si une autre analyse était déjà en cours). Le résultat devait être ensuite validé par le biologiste responsable après validation technique. Les résultats étaient ensuite communiqués par téléphone en cas d'anomalie.

- La phase « APRES », utilisait un nouveau set de poches pour le laboratoire comprenant le bilan minimal nécessaire au support de la transfusion : TP, Fg, bilan gazeux artériel avec hémoglobininémie, calcémie mesurée sur le même tube et la numération formule sanguine. Un nouveau bon pré rempli et non éditable était utilisé. Il identifiait clairement le circuit du protocole. Le cheminement des prélèvements était re-formalisé: un personnel du bloc opératoire était systématiquement détaché pour acheminer le prélèvement. Puis, dès réception au CRTE, la partie hémostase est immédiatement traitée et amenée en main propre au laboratoire correspondant. Les autres prélèvements étaient acheminés aux autres laboratoires parallèlement. Au laboratoire d'hémostase, nous avons dédié une centrifugeuse haute vitesse (4500G) conditionnant le prélèvement en 2 minutes (10). Le prélèvement était ensuite traité sur un automate dédié. Au laboratoire de cytologie, la numération plaquettaire était réalisée manuellement dès réception avec un protocole de comptage réduisant le nombre de champs

microscopiques nécessaire à la validation. Les résultats provisoires de gazométrie, calcémie et hémoglobininémie artérielle étaient transmis au coursier du bloc qui les redescendait au MAR au format ticket thermo imprimé. Les résultats d'hémostase et de cytologie étaient systématiquement communiqués dès validations technique au MAR par téléphone.

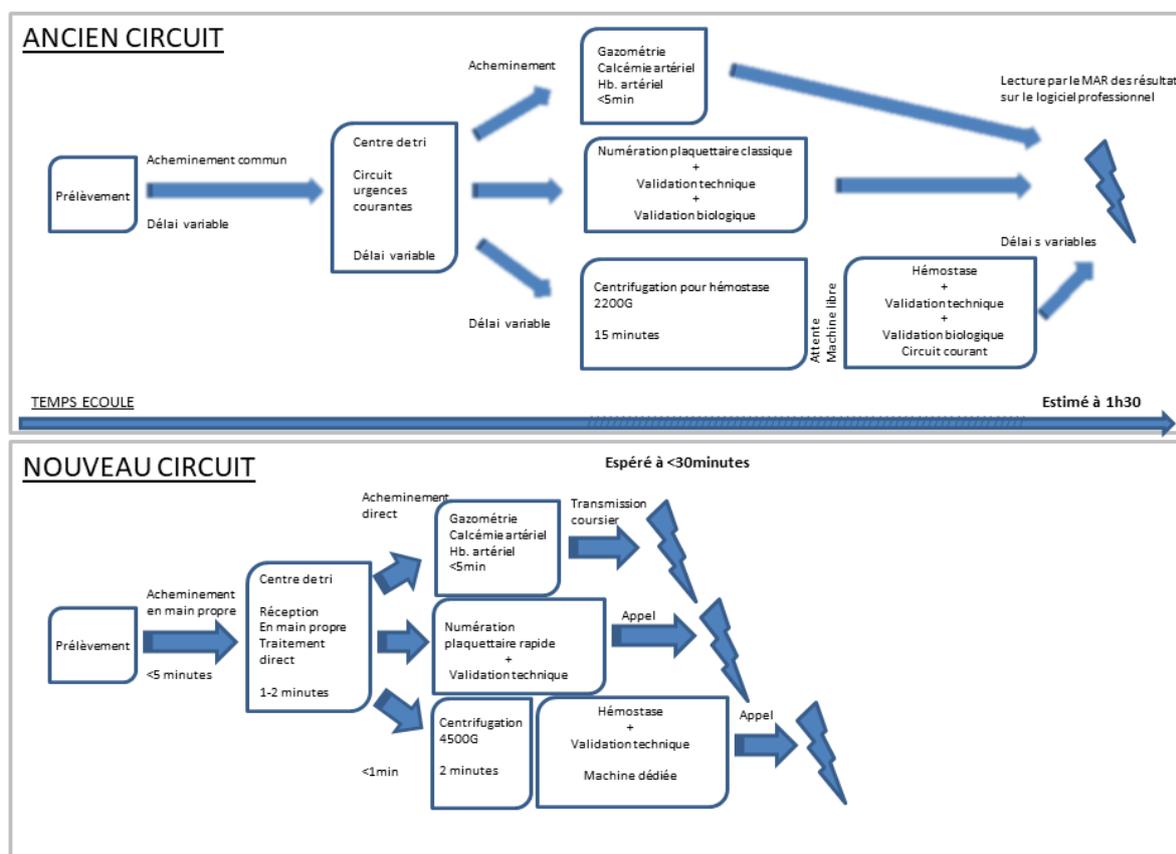


Figure 1 : Schéma synthétique des étapes composant les circuits avant (en haut) et après (en bas) en fonction d'une échelle de temps tronquée

Les deux phases devaient durer sur une période de 6 mois au bloc opératoire des urgences du CHU de Nantes Hôtel-Dieu.

La population de notre étude était constituée des patients admis au bloc opératoire des urgences du CHU de Nantes. Ils devaient être pris en charge pour un polytraumatisme, un traumatisme crânien ou un choc hémorragique. Notre critère d'évaluation principale était le temps écoulé en minutes entre le prélèvement sanguin et l'obtention par le MAR des résultats du TP et Fg. Nous avons prévu d'horodater les étapes clef du traitement des prélèvements : l'arrivée au bloc opératoire, l'heure de prélèvement, l'heure d'envoi de l'échantillon, l'heure de traitement au CRTE, l'heure de transfert au laboratoire d'hémostase, l'heure de réception

au laboratoire d'hémostase, l'heure de début de traitement de l'échantillon (centrifugation), l'heure de fin de traitement de l'échantillon (sur l'automate), l'heure de validation biologique du Fg et TP, l'heure d'appel du médecin (durant la phase « après »).

Les critères d'évaluation secondaires étaient repartis entre les critères cliniques concernant les patients et les éléments concernant leur prise en charge notamment transfusionnelle.

- Les critères cliniques sont :

- **Les données démographiques** :

- Date d'admission
- Motif d'admission au bloc opératoire (polytraumatisé, choc hémorragique, traumatisé crânien, autre)
- Age, sexe, poids, taille

- **Les paramètres cliniques de gravité** :

- Le score de gravité ABC établi à priori de la prise en charge au bloc opératoire (11), (annexe 3). Dans l'étude de Cotton & Al. (11), un score ABC supérieur ou égal à 2 est prédictif de transfusion massive. Il a été élaboré dans le but de prédire le risque de transfusion massive dans les 24 premières heures avec une sensibilité comprise entre 76% - 90% (les résultats étaient ceux de plusieurs centres non poolés), une spécificité de 67 - 87% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97%. La valeur prédictive positive (VPP) du score était plus faible, calculée à 55%. Enfin l'étude révélait que 79% des patients bénéficiant d'une transfusion massive la recevait dans les 6 premières heures de prise en charge soit à la prise en charge initiale. La courbe ROC pour la transfusion massive des 6 premières heures était superposable, la VPN était conservée à 98% mais la VPP était effondrée à 38%. Eu égard de ces performances, ce score semble donc adapté au triage initial des patients arrivant au bloc opératoire des urgences. Le score ABC comprend ; à la prise en charge par le SAMU : la survenue d'une pression artérielle systolique <90mmHg, une fréquence cardiaque >120bpm, la présence d'un traumatisme pénétrant, une échographie FAST abdominale positive.
- D'autres critères prédictifs de transfusion étaient relevés en pré admission correspondant aux critères d'un futur protocole de transfusion massive institutionnel (critères de transfusions, annexe 2) : transfusion débutée par le SAMU, instabilité hémodynamique persistante, nécessité d'un geste d'hémostase d'emblée.

- Les données d'issues de la prise en charge : durées de séjour en réanimation, survenue de décès ou bloc opératoire ou réanimation, survenue d'une reprise au bloc opératoire dans les 48h suivant la première intervention.

- Les critères de prise en charge sont:

- **Les produits sanguins administrés (unités et volumes):**

- Culots globulaires
- Plasma frais congelé
- Culots plaquettaires
- Transfusion autologue peropératoire via cell-saver (mL) si applicable

- **Les médicaments de l'hémostase administrés (grammes):**

- Fibrinogène
- Chlorure de Calcium
- Acide Tranexamique/Exacyl®

- **Les éléments de prise en charge hémodynamique :**

- Solutés de remplissage administrés (mL)
- Noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
- Diurèse (mL)
- Quantité de saignement (mL)

Nous avons définis pour les patients admis au bloc opératoire des urgences deux niveaux de gravité rétrospectifs:

- Ceux de faible gravité : Score ABC <2 , pas d'autre critère de transfusion à priori.

- Ceux de forte gravité : transfusion d'au moins un culot globulaire conjointement à l'administration de noradrénaline à une posologie supérieur à $0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Enfin nous avons défini un sous-groupe de patient définis comme requérant l'emploi d'au moins un pack transfusionnel comme défini dans l'annexe 2 : le futur protocole transfusionnel basé sur des packs de PSL: patients présentant un score ABC supérieur ou égal à 2 ou présentant une instabilité hémodynamique, un saignement actif requérant une prise en

charge rapide ou ayant déjà bénéficié d'une transfusion lors de la prise en charge par le SAMU.

Les données concernant l'identification du patient et les délais étaient recueillies via des formulaires remplis manuscritement au bloc opératoire des urgences et au laboratoire de biologie.

Les données démographiques et d'issues de la prise en charge étaient recueillies via la base de données du logiciel de soins Clinicom. Les données relatives à l'évaluation pré hospitalière (ABC, mention d'indication à un geste d'hémostase en urgence, instabilité hémodynamique, transfusion pré opératoire) étaient recueillies via le dossier établi par le SAMU (numérique et papier). Celles concernant l'administration au bloc opératoire de PSL, des médicaments de l'hémostase, et de l'hémodynamique étaient recueillies via la base de données du logiciel d'anesthésie PEGASE. Enfin, les données relatives à la consommation de produits sanguins labiles sur les 24 premières heures étaient recueillies via la base de données de l'Etablissement Français du Sang (EFS). Les données du centre de transfusion étaient ensuite croisées avec la base de donnée du logiciel de programmation d'activité de bloc opératoire Qplanner afin d'identifier les patients ayant été pris en charge spécifiquement au bloc opératoire des urgences et définir la date de cette prise en charge.

Les patient inclus devaient être âgés de plus de 18 ans et opérés au bloc opératoire des urgences dans un contexte de polytraumatisme, traumatisme crânien ou choc hémorragique. Le protocole a été soumis au Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) de la SFAR. Un document d'information était remis au patient ou à défaut à la famille et une copie était jointe au dossier. Les données ont été anonymisées après inclusion.

Les données quantitatives ont été comparées avec un test de Student ou Mann-Whitney selon leurs conditions d'application, les données qualitatives ont été comparées avec un test de KHI2 ou Fisher selon leurs conditions d'application. Pour l'analyse statistique le logiciel R v3.4.1 et une suite de scripts développés pour ce travail ont été utilisés.

RESULTATS:

DEMOGRAPHIE

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2017, 238 patients ont été inclus dans notre étude, 67 durant la phase avant (terminée le 31 août 2016) et 171 dans la phase après (débutée le 1^{er} septembre 2016). Les caractéristiques d'admission des patients de notre échantillon sont résumées au tableau 1.

	Phase avant	Phase après
	N=67	N=171
Démographie		
Age (années)	42,21 ± 20,09	45,09 ± 20,14
Poids (kilogrammes)	74,9 ± 17,10	71,92 ± 18,70
Taille (mètres)	172,68 ± 7,27	168,95 ± 15,83
Sexe Masculin	52 (77.6%)	140 (81.2%)
Etiologie		
Polytraumatisé	40 (59,70%)	97 (56,72%)
Choc hémorragique	8 (11,94 %)	36 (21,05%)
Traumatisé crânien	17 (25,37%)	30 (17,54%)
Brulé	1 (1,49%)	8 (4,68%)
Critères prédictifs de transfusion :		
Indication à transfuser en urgence à priori = ABC positif ou un critère annexe	18 (26,87%)	56 (32,75%)
Score ABC	0,58± 0,87	0,58 ± 0,87
PAS<90 initial	19 (28,35%)	43 (25,15%)
FC>120 initial	17 (25,37%)	35 (20,47%)
Plaie pénétrante	1 (1,49 %)	5 (2,92%)
Fast abdo positif	2 (2,99%)	17 (9,94%)
Score ABC>=2	13 (19,4%)	39 (22,8%)
Critères de transfusion annexes	16 (23,88%)	43 (25,15%)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients admis lors de leur admission au bloc opératoire des urgences durant la phase avant et après. Les résultats s'entendent en moyennes ± écart type et valeur absolue (pourcentage%).

Nos 2 échantillons étaient homogènes en termes de caractéristiques démographiques et étiologiques. La population était majoritairement masculine (80% en moyenne) et jeune (44 ans en moyenne). Le critère d'inclusion retenu était majoritairement le polytraumatisme (57.5%). On notait l'inclusion d'un patient brûlé durant la phase avant et de 8 patients durant la phase après.

En pré admission, les patients présents dans la phase avant et après présentaient en minorité des critères forts de transfusions (soit un score ABC supérieur ou égal à 2 ou un critère de transfusion annexe). On en comptait 18 (26,8%) durant la phase avant et 56 (32,75%) après.

Parmi ces patients à haut risque de transfusion, on relevait que le score ABC était probablement bien sensibilisé par l'ajout des deux autres critères. A lui seul, le score ABC n'identifiait comme à risque de transfusion que 13 (19,4%) patients avant et 39 (22,8%) après. L'association du score ABC et des critères annexes détectait 40% de patients supplémentaires comme indiqué dans la littérature (12).

DELAIS D'OBTENTION DES RESULTATS DE BIOLOGIE

Les délais avant et après mise en place de notre protocole de traitement des échantillons spécifiques à l'urgence transfusionnelle (BIOCHOC) sont figurés dans le tableau 2 et figure 2.

	N	Phase avant	Phase après	p
Délai prélèvement - résultats pris en compte (avant) ou téléphoné (après)	avant = 41 après = 78	69,37 ± 19,67	21,80 ± 9,38	<0,0001
Délai entre prélèvement et réception au laboratoire	avant = 41 après = 63	15,27 ± 14,84	9,84 ± 8,76	0,039
Délai de traitement laboratoire (réception-validation)	avant = 41 après = 46	35,27 ± 17,1	9,22 ± 9,50	<0,0001

Tableau 2: Comparaison des délais mesurés dans le traitement des bilans biologiques d'hémostase. Sont notés les effectifs disponibles pour réaliser les calculs (non NAs). Les résultats s'entendent en moyenne (minutes) ± écart type (minutes).

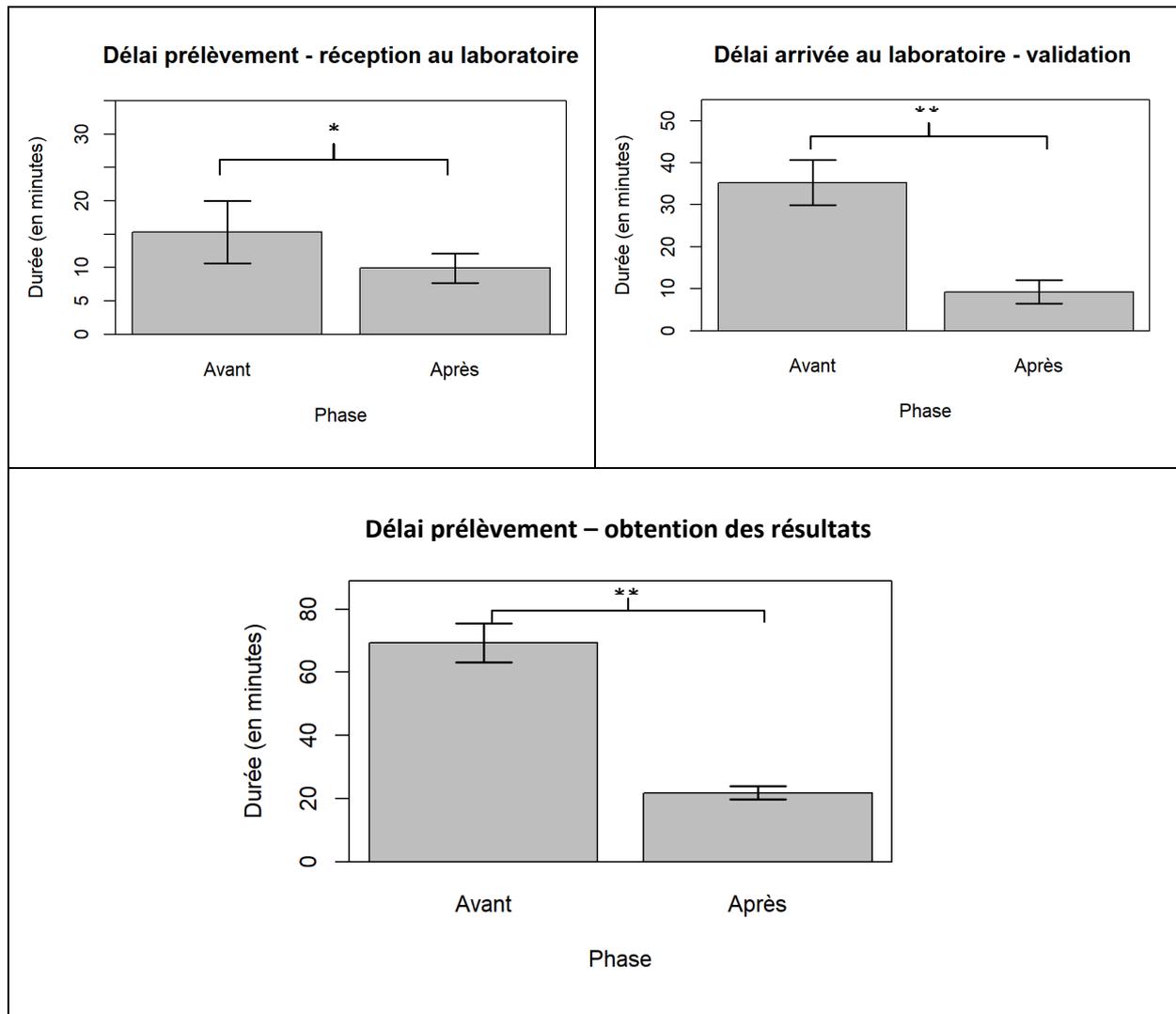


Figure 2 : Délais mesurés moyens et écarts types des différentes étapes du traitement des bilans biologiques au laboratoire d'hémostase (* $p < 0.05$; ** $p < 0.0001$).

La mise en place du protocole BIOCHOC a permis une amélioration significative du temps entre le prélèvement du bilan biologique et la prise en compte du résultat par le médecin divisant par 3 en moyenne ce résultat passant de 69 minutes avant contre 22 minutes après ($p < 0.0001$). Il semblait aussi améliorer la fiabilité de ce délai en divisant par 2 l'écart type de ce délai (20 minutes contre 9 minutes). Une amélioration significative était apportée à toutes les étapes intermédiaires mesurées : acheminement au laboratoire ($p = 0,039$), et traitement au laboratoire ($p < 0.0001$). Le gain de temps le plus important semble avoir été dans le traitement de l'échantillon par le laboratoire. Il était réduit d'un facteur supérieur à 3 (de 35 minutes à 9 minutes). On notait un nombre important de données manquantes, 26 formulaires (38,8%) durant la phase avant et 125 (73,1%) durant la phase après.

ETAT DES LIEUX ET EVOLUTION AVANT APRES DES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES AU BLOC OPERATOIRE

Nous avons secondairement cherché à déterminer si la mise en place de notre protocole influait sur les pratiques transfusionnelles et stratégies de support hémodynamique (Tableau 3). Les données étaient extraites du logiciel PEGASE d'anesthésie et ne concernent que la période peropératoire. Nous n'avons pas relevé de données manquantes concernant les données ci-après. Les données relatives à la quantification des pertes urinaires et sanguines n'ont en revanche pas été exploitées du fait d'une proportion (>80%) trop importante de données manquantes.

	Phase avant (n=67)	Phase après (n=171)	P
Transfusion de PSL			
Au moins un CGR transfusé	27 (40,30)	61 (35,67)	0,61
Nombre de CGR transfusés	2,51 ± 4,27	2,27 ± 4,78	0,71
Nombre de PFC transfusé	2,07 ± 3,69	1,92 ± 4,11	0,77
Nombre culots plaquettaires transfusés	0.39 ± 0.84	0.34 ± 0.88	0,68
Produits et techniques associés à la transfusion			
Recours à l'Exacyl®	27 (40,30)	61 (35,67)	0,6
Recours au chlorure de calcium	33 (49,25)	53 (30,99)	0,01
Recours au fibrinogène	18 (26,87)	34 (19,88)	0,33
Recours à la transfusion autologue (Cell saver)	8 (11,94)	10 (5,85)	0,18
Produits et techniques associés à l'hémodynamique hors PSL			
Recours à la noradrénaline	37 (55,22)	89 (52,05)	0,78
Volume cristalloïdes (mL)	1926,87± 1171,16	1629,82± 1281,02	0,09
Volume colloïdes (mL)	590,91± 784,02	453,99± 666,22	0,21

Tableau 3 : Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique d'hémostase des pratiques transfusionnelles et associées à la transfusion et au support hémodynamique. Les résultats s'entendent en moyennes ± écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage %) pour les données semi quantitatives.

La mise en place de notre protocole permettant l'obtention rapide du bilan nécessaire au suivi biologique de la transfusion n'a pas semblé avoir eu d'impact sur les pratiques transfusionnelles. On ne retrouvait pas de différence concernant la mise en route de la transfusion : 27 (40,3%) patients ont reçu au moins un culot globulaire durant la phase avant contre 61 (35,67%), $p=0,61$ durant la phase après. De même le nombre de culots sanguins ($p=0,71$), de PFC ($p=0,77$) ou de culots plaquettes ($p=0,68$) ne semblait pas différer entre les deux phases (Figure 3).

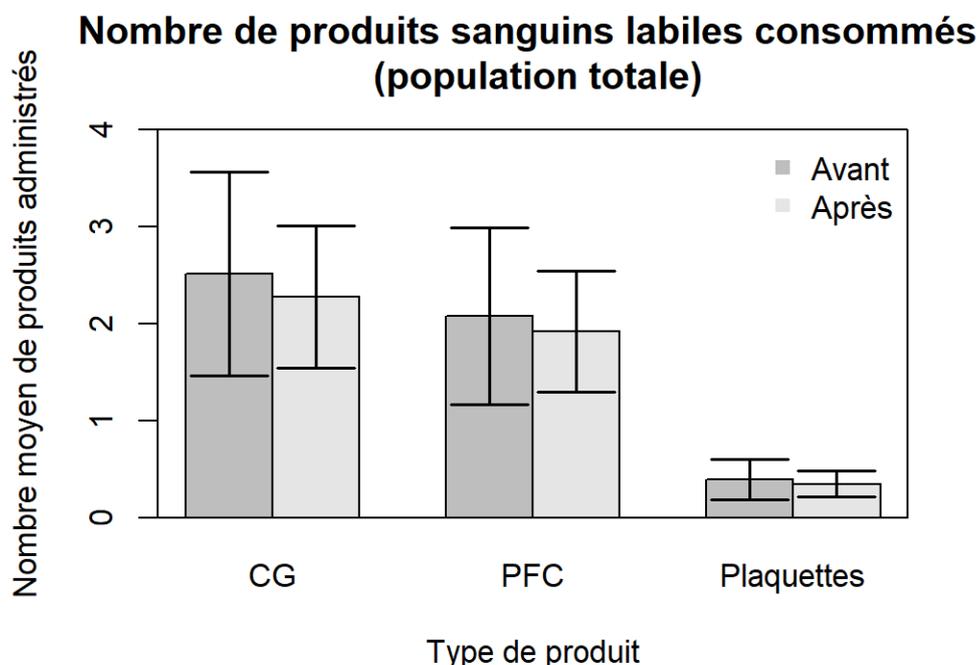


Figure 3 : Nombre moyen de produits sanguins labiles consommés sur l'ensemble des 2 échantillons avant/après et écarts-types associés.

Dans une analyse en sous-groupe concernant les patients ayant reçu au moins un culot globulaire, (Figure 4, Annexe 4) on ne retrouvait pas non plus de différence dans les quantités administrées de culots globulaires ($6,15 \pm 4,73$ contre $6,14 \pm 6,19$ $p=0,81$), dans les quantités de PFC ($5,07 \pm 4,28$ contre $5,23 \pm 5,39$, $p=0,95$) ou dans les quantités de culots plaquettaires ($0,89 \pm 1,12$ contre $0,85 \pm 1,26$ $p=0,75$).

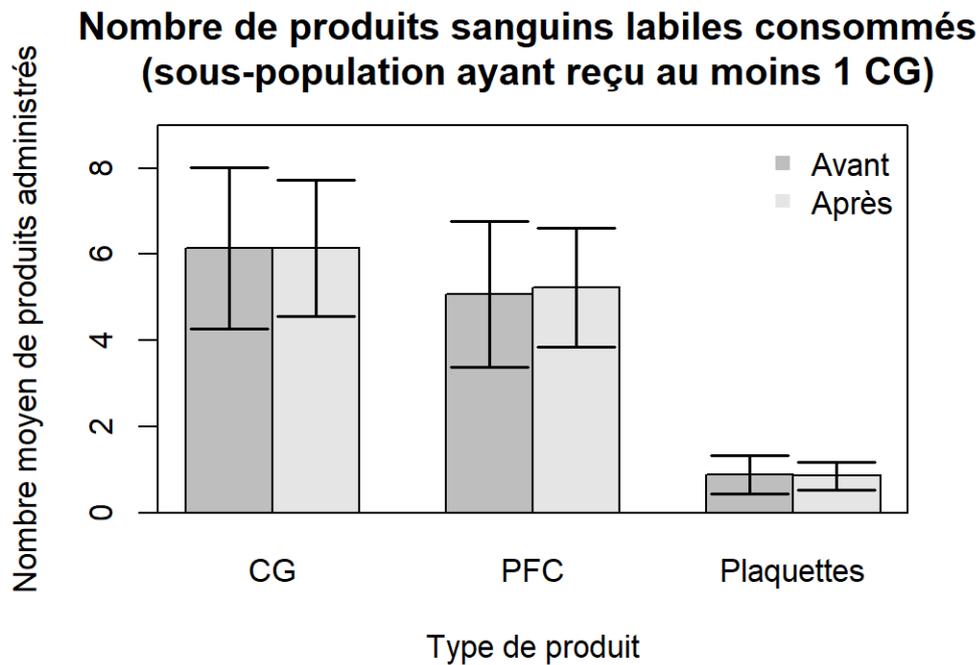


Figure 4 : Nombre moyen de produits sanguins labiles consommés pour la sous population de patient ayant reçu au moins 1CG, avant/après et écarts-types associés.

Concernant l'administration de médicaments associés à la transfusion, on ne retrouvait pas de différence dans notre échantillon pour l'Acide Tranexamique (Exacyl®) ($p=0,6$), le fibrinogène ($p=0,33$) ou dans le recours aux techniques de transfusion autologue (CellSaver) ($p=0,18$). En revanche, on retrouvait une baisse significative dans l'administration de chlorure de calcium : 33 patients (49,25%) durant la phase avant contre 53 (30,99%) durant la phase après ($p=0,01$). Les quantités moyennes administrées ne diffèrent cependant pas dans les 2 groupes ($1,34\text{gr.} \pm 1,88$ contre $0,94\text{gr.} \pm 1,52$, $p=0,14$) ni dans le sous-groupe des patients ayant reçu au moins une dose de chlorure de calcium ($2,8\text{gr.} \pm 1,82$ contre $1,52\text{gr.} \pm 1,52$, $p=0,35$).

Pour le devenir des patients (tableau 4), on ne retrouvait pas de différence significative. La mortalité était de 20,89% durant la phase avant et 25,14% durant la phase après, $p=0,6$. Plus de 8 patients sur 10 étaient admis en réanimation après la prise en charge initiale au bloc opératoire ($p=0,36$), ce qui semble en accord avec la typologie de malades graves pris en charge au bloc opératoire des urgences. Les durées de séjours en réanimation et en hospitalisation ne différaient pas non plus ($p=0,78$ et $p=0,93$).

	Phase avant (n=67)	Phase après (n=171)	p
Durée d'hospitalisation (jours)	20,56 ± 30,24	20,89 ± 23,34	0,93
Admission en réanimation	57(86,1%)	164(95,9%)	0,36
Durée de séjour en réanimation (jours)	9,06 ± 10,56	9,54 ± 14,99	0,78
Décès lors de la prise en charge globale	14 (20,89%)	43 (25,14%)	0,6

Tableau 4 : Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique du devenir des patients suivis. Les résultats s'entendent en moyennes ± écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage %) pour les données semi quantitatives.

Deux analyses en sous-groupes ont été réalisées selon la gravité clinique des patients (annexe 5 et 6). Nous avons défini un groupe à faible risque de transfusion (Score ABC<2 et absence de critères de transfusion associé, Annexe 5) ainsi qu'un groupe de patients dits « graves » présentant à la fois une score ABC>2 et l'administration durant la prise en charge d'une dose de noradrénaline supérieur strictement à 0.3µg/kg/min (Annexe 6).

Pour les patients à faible risque de transfusion (Annexe 5), on dénombrait un effectif de 49 patients dans la phase avant (73,1% du total) et 115 patients durant la phase après (67% du total). On retrouvait une différence significative dans la fréquence d'administration dose de Chlorure de calcium (p=0,04). Les pratiques transfusionnelles, l'administration de médicaments de supports de la transfusion ou les pratiques de support hémodynamique hors transfusion ne semblaient pas différer avec la mise en place de la biologie rapide.

La sous population de patients dits « graves » (annexe 6) comptait 19 patients durant la phase avant (28,35% du total) et 30 patients durant la phase après (17% du total). On ne retrouvait pas de différence significative concernant l'ensemble des critères étudiés.

Un protocole de transfusion massive (annexe 2) a été mis en place à l'issue de notre étude, il indique la commande et l'administration de pack transfusionnels comprenant 4 culots globulaires, 3 plasma frais congelés et 1 culot plaquettaire. L'analyse du sous-groupe des patients de notre échantillon répondant aux critères d'administration de pack transfusionnel

figure en annexe 7. Celui-ci comptait 18 patients (26,87%) durant la phase avant et 56 patients (32,75%) durant la phase après. Nous ne retrouvons pas de différence entre les deux phases concernant les stratégies de prise en charge transfusionnelles, hémodynamique ou le devenir des patients. Eu égard des précautions d'interprétation liées aux faibles effectifs de ce sous-groupe, notre circuit de biologie rapide ne semble donc pas influencer sur la prise en charge transfusionnelle des patients qui bénéficieraient de packs transfusionnels (le protocole de transfusion n'était alors pas activé au sein de la structure). Nous avons donc réalisé une description poolée avant/après de ce sous-groupe pour l'étude ultérieure de l'impact des packs transfusionnels (Tableau 5).

	moyenne \pm écart-type ou fréquence (%)
Effectifs	n=74
Démographie	
Age (années)	45,8 \pm 19,9
Poids(Kg)	71,8 \pm 16,5
Taille(Cm)	171,5 \pm 11,5
Sexe masculin	50 (67,5%)
Etiologie	
Polytraumatisé	39 (52,7%)
Choc hémorragique	24 (32,4%)
Traumatisé crânien	8 (10,8%)
Brulé	3 (4,1 %)
Transfusion et hémodynamique	
Au moins un CGR transfusé	51 (68,9 %)
Nombre de CGR transfusés	4,8 \pm 6,5
Nombre de PFC transfusés	4,1 \pm 5,6
Nombre de culots plaquettaires transfusés	0,7 \pm 1,2
Ratio moyen de PFC pour 4CG	3,6 \pm 3,3
Ratio moyen de culots plaquettaires pour 4CG	0,5 \pm 0,5
Recours à l'Exacyl®	36 (48,6 %)
Quantité moyenne Exacyl® administrée (gr)	0,9 \pm 1,5
Recours au chlorure de calcium	42 (56,8 %)
Quantité moyenne de CaCl (gr)	1,7 \pm 1,9
Recours au fibrinogène	31 (41,9%)
Quantité moyenne de Fibrinogène (gr)	1,6875 \pm 2,4
Recours à la noradrénaline	56 (75,7%)
Volume de cristalloïdes (mL) administrés	1787,2 \pm 1360,2
Volume de colloïdes (mL) administrés	800 \pm 844,4
Devenir	
Durées d'hospitalisation	22,7 \pm 24,2
Admission en réanimation	67 (90,5%)
Durée de séjour en réanimation	13,6 \pm 18,4
Décès	26 (35,1 %)

Tableau 5 Description du sous-groupe poolé avant/après des patients présentant les critères de recours aux packs transfusionnels. Les résultats s'entendent en moyennes \pm écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage %) pour les données semi quantitatives.

Soixante-quatorze patients présentaient rétrospectivement une indication à l'utilisation de packs transfusionnels. Les données démographiques, motifs d'admission et le devenir des patients ne semblent pas différer de manière importante de l'échantillon global.

On notait que seuls 51 patient (68,9%) avaient bénéficié d'une transfusion d'au moins un culot globulaire faisant poser la question de la valeur prédictive positive des critères choisis pour l'indication des packs transfusionnels (Annexe 2). Chez les patients transfusés, nous avons calculé pour chaque patient le ratio de PFC ou culots plaquettaires rapporté à 4 culots globulaires administrés. Nous retrouvons un ratio de 4CG pour $3,6 \pm 3,3$ PFC et 4CG pour $0,5 \pm 0,5$ culots plaquettaires. Les écarts types de ces ratios étaient importants et pouvaient témoigner d'une inhomogénéité des pratiques. Nous pouvons aussi poser la question d'une possible sous administration de culots plaquettaires par rapport au ratio 4/3/1 proposé en annexe 2. De même le taux de recours à l'Exacyl® (48,6%), Chlorure de Calcium (56,8%) et Fibrinogène (41,9%), semblait être discordant par rapport au taux de patients transfusés (68,9%) alors que le futur protocole de transfusion indique une administration systématique.

Enfin, nous avons réalisé un recueil en vue d'une analyse descriptive des données issues du centre de transfusion sanguine croisées avec celle portant sur l'activité du bloc opératoire (Qplanner). Ce recueil porte sur les transfusions réalisées dans les 24 premières heures suivant l'admission au bloc opératoire des urgences du CHU de Nantes pour l'ensemble des patients admis sur la période de notre étude (tableau 6) et sur le sous-groupe constitué par notre échantillon de départ (tableau 7). Nous figurons l'activité mensualisées de transfusion (figure 5) sur les deux périodes étudiées pour l'ensemble des patients admis. Les données numériques figurent en annexe 8.

	Phase avant (8 mois)	Phase après (10 mois)
Nombre d'interventions	3808	4800
Nombre de PSL commandés	6801	8276
Nombre de PSL détruits	150 (2,2%)	196 (2,4%)
Nombre de patients transfusés	811(21%)	941 (19%)
Moyenne de PSL/Patient transfusé	8,35	8,79

Tableau 6 : Consommation de produits sanguins labiles au bloc opératoire des urgences et dans les 24 premières heures suivant l'admission de tous les patients admis durant la durée de l'étude.

	Phase avant (8 mois)	Phase après (10 mois)
Nombre d'interventions	67	171
Nombre de PSL commandés	352	1285
Nombre de PSL détruits	11 (3%)	50(3,9%)
Nombre de patients transfusés	32 (48%)	88 (51%)
Moyenne de PSL/Patient transfusé	11	14,6

Tableau 7: Consommation de produits sanguins labiles au bloc opératoire des urgences et dans les 24 premières heures suivant l'admission des patients de notre échantillon.

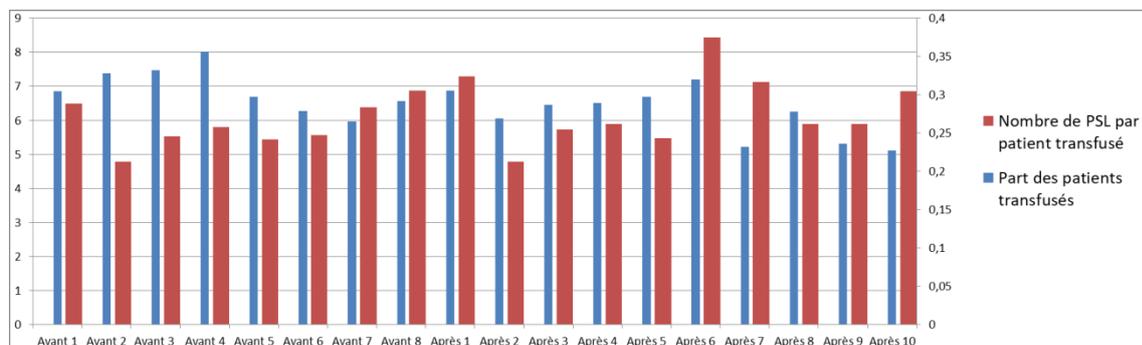


Figure 5 : Evolution mensuelle du pourcentage de patients transfusés dans les 24h suivant l'admission au bloc opératoire des urgences (axe de droite) et du nombre de PSL moyen administré par patient transfusé (axe de gauche) durant la phase avant (mois « avant » n°1 à 8 de l'étude) et la phase après (mois « après » n°1 à 10 de l'étude).

Au total 3800 patients ont été admis au bloc opératoire des urgences durant la phase avant et 4800 durant la phase après pour une consommation respective de 6801 et 8276 PSL lors des 24 premières heures de leur séjour au CHU de Nantes. Ces données incluent leur prise en charge au bloc opératoire des urgences mais pas exclusivement : elles incluent les transfusions extra hospitalières ainsi que celles réalisées aux urgences lors de la phase préopératoire. Elles incluent aussi les premières heures de prise en charge dans le service d'aval. Vingt et un pourcent des patients admis au bloc opératoire des urgences durant la phase avant et 19% des patients durant la phase après ont été transfusés durant les 24 premières heures de leur séjour. De façon cohérente, ce taux semble inférieur au taux de

transfusion de notre échantillon peropérateurs (respectivement 40,3% et 35,67%) et sur les 24 premières heures (48% et 51%). De même le nombre de PSL administré par patient transfusé semble supérieur dans notre échantillon : 11 PSL en moyenne chez les patients de notre étude contre 8,35 PSL pour tous ceux étant passés au bloc opératoire durant la phase avant, et 14,6 contre 8,79 durant la phase après. Au total, les patients inclus dans notre étude semblent avoir bien été plus requérant en fréquence et en volume de transfusion que l'ensemble des patients admis au bloc opératoire des urgences, ce qui est cohérent.

Enfin, nous nous sommes intéressés au nombre de PSL détruits (c'est-à-dire commandés puis non transfusés). Sur les 24 premières heures de prise en charge, on retrouve un taux de destruction de PSL chez l'ensemble des patients admis semblant constant compris entre 2,2% et 2,4% selon les phases (non testé). Dans le sous-groupe constitué par notre échantillon on ne retrouve pas d'impact significatif de notre protocole avec 3% contre 3,9% de destruction $p=0,6$.

DISCUSSION

Notre étude a permis de montrer l'efficacité de l'ensemble des mesures mises en place afin d'obtenir un bilan biologique de diagnostic et de suivi de troubles de l'hémostase. Nous avons divisé par 3 le temps entre le prélèvement du bilan et l'obtention des résultats par le clinicien. Avec un délai d'obtention des résultats d'environ 20 minutes, ces paramètres pourraient guider et rationaliser la transfusion. Avec un écart type de délai divisé par deux, à moins de 10 minutes, on peut estimer que la fiabilité a été améliorée. Il semble rester une marge d'amélioration en termes de temps bruts et de fiabilité au vue des résultats du circuit FAST (annexe 1). Cependant, les deux structures dans lesquelles ces protocoles ont été mis en place diffèrent tant par la taille, que par l'organisation et la typologie des prises en charges. Ainsi, on ne peut chercher à obtenir des résultats totalement superposables.

Le rationnel ayant conduit à cette première étude d'optimisation des pratiques transfusionnelles étaient les recommandations formalisées d'experts de 2014 préconisant l'élaboration d'une prise en charge pluri disciplinaire de l'hémorragie massive. Les recommandations de l'European Society of Anesthesiology de 2016 soulignent la nécessité de bilans biologiques précoces et répétés (13). Ils discutent le recours aux paramètres biologiques standards (TP, TCA, Fg, numération plaquettaire) en association ou en alternative avec les techniques de Visco élastométrie (ROTEM®).

Les techniques viscoélastiques (ROTEM® et TEG®) font l'objet d'une littérature et d'un usage croissant (Figure 6).

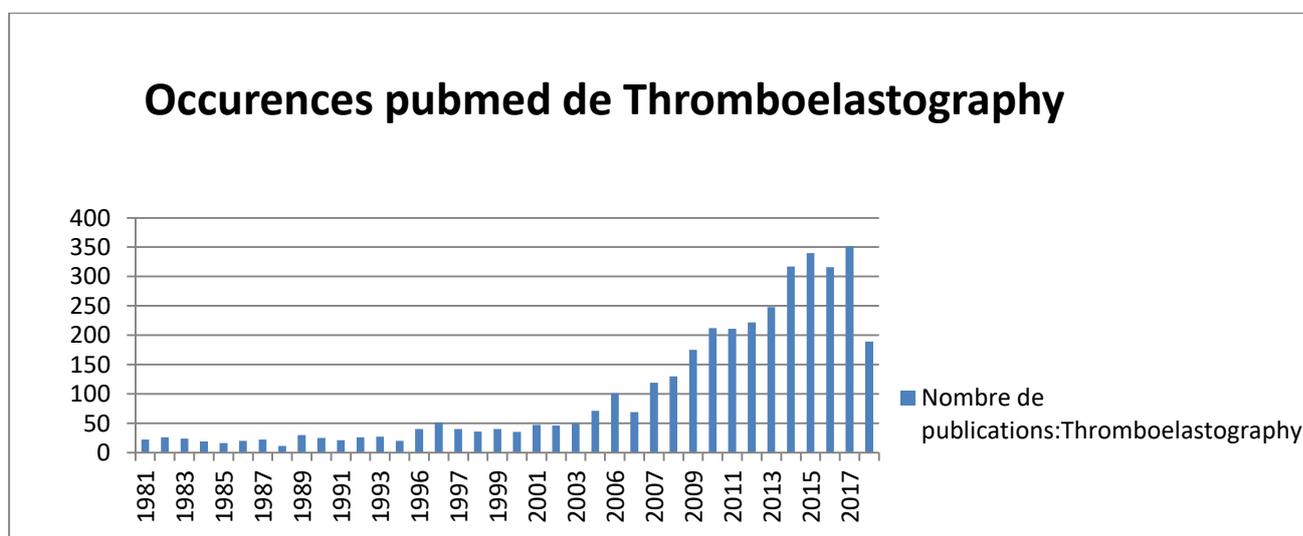


Figure 6 : Nombres de résultats sur ncbi.pubmed.org au mot clef Thrombelastography en fonction du temps (au 6 sept. 2018)

Actuellement, deux dispositifs existent pour réaliser de la thromboélastographie délocalisée (14) : le ROTEM® et TEG®. Ils permettent d'étudier la formation du caillot, sa stabilisation et sa dissolution. Ils mesurent des temps et amplitudes associés à la coagulation et nécessitent donc une formation à leur manipulation et à l'interprétation des résultats. Les résultats obtenus sont corrélés à la biologie standard (2, 15, 16, 17). Ils semblent associés au devenir des patients, notamment au risque de survenue de transfusion massive (15). Un des principaux arguments employé dans la généralisation de l'usage des techniques thromboélastographiques est le temps réduit à l'obtention des résultats. Dans les études comparant les tests standards au ROTEM®, les premiers étaient mesurés entre 78 minutes (18) et 53 minutes (19) et comparés à la vingtaine de minutes que nécessitent l'obtention des résultats par thromboelastometrie. Une organisation dédiée au laboratoire comme celle que nous avons mis en place semble remettre en cause les comparaisons de ces études. De plus, une méta analyse (20) de 2015 portant sur la précision des techniques de thromboelastométrie comparés aux tests standards chez les patients polytraumatisés remet en cause la qualité de ces tests. Cette étude ne permet pas de conclure définitivement du fait de sa faible puissance. En outre, la méta-analyse de Da Luz (21) portant sur l'évaluation de l'utilisation de ces techniques dans la prise en charge transfusionnelle et le devenir des patients polytraumatisés ne parvenait pas à mettre en évidence de supériorité de ces techniques dans la prédiction de transfusions massives et la survie des patients. Enfin, Whiting & al. (22) argumentent un

bénéfice en faveur des techniques nouvelles d'un point de vue médico-économique. Il serait intéressant d'évaluer l'impact de notre circuit sur les coûts.

Nous n'avons pas constaté d'impact significatif du protocole sur les pratiques transfusionnelles et de prise en charge associées sauf en ce qui concerne l'administration de Chlorure de Calcium. Plusieurs explications sont possibles.

Tout d'abord, on relève une faible puissance de notre étude. Seuls 67 patients sur 3808 admis au bloc opératoire des urgences ont été inclus durant les 8 mois (1,7%) de la phase avant soit moins d'un patient tous les 3 jours. Initialement l'étude avait été élaborée en deux périodes de 6 mois avec une inclusion espérée de 1 patient par jour. La phase après retrouve un taux d'inclusion doublé, probablement motivé par la présence du circuit de biologie rapide et une communication accrue : 171 patients en 10 mois sur 4800 passages au bloc opératoire des urgences (3,5%) soit un peu plus d'un patient tous les 2 jours.

De plus la démographie de notre recrutement présente une faible prévalence de patients dits « graves » cliniquement (28% des effectifs avant et 17% après) ou correspondant aux critères de recours aux packs transfusionnels (26,87% avant et 32,75% après). Ce sont pourtant ces patients qui auraient potentiellement bénéficiés le plus d'une optimisation des pratiques transfusionnelles induites par une meilleure disponibilité des résultats de biologie.

Par ailleurs, nous avons été confrontés à plusieurs biais de mesure. Pour les données recueillies prospectivement (évaluation des performances du circuit de biologie) on retrouve un taux de données manquantes compris entre 21% et 50%. Ce taux peut s'expliquer aux situations d'urgences ne permettant pas toujours une saisie optimale des paramètres demandés (heure de prélèvement, de réception de l'appel par le biologiste etc.). Cet élément appelle aussi à la prudence quant à l'interprétation des temps mesurés dans l'absolu. Les éléments d'évaluation pré opératoire (score ABC notamment, qui a été calculé selon les données disponibles) étaient recueillis rétrospectivement tout comme données per opératoires de prise en charge. Ainsi de nombreuses données étaient manquantes et les données disponibles étaient à évaluer avec précaution : le caractère laconique de la quantification de la diurèse ou du saignement per opératoire en sont par exemple des marqueurs.

Concernant l'administration de Chlorure de Calcium, il est un co-facteur essentiel de la cascade de coagulation. De plus, celui-ci est administré conjointement aux culots de globules rouges. En effet, un puissant chélateur du calcium (l'EDTA) est utilisé dans le traitement des culots globulaires et reste présent en faible quantité dans les poches de globules

rouges. L'hypocalcémie (23) et l'hypercalcémie(24) sont retrouvées associées avec une augmentation de la mortalité lors de transfusions massives. Nous constatons durant la phase avant que près de 50% des patients suivis dans notre protocole reçoivent du chlorure de calcium alors que 40% sont effectivement transfusés d'un culot globulaire ou plus. Durant la phase après, avec une calcémie disponible pratiquement immédiatement, on observe une diminution significative de la proportion de patients recevant du calcium (31%), $p=0,01$, passant sous le taux de patients transfusé d'au moins un culot globulaire (35.6%). Une explication pourrait être que le retour précoce de la biologie concernant ce paramètre ait permis une administration non systématique dès qu'une transfusion est suspectée ou initiée mais uniquement en fonction du bilan biologique. Cette interprétation est à tempérer par l'absence de différence significative constaté en terme de quantité de chlorure de calcium administré à partir de la première injection ($p=0,14$).

L'analyse des données du CTS prenant en compte l'ensemble des 24 premières heures de prise en charge transfusionnelle des patients admis au bloc opératoire des urgences n'a pas montré d'impact de notre protocole sur le taux de destruction des PSL. L'absence de protocole formalisé de transfusion appuyé sur le bilan biologique peut en partie l'expliquer. A cela s'ajoute le biais de mesure induit par le fait que les données recueillies n'étaient pas spécifiques à la prise en charge au bloc opératoire mais prennent aussi en compte les transfusions réalisées en pré et post opératoire immédiat où notre protocole n'était pas disponible pour guider la transfusion. Une étude dénombrant le nombre de culots commandés – non-transfusés durant la prise en charge peropératoire permettrait de s'affranchir de ce biais et d'évaluer plus finement l'impact d'un protocole transfusionnel. Cependant nos données montrent une tendance à l'augmentation du taux de destruction de PSL pour les patients ciblés par notre étude par rapport à l'ensemble des patients transfusés au bloc opératoire au bloc opératoire des urgences d'environ 1 point. Dans l'absolu, des taux de destruction allant jusqu'à 3,9% doivent faire réfléchir à leur impact médico économique dans un contexte de pénurie chronique de produits sanguins labiles et doivent poser la question de mise en œuvre de moyens d'optimisation des commandes.

Il était prévu dans un second temps la mise en place d'un protocole de transfusion appuyé sur notre circuit de biologie rapide et une étude fondée sur les questions soulevées dans notre travail. Ce protocole de transfusion disponible en annexe 2, définit des critères cliniques permettant d'identifier les patients nécessitant la commande de pack transfusionnels. Notre sous-groupe poolé présentant des indications à l'utilisation de ces packs (tableau 5) présente un relativement faible taux de transfusion effectif (68,9%, tableau 5). Bien que le

score ABC ait été calculé rétrospectivement selon les données disponibles, et donc que son interprétation est ici soumise à caution, notre étude interroge quant à la question de la faible spécificité du score ABC (annexe 3). Cette observation est cohérente avec la littérature, dans l'étude de Motameni & Al (25) évaluant les qualités du score ABC sur 3421 prise en charges, seul 33% des patients ayant un score ABC positif recevaient plus de 5 poches de concentrés globulaires. Cependant cette même étude confirme son intérêt pour débiter précocement la transfusion (88% patients ayant reçu une transfusion massive au bloc opératoire sur des critères subjectifs avaient un score ABC positif). Les performances des critères décisionnels de notre futur protocole transfusionnel devront être évalués prospectivement lors de sa mise en place.

Enfin, notre protocole s'inscrit dans une démarche globale de prise en charge du patient. Il constitue une étape intermédiaire essentielle à la mise en place d'un protocole formalisé de transfusion massive (annexe 2). Nous avons mis en évidence chez les patients identifiés comme requérant un pack transfusionnel un probable décalage entre les pratiques observées et ce que recommande le protocole de transfusion tant en terme de ratios de produits sanguins transfusés que de l'administration de médicaments de support de l'hémostase (Exacyl®, Fibrinogène et Chlorure de Calcium). Il semble donc exister des marges de progression dans les pratiques transfusionnelles.

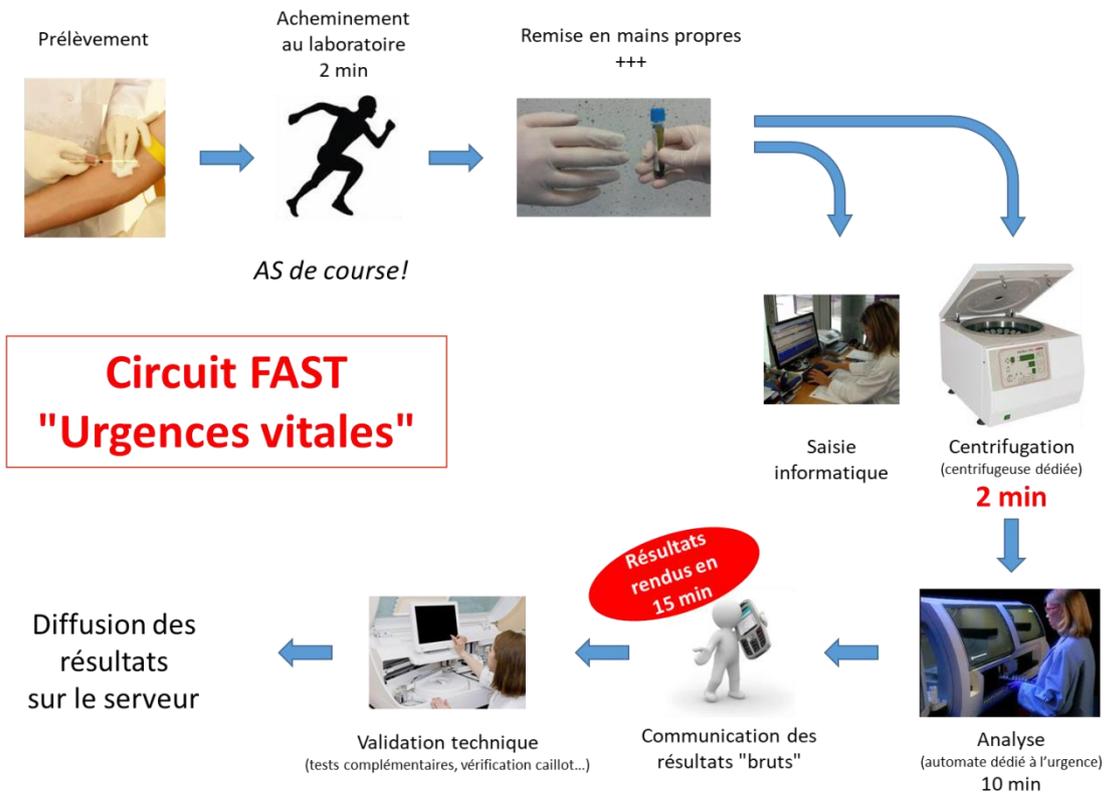
A l'heure de l'écriture de cette thèse, une étude est en cours pour mettre en place et évaluer ce protocole de transfusion. Elle utilisera comme point de référence notre échantillonnage réalisé et notamment notre pool de patients figuré au tableau 5 regroupant les patients présentant une indication de pack transfusionnel. Cette étude permettra d'évaluer l'impact sur le devenir des patients pris en charge lors d'un choc hémorragique d'une transfusion massive appuyée sur un protocole et guidée par notre circuit de biologie rapide dont nous avons démontré les performances.

CONCLUSION

Notre étude a permis la mise en place d'un protocole d'obtention rapide des paramètres biologiques nécessaires au support transfusionnel. Elle a montré l'efficacité et la fiabilité de ce nouveau circuit de traitement des prélèvements. A lui seul, ce protocole n'a pas changé les pratiques transfusionnelles ni permis de mettre en évidence une amélioration du devenir des patients. L'impact médico-économique absolu et comparé à des solutions alternatives (type thromboélastographie délocalisée) reste à évaluer. Cette étude constitue un point de départ à la mise en place d'un protocole transfusionnel formalisé appuyé sur les résultats de biologie. Elle devra évaluer le bénéfice de l'ensemble de ces mesures sur la morbi-mortalité des patients nécessitant une transfusion massive en situation de prise en charge chirurgicale en urgence.

ANNEXES

Annexe 1 : Circuit FAST pour la chirurgie cardio thoracique de l'Hôpital Nord Laennec (avec l'autorisation du Dr Rigal) –circuit et principaux résultats

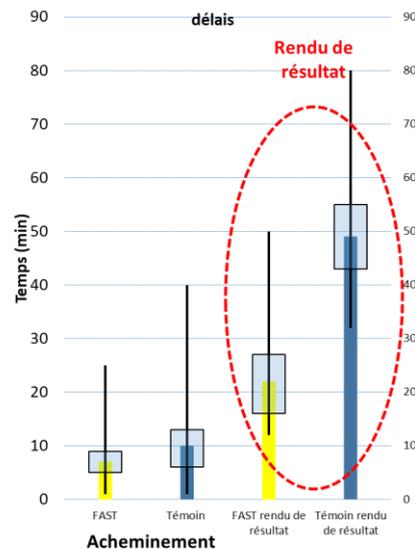


Procédure FAST en pratique?

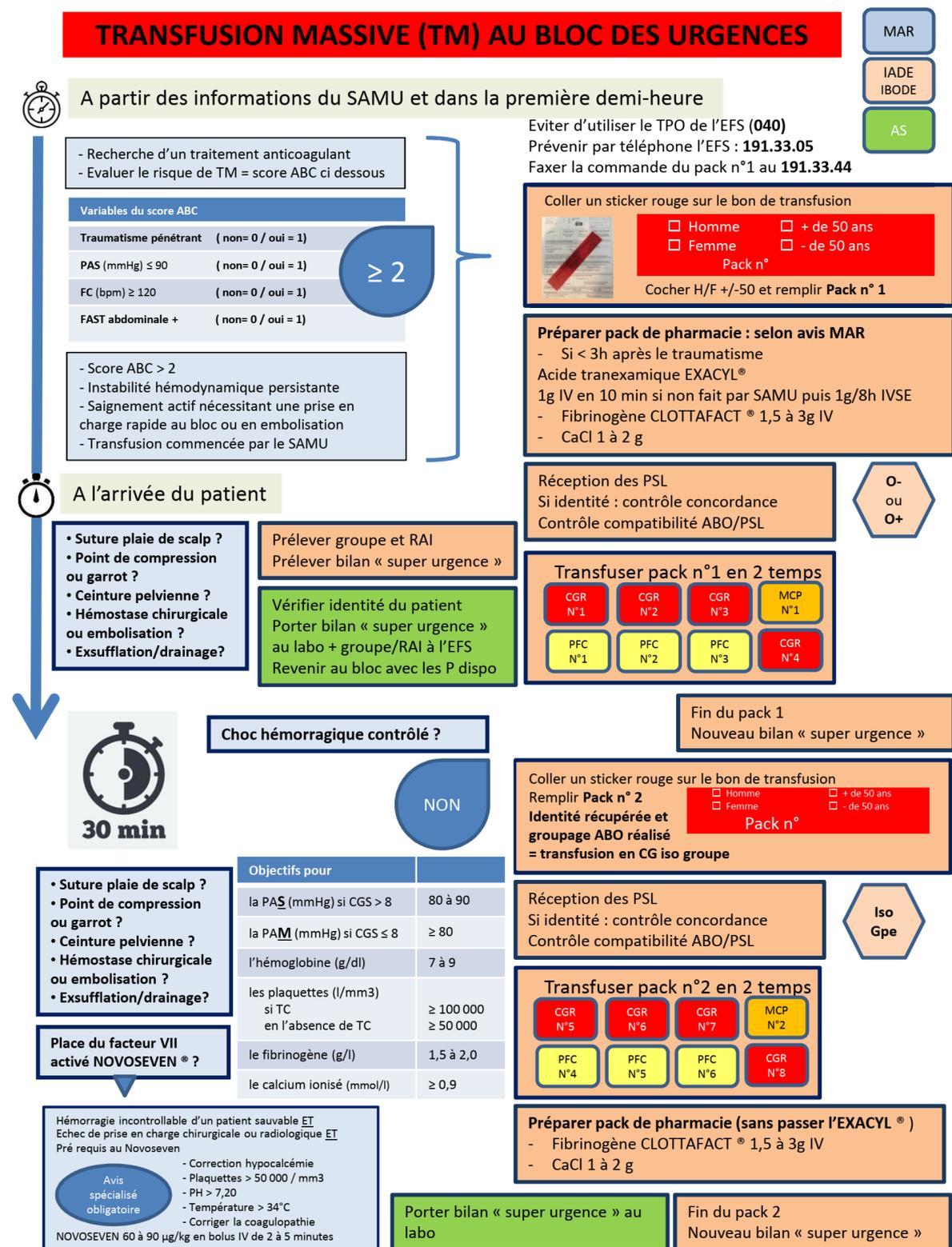
Comparaison avant - après

- Per ou post-opératoire de chirurgie cardiaque (UF bloc & réanimation)
- 117 bilans d'hémostase
 - 58 FAST vs 59 « urgents »
 - Age 68±15 ans, ♂ 68% ♀ 32%

		Moyenne	écart type	min	quart25	Médiane	quart75	max
Acheminement	FAST	7	4	1	5	6	9	25
	Témoin	10	6	1	6	10	13	40
Rendu de résultat	FAST	22	8	12	16	20	27	50
	Témoin	49	10	32	43	48	55	80
CGR 24h	FAST	4	6	0	0	2	6	24
	Témoin	1	2	0	0	0	3	8
PFC 24h	FAST	4	6	0	0	0	7	23
	Témoin	1	2	0	0	0	3	8



Annexe 2 : Protocole d'évaluation des besoins et de prise en charge d'une transfusion massive au bloc opératoire des urgences (avec l'autorisation du Dr DUMONT)



Annexe 3: Score ABC, Cotton & Al. 2010, (11) adapté par Chang & Al, 2017 (12)

Box 1

Assessment of blood consumption score. Score of 2 or more points predicted need for massive transfusion within 24 hours with sensitivity 75% to 90%, specificity 67% to 86%, and overall accuracy 84% to 86%

- Penetrating mechanism (no = 0; yes = 1)
- Emergency department SBP less than 90 mm Hg (no = 0; yes = 1)
- Emergency department heart rate greater than 120 bpm (no = 0; yes = 1)
- Positive Focused Abdominal Sonography in Trauma (FAST) examination (no = 0; yes = 1)

Annexe 4 : Analyse en sous-groupe des patients ayant reçu au moins un culot globulaire.

	Phase avant	Phase après	p
Effectifs (% Echantillon de départ)	27 (40,3%)	61 (35,7%)	
Démographie			
Age (années)	42.74 ± 21.11	48.34 ± 20.61	
Poids (Kg)	76.13± 21.90	69.71 ± 21.53	
Taille (Cm)	173.74± 6.58	165.44 ± 17.6	
Etiologie			
Polytraumatisé	18 (66.7%)	30 (49.2%)	
Choc hémorragique	8 (29.6%)	21 (34.4%)	
Traumatisé crânien	1 (3.7%)	10 (16.5%)	
Brulé	0 (0%)	0 (0%)	
Transfusionnel et hémodynamique			
Administration d'au moins un CGR	27 (100)	61 (100)	
Nombre de CGR	6.15± 4.74	6.15± 6.20	0.81
Nombre de PFC	5.07± 4.28	5.23± 5.39	0.95
Nombre de culots plaquettaires	0.89 ± 1.12	0.85± 1.26	0.75
Recours à la transfusion autologue(Cell saver)	7 (25.9%)	10 (16.4%)	0.44
Recours à l'Exacyl®	18 (66.7%)	37 (60.7%)	0.77
Recours au chlorure de calcium	25 (92.6%)	46 (75.4%)	0.11
Recours au fibrinogène	14 (51.9%)	31 (50.8%)	1
Recours à la noradrénaline	19(70,4%)	42(68,85%)	0.99
Volume cristalloïdes (mL)	2161,1±1214,8	1717,2±1327,8	0.06
Volume colloïdes (mL)	1222,2±847,3	906,8±822,5	0.09
Devenir			
Durées de séjour	16.73± 17.54	20.36 ± 22.4	0.83
Durée de séjour en réanimation	8.30± 9.80	10.70 ± 16.68	0.75
Décès	7 (25.9%)	23 (37.7%)	0.41

Annexe 4 : Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique d'hémostase chez les patients ayant reçu au moins un culot globulaire. Les résultats s'entendent en moyennes ±écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage%) pour les données semi quantitatives.

Annexe 5 : Analyse en sous-groupes des patients présentant un score ABC <2 et ne présentant à priori pas d'autres critères de prise en charge spécialisée sur le plan transfusionnel.

	Phase avant	Phase après	p
Effectifs (% Echantillon de départ)	49 (73,1%)	115 (67,2%)	
Démographie			
Age (années)	42,38 ± 20,74	44,08 ± 20,13	
Poids (Kg)	74,30 ± 16,04	72,73 ± 20,31	
Taille (Cm)	171,73 ± 6,90	168,23 ± 17,61	
Etiologie			
Polytraumatisé	28 (57,14%)	70 (60,87%)	
Choc hémorragique	4 (8,16%)	16 (13,91%)	
Traumatisé crânien	16 (32,65%)	23 (20%)	
brulé	0 (0 %)	6 (5,22%)	
Transfusionnel et hémodynamique			
Administration d'au moins un CGR	14 (28,57%)	23 (20%)	0,32
Nombre de CGR	1,68 ± 3,81	0,99 ± 2,26	0,24
Nombre de PFC	1,42 ± 3,32	0,79 ± 1,86	0,23
Nombre Culots plaquettaires	0,29±0,84	0,14±0,42	0,37
Recours à la transfusion autologue(Cell saver)	5 (10,20%)	2 (1,74%)	0,02
Recours à l'Exacyl®	17 (34,69%)	35 (30,43%)	0,72
Recours au chlorure de calcium	19 (38,77%)	25 (21,74%)	0,04
Recours au fibrinogène	10 (20,40%)	11 (9,56%)	0,10
Recours à la noradrénaline	23 (46,94%)	47 (40,87%)	0,57
Volume cristalloïdes (mL)	1859,2± 1139,2	1603,9 ± 1233,9	0,20
Volumes colloïdes (mL)	468,75 ± 746,6	310,81 ± 495	0,18
Devenir			
Durées de séjour	21 ± 33,41	19,44 ± 22,32	0,77
Durée de séjour en réa	8,4 ± 9,74	7,07 ± 11,16	0,43
Décès	8 (16,32%)	23 (20%)	0,74

Annexe 5 : Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique d'hémostase chez les patients présentant un score ABC<2 et ne présentant pas d'autres critères de prise en charge spécialisée sur le plan transfusionnel. Les résultats s'entendent en moyennes ±écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage%) pour les données semi quantitatives.

Annexe 6 : Analyse en sous-groupes des patients « graves » ayant nécessités l'administration de noradrénaline à la dose supérieure à 0,3µg/kg/min et d'au moins un culot globulaire.

	Phase avant	Phase Après	p
Effectifs (% Echantillon de départ)	19	30	
Démographie			
Age (années)	46,84 ± 23,33	52,36 ± 20,75	
Poids (Kg)	78,31 ± 25,33	70,09± 16,99	
Taille	172,84 ± 7,41	166,95 ± 11,56	
Etiologie			
Polytraumatisé	13 (68,42%)	15 (50%)	
Choc hémorragique	5 (26,32%)	9 (30%)	
Traumatisé crânien	1 (5,26%)	6 (20%)	
Brulé	0 (0%)	0 (0%)	
Transfusionnel et hemodynamique			
Nombre de CGR	6,89 ± 5,34	7,6 ± 8,13	0,99
Nombre de PFC	5,63 ± 4,84	6,86 ± 6,80	0,49
Nombre de culots plaquettaires	0,94 ± 1,22	1,1 ± 1,53	0,73
Recours à la transfusion autologue(Cell saver)	6 (31,57%)	7 (23,33%)	0,52
Recours à l'Exacyl®	13 (68,42%)	17 (56,66%)	0,61
Recours au chlorure de calcium	17 (89,47)	23 (76,66%)	0,45
Recours au fibrinogène	11 (57,89%)	19 (63,33%)	0,82
Volume cristalloïdes (mL)	1965,8 ± 1055,4	1483,3±1080,7	0,12
Volume colloïdes (mL)	1157,9 ± 898,3	982,14 ± 917,74	0,45
Devenir			
Durées de séjour	13,72 ± 15,12	21,24 ± 26,76	0,91
durée de séjour en réa	7,89 ± 10,01	12,66 ± 20,47	0,90
Décès	7 (36,84%)	17 (56,66%)	0,29

Annexe 6: Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique d'hémostase chez les patients ayant nécessité l'administration de noradrénaline à des doses supérieures à 0,3µg/kg/min et l'administration d'au moins un culot globulaire. Les résultats s'entendent en moyennes ±écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage%) pour les données semi quantitatives.

Annexe 7 : Analyse en sous-groupe des patients présentant des critères de recours aux packs transfusionnels introduits à la suite de notre étude selon les critères du protocole (annexe 3)

	Phase avant	Phase après	p
Effectifs (% Echantillon de départ)	18(26,87%)	56(32,75%)	
Démographie			
Age (années)	41,7 ± 18,8	47,1± 20,2	
Poids (Kg)	77,5 ± 21,4	70,3 ± 14,9	
Taille (Cm)	177 ± 7,8	170,3 ± 11,9	
Etiologie			
Polytraumatisé	12 (66,7 %)	27 (48,2 %)	
Choc hémorragique	4 (22,2 %)	20 (35,7 %)	
Traumatisé crânien	1 (5,6 %)	7 (12,5 %)	
Brulé	1 (5,5 %)	2 (3,6 %)	
Transfusionnel et hémodynamique			
Administration d'au moins un CGR	10 (90,9%)	12 (80 %)	0,60
Nombre de CGR	13 (72,2 %)	38 (67,8 %)	0,96
Nombre de PFC	4,7 ± 4,7	4,9 ± 7,1	0,63
Nombre de culots plaquettaires	3,8 ± 4,1	4,2 ± 6,1	0,90
Recours à la transfusion autologue(Cell saver)	0,6 ± 0,7	0,7 ± 1,3	0,71
Recours à l'Exacyl®	10 (55,5 %)	26 (46,4 %)	0,69
Recours au chlorure de calcium	14 (77,7 %)	28 (50 %)	0,08
Recours au fibrinogène	8 (44,4 %)	23 (41,0 %)	1,00
Recours à la noradrénaline	14 (77,8 %)	42 (75 %)	1,00
Volume cristalloïdes (mL)	2111,1 ± 1269,6	1683,1 ± 1382,7	0,14
Volume colloïdes (mL)	916,7 ± 808,9	759,6 ± 860,3	0,28
Devenir			0,49
Durées de séjour	19,4 ± 21,1	23,8 ± 25,2	0,73
Durée de séjour en réanimation	10,7 ± 12,7	14,6 ± 19,9	0,90
Décès	6 (33,3 %)	20 (35,7 %)	1,00

Annexe 7 : : Comparaison entre la phase avant et après mise en place d'un protocole d'optimisation de la réalisation du bilan biologique d'hémostase chez les patients présentant des critères de recours au packs transfusionnels selon le protocole de l'annexe 2. Les résultats s'entendent en moyennes +écart type pour les données quantitatives et en effectifs (pourcentage%) pour les données semi quantitatives.

Annexe 8 : Données transfusionnelles issues de la base de données de CTS des 24 premières heures de séjour des patients admis au bloc opératoire des urgences, par mois pour la phase avant (Avant 1-Avant 8) et après (Après 1-Après 10).

Mois	Nombre de bloc	PSL commandés	PSL détruits	Patients transfusé	Part des patients transfusés (%)	Nombre de PSL par patient transfusé
Avant 1	476	940	18	145	30%	6,48
Avant 2	421	660	20	138	33%	4,78
Avant 3	440	806	17	146	33%	5,52
Avant 4	449	928	32	160	36%	5,80
Avant 5	501	809	24	149	30%	5,43
Avant 6	492	763	7	137	28%	5,57
Avant 7	536	905	14	142	26%	6,37
Avant 8	493	990	18	144	29%	6,88
Après 1	475	1056	13	145	31%	7,28
Après 2	483	621	3	130	27%	4,78
Après 3	460	755	26	132	29%	5,72
Après 4	481	819	28	139	29%	5,89
Après 5	454	738	24	135	30%	5,47
Après 6	425	1148	24	136	32%	8,44
Après 7	475	784	11	110	23%	7,13
Après 8	467	767	22	130	28%	5,90
Après 9	551	765	22	130	24%	5,88
Après 10	529	823	19	120	23%	6,86

Annexe 8 : Données transfusionnelles issues de la base de données de CTS des 24 premières heures de séjour des patients admis au bloc opératoire des urgences.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680–5.
2. G9 S16: Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb;5(2):289-95.
3. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, Levrat A, Guillaume C, Marcotte G, Vulliez A, Hautin E, David JS, Négrier C, Allaouchiche B. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury.* 2012 Jan;43(1):26-32. doi: 10.1016/j.injury.2010.11.003.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127–30.
5. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma.* 1995 Feb;38(2):185-93
6. Eddy VA, Morris JA Jr, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am.* 2000 Jun;80(3):845-54.
7. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma.* 2008 Oct;65(4):748-54. doi:10.1097/TA.0b013e3181877a9c.
8. Jacques Duranteau Karim Asehnoune, Guidelines on the treatment of hemorrhagic shock, SFAR, RFE 2014.
9. Friedman AJ. Obstetric hemorrhage. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug;27(4 Suppl):S44-8. doi: 10.1053/j.jvca.2013.05.016.
10. Boissier E, Sévin-Allouet M, Le Thuaut A, De Gaalon S, Trossaërt M, Rozec B, Lakhel K, Rigal JC. A 2-min at 4500 g rather than a 15-min at 2200 g centrifugation does not impact

the reliability of 10 critical coagulation assays. *Clin Chem Lab Med*. 2017 May 1;55(6):e118-e121. doi: 10.1515/cclm-2016-0670.

11. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, Zaydfudim V, Johnston M, Arbogast P, Young PP. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010 Jul;69 Suppl 1:S33-9. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e42411.

12. Chang R, Holcomb JB. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock. *Crit Care Clin*. 2017 Jan;33(1):15-36.

13. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr 12;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x.

14. David JS, Durand M, Levrat A, Lefevre M, Rugeri L, Geay-Baillat MO, Inaba K, Bouzat P. Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Aug;81(2):319-27. doi: 10.1097/TA.0000000000001109.

15. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: results of the ‘Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study’. *Brit J Anaesth* 2011;107:378–87. doi:10.1093/bja/aer158.

16. Kashuk JL, Moore EE, Le T, Lawrence J, Pezold M, Johnson JL, Cothren CC, Biffl WL, Barnett C, Sabel A. Noncitrate whole blood is optimal for evaluation of postinjury coagulopathy with point-of-care rapid thrombelastography. *J Surg Res*. 2009 Sep;156(1):133-8. doi:10.1016/j.jss.2009.03.046.

17. Alexander DC, Butt WW, Best JD, Donath SM, Monagle PT, Shekerdemian LS. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric

patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res* 2010;125:387–92. Doi: 10.1016/j.thromres.2009.07.001

18. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2652-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5.

19. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, Weiss M. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth.* 2012 Jan;108(1):36-41. doi: 10.1093/bja/aer342

20. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zhelev Z, Hyde C. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 16;(2):CD010438. doi: 10.1002/14651858.CD010438.pub2.

21. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG(R)) and rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care.* 2014;18(5):518 doi:10.1186/s13054-014-0518-9.

22. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015 Jul;19(58):1-228, v-vi. doi: 10.3310/hta19580.

23. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res.* 2016 May 1;202(1):182-7. doi: 10.1016/j.jss.2015.12.036. Epub 2015 Dec 30. PubMed

24. MacKay EJ, Stubna MD, Holena DN, Reilly PM, Seamon MJ, Smith BP, Kaplan LJ, Cannon JW. Abnormal Calcium Levels During Trauma Resuscitation Are Associated With Increased Mortality, Increased Blood Product Use, and Greater Hospital Resource

Consumption: A Pilot Investigation. *Anesth Analg.* 2017 Sep;125(3):895-901. doi: 10.1213/ANE.0000000000002312.

25. Motameni AT, Hodge RA, McKinley WI, Georgel JM, Stollo BP, Bennis MV, Miller KR, Harbrecht BG. The use of ABC score in activation of massive transfusion: The yin and the yang. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Aug;85(2):298-302. doi:10.1097/TA.0000000000001949.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Romain DUMONT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BETTAN

PRENOM : Armel

Titre de Thèse : EVALUATION PROSPECTIVE AVANT/APRES D'UN PROTOCOLE DE TRAITEMENT EN SUPER URGENCE DES BILANS BIOLOGIQUES LORS DES CHOC HEMORRAGIQUES AU BLOC OPERATOIRE DES URGENCES –ETUDE BIOCHOC

RESUME

Contexte : La transfusion massive rationalisée est l'élément essentiel de la prise en charge du choc hémorragique. La première étape de sa protocolisation passe par la mise en place d'un circuit d'analyse dédié de l'hémostase rapide et fiable.

Matériel et méthode : Notre étude mono centrique, observationnelle, prospective d'évaluation de soins courant avant/après mettait en place et évaluait un circuit de traitement dédié raccourcissant les délais d'obtention du TP de la fibrinogénémie chez des patients admis au bloc opératoire des urgences pour une chirurgie potentiellement hémorragique. Secondairement, nous avons comparé les pratiques transfusionnelles et le devenir des patients.

Résultats : Soixante-sept patients durant la phase avant et 171 durant la phase après ont été suivis. Notre circuit réduit significativement les délais d'obtention des résultats 22 ± 9 minutes contre 69 ± 20 ($p < 0.0001$). On ne retrouve pas de différence dans les pratiques transfusionnelles hormis un recours diminué au chlorure de calcium ($p = 0.01$). Le devenir des patients n'est pas modifié.

Conclusion : Nous avons mis en place une logistique diminuant les délais d'obtention des paramètres d'hémostase sous la demi-heure ce qui ouvre la perspective de l'élaboration d'un protocole de transfusion fondé sur des critères biologiques dans le but d'améliorer la prise en charge et le devenir des patients.

MOTS-CLES

TRANSFUSION, HEMOSTASE, TRANSFUSION MASSIVE, COAGULATION, CHOC HEMORRAGIQUE, ANESTHESIE, REANIMATION, POLYTRAUMATISE,