



HAL
open science

Étude avant/après mise en place d'un protocole de transfusion massive des polytraumatisés en choc hémorragique au CHU de Nantes

Antoine Coubard

► **To cite this version:**

Antoine Coubard. Étude avant/après mise en place d'un protocole de transfusion massive des polytraumatisés en choc hémorragique au CHU de Nantes. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04357401

HAL Id: dumas-04357401

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04357401>

Submitted on 21 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES D'ANESTHÉSIE-REANIMATION ET MÉDECINE PÉRIOPÉRATOIRE

par

Antoine COUBARD

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2023

Etude avant/après mise en place d'un protocole de transfusion massive des polytraumatisés en choc hémorragique au CHU de Nantes

Président : Monsieur le Professeur Raphaël CINOTTI

Directeur de thèse : Dr Maxime LE COURTOIS DU MANOIR

Membre du jury : Dr Paul ROOZE

Membre du jury : Dr Rachida BOUKHARI

1 REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Raphaël CINOTTI pour avoir accepté de présider cette thèse, pour son aide apportée dans ce travail et d'une façon plus générale pour son implication dans notre formation.

Je remercie le Docteur Maxime LE COURTOIS DU MANOIR pour son encadrement, sa disponibilité et sa bienveillance à mon égard tout au long de ce travail de thèse.

Je remercie le Docteur Paul ROOZE pour avoir accepté de faire partie du jury, pour m'avoir proposé ce travail avec Maxime et pour m'avoir intéressé à l'anesthésie-réanimation dès l'externat.

Je remercie le Docteur Rachida BOUKHARI pour son aide à l'inclusion des patients et pour avoir accepté d'apporter son regard de médecin de l'hémovigilance sur ce travail.

Je remercie le Docteur Jean-Christophe AUNEAU pour son aide au recueil des données de suivi des packs transfusionnels.

Je remercie tous les médecins qui ont participé à ma formation au cours de cet internat.

Je remercie mes parents qui sont toujours présents pour moi. Je vous dois beaucoup pour ces études mais aussi pour tout le reste. Vous êtes des modèles pour moi.

Je remercie ma sœur Jeanne pour tous nos souvenirs partagés, pour ton sourire, pour le regard tellement juste que tu portes sur le monde actuel et qui me fait constamment réfléchir. Je te souhaite de t'épanouir dans ton domaine car demain c'est sûr nous aurons besoin de gens comme toi.

Je remercie mes grands-parents (papi et mamie Annette, mamie Jacqueline), toujours aux petits soins avec moi, pour tous les bons souvenirs à la mer et à la campagne.

Je vous aime.

Je remercie Charlotte, à cet endroit précis entre ma famille et mes amis, car tu es les deux, ma compagne de tous les jours et ma meilleure amie. Merci pour ton soutien infailible, pour les cookies, pour les footings... (la liste est longue). Merci pour ton numéro de téléphone aussi. Je t'aime.

Je remercie également tous les copains :

- Augustin et Aymeric, que j'espère vite retrouver, tête dans le guidon, prêts à avaler des kilomètres et du dénivelé sous le vent, la pluie ou la canicule. JUST DO IT
- La KMN avec ses repas, ses JIK, ses discours du Président, ses tours de ... et les barres de rire à n'en plus finir. Chapeau jaune.

- Les copains du foot, mes gars sûrs, toujours présents pour me sortir la tête de la médecine, même pendant ces années de concours où je ne donnais plus beaucoup de signes de vie.
- Caroline, Aurélie, Marina, Margot, des rayons de soleil et les rires les plus forts de Nantes.
- La team Keke, Monf, Veve et les pièces rapportées Calvez, Emma et Nono, Nico et Julie. Vivement les futurs WE ou vacances, les parties de secret ou de train. Longue vie au Picon.
- Les cointernes, chefs et tous les collègues qui ont égayé cet internat (Victoire, Karim, Damien, Paul, Axelle, Baptiste, Fouz, Pic, Margot, Tara, Nazim, Chelsy, Marion best IBODE...)
- Et d'autres encore, non cités mais que je n'oublie pas pour autant !

2 TABLE DES MATIERES

1	REMERCIEMENTS	2
2	TABLE DES MATIERES.....	4
3	INTRODUCTION	5
3.1	Justification de l'étude.....	5
3.2	Objectifs de l'étude.....	6
4	METHODE.....	7
4.1	Méthodologie générale	7
4.2	Phase avant	7
4.3	Phase après	7
4.4	Critères d'inclusion	8
4.5	Critères d'exclusion.....	8
4.6	Objectif et critère de jugement principal	9
4.7	Objectifs et critères de jugement secondaires.....	10
4.8	Données recueillies.....	10
4.9	Analyses statistiques.....	12
4.10	Considérations éthiques et réglementaires.....	13
5	RESULTATS.....	14
5.1	Description de la population.....	14
5.2	Adhésion au protocole.....	16
5.3	Critères de jugement principal et secondaires	16
6	DISCUSSION.....	20
7	CONCLUSION	24
8	BIBLIOGRAPHIE	25
9	ANNEXES	28
9.1	Annexe 1. Liste des abréviations	28
9.2	Annexe 2a. Algorithme de régulation des polytraumatisés pris en charge par le SAMU de Nantes.....	29
9.3	Annexe 2b. Algorithme de régulation des polytraumatisés pris en charge par les autres SAMU de Loire-Atlantique et Vendée.....	29
9.4	Annexe 3. Protocole de transfusion massive au BU du CHU de Nantes.....	30
9.5	Annexe 4. Suivi systématique des packs transfusionnels entre 2019 et 2021	31
9.6	Annexe 5. Protocole actualisé de transfusion massive	32
10	SIGNATURES.....	33
	RESUME.....	34

3 INTRODUCTION

3.1 Justification de l'étude

La traumatologie est la première cause de mortalité chez les sujets jeunes actifs en France et dans les pays développés (1,2). 90% de ces décès surviennent dans les douze premières heures (3). L'hémorragie représente la principale cause de mortalité évitable dans les vingt-quatre premières heures (4), notamment par retard diagnostique et thérapeutique (5).

25 à 35% des polytraumatisés développent une coagulopathie aigüe endogène dès les premières minutes suivant le traumatisme (6). Sa présence à l'admission est un facteur de risque indépendant de recours à une transfusion massive (TM), de défaillance multi-viscérale (DMV), de complications infectieuses, de durées de séjour en réanimation prolongées et de mortalité plus élevée (7-9).

La prise en charge des patients polytraumatisés en choc hémorragique a évolué ces dernières années, en parallèle d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette coagulopathie (10-12) : création de « trauma system » (13), importation du monde militaire de stratégies de « damage control resuscitation » (14,15), utilisation systématique d'acide tranexamique (16,17), et surtout optimisation de la stratégie transfusionnelle. Différents travaux ont montré l'importance d'initier précocement la transfusion en culot de globules rouges (CGR) (18), mais aussi en plasma frais congelé (PFC) (19), en maintenant un ratio transfusionnel de culot plaquettaire (CP) / PFC / CGR entre 1/1/2 et 1/1/1 (20,21). Les recommandations formalisées d'expert (RFE) de la société française d'anesthésie réanimation (SFAR) de 2015 (22) préconisent que toutes ces mesures soient réunies au sein de protocoles locaux de gestion de l'hémorragie massive, comprenant notamment l'utilisation de packs transfusionnels.

Le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nantes est un « trauma center » de niveau I. Il dispose à toute heure de toutes les spécialités chirurgicales, d'un plateau technique de radiologie interventionnelle et de moyens de transfusion massive. C'est le centre de référence pour l'accueil des traumatisés les plus graves des départements de Loire-Atlantique et Vendée selon deux algorithmes de régulation (Annexe 2a et 2b). Tous les polytraumatisés en choc hémorragique ou à risque des deux départements, sont pris en charge en préhospitalier par une équipe médicalisée puis transférés d'emblée au bloc opératoire des urgences (BU) du CHU de Nantes.

Un protocole de transfusion massive est appliqué BU du CHU de Nantes depuis le 02 Juillet 2018. Les avantages théoriques attendus en traumatologie de ce protocole sont multiples : initiation plus

rapide de la transfusion, maintien d'un haut ratio transfusionnel de PFC/CGR, réduction du délai entre la survenue du traumatisme et le contrôle du saignement actif, réduction de la consommation de produits sanguins labiles (PSL), réduction de la mortalité et des complications de réanimation.

La transfusion massive dans un contexte d'urgence en traumatologie comporte plusieurs particularités : patient anonyme ou identité incertaine, délivrance de plusieurs PSL en même temps, nécessité de transfuser rapidement. Elle induit de ce fait une augmentation des risques de la chaîne transfusionnelle : erreur de délivrance, destruction des PSL, surtransfusion, survenue d'évènements indésirables transfusionnels.

3.2 Objectifs de l'étude

Quatre après sa mise en place, cette étude évalue l'application du protocole de transfusion massive au BU du CHU de Nantes, son impact sur le devenir des polytraumatisés en choc hémorragique ainsi que sur la consommation de PSL.

4 METHODE

4.1 Méthodologie générale

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique (au BU du CHU de Nantes), de type avant/après. La période étudiée s'étendait du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2021. Le protocole de transfusion massive ayant été mis en place et appliqué à partir du 02 Juillet 2018, tous les patients inclus avant cette date constituaient le groupe avant, tandis que ceux inclus à partir de cette date constituaient le groupe après.

4.2 Phase avant

La phase avant s'étendait du 01 Janvier 2016 au 01 Juillet 2018. Il n'y avait pas de score prédictif de transfusion massive défini ni de procédure simplifiée de commande des PSL établie. La prise en charge des polytraumatisés en choc hémorragique était laissée à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur (MAR).

4.3 Phase après

La phase après s'étendait du 02 Juillet 2018 au 31 Décembre 2021. La phase d'apprentissage du protocole avait lieu avant sa mise en place par une présentation et une formation dédiée des équipes. Il n'y avait pas de période de non-inclusion de patients au décours immédiat de la mise en place du protocole.

Présentation du protocole de transfusion massive du CHU de Nantes :

Le protocole de transfusion massive du CHU de Nantes est présenté en annexe 3. Dans le cadre du patient polytraumatisé, il repose sur l'identification des patients à risque de transfusion massive via l'utilisation du Assessment of Blood Consumption score (score ABC) (24). Ce score comprend quatre critères : traumatisme pénétrant, pression artérielle systolique (PAS) inférieure ou égale à 90 mmHg, fréquence cardiaque (Fc) supérieure ou égale à 120 bpm, FAST échographie positive. La présence en préhospitalier d'au moins deux critères sur quatre, ou la nécessité de transfusion, permet au MAR de déclencher le protocole.

Ce protocole appel à la prescription simplifiée de PSL, dite en packs transfusionnels. Ceux-ci sont composés de 4 CGR, 3 PFC et 1 CP non phénotypés. Ils sont commandés au centre de transfusion sanguine (CTS) selon une procédure de délivrance rapide nécessitant uniquement le sexe et l'âge du patient (supérieur ou inférieur à 50 ans). Les PSL sont alors décongelés (pour les PFC) et réservés au CTS. Ils peuvent selon l'appréciation du MAR être délivrés au BU par anticipation avant l'arrivée du

patient. Ils sont réceptionnés par un aide-soignant dédié au rôle de coursier entre le CTS et le BU. Ils sont ensuite contrôlés et transfusés via un réchauffeur/transfuseur par un infirmier diplômé d'Etat dédié.

A ces packs transfusionnels sont associées l'administration : d'acide tranexamique 1g en dose de charge sur dix minutes dans les trois premières heures du traumatisme puis 1g en continu sur huit heures, de Fibrinogène 3g d'emblée puis 1,5g tous les 2 packs transfusionnels, de Chlorure de Calcium 2g d'emblée puis 1g par pack transfusionnel.

En parallèle, différentes mesures communes à la prise en charge de tout polytraumatisé sont mises en place. Un bilan biologique complet est prélevé selon une procédure de super-urgence définie au BU du CHU de Nantes, dite « biochoc ». Celle-ci permet d'obtenir les résultats d'hémostase standard en 15 minutes (25). Chez ces patients les plus instables, ce bilan est répété au plus tard à 1 heure et guide la suite de la transfusion.

A cours de la procédure de transfusion massive, tous les PSL transfusés sont répertoriés sur une feuille dédiée. Celle-ci est faxée au service d'hémovigilance à la fin de la prise en charge au BU.

4.4 Critères d'inclusion

Les patients qui présentaient tous les critères suivants étaient inclus dans l'étude : être admis pour un polytraumatisme au BU du CHU de Nantes (directement ou par transfert secondaire) entre le 01 Janvier 2016 et le 31 Décembre 2021, avoir plus de 15 ans à l'admission et être pris en charge par l'équipe médico-chirurgicale adulte, être transfusé d'au moins un CGR dans les six premières heures du traumatismes (dont transfusion préhospitalière) et au moins trois CGR à vingt-quatre heures.

4.5 Critères d'exclusion

Les patients qui présentaient au moins un des critères suivants étaient exclus : être une femme enceinte, être brûlé au deuxième ou troisième degré sur plus de 20% de la surface corporelle totale, être en arrêt cardiorespiratoire (ACR) réfractaire (défini par l'absence de récupération d'une activité circulatoire spontanée au-delà de 30 min de réanimation spécialisée) dès l'admission au BU, être inclus dans l'étude PROCOAG (26) évaluant l'administration de facteurs de coagulation chez les polytraumatisés en choc hémorragique.

4.6 Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact du protocole de transfusion massive sur l'évolution initiale en réanimation des polytraumatisés en choc hémorragique.

Pour y répondre, le critère de jugement principal évalué était la variation du Sequential Organ Failure Assessment Score (score SOFA) entre le premier et troisième jour en réanimation (respectivement nommés ci-après J1 et J3).

Le score SOFA est un score composite évaluant le degré de dysfonctionnement de différents systèmes : respiratoire, cardiovasculaire, rénal, hématologique, neurologique, hépatique. Chaque dysfonction est cotée de 0 à 4 en fonction de la gravité croissante de l'atteinte, résultant en un score total allant de 0 à 24.

La variation observée entre J1 et J3 est nommée Delta SOFA J1-J3. Elle est calculée en soustrayant le score SOFA maximal à J1 à celui de J3. Un Delta SOFA J1-J3 négatif signifiait une amélioration du score SOFA entre J1 et J3. Un Delta SOFA J1-J3 positif signifiait une aggravation.

Un score SOFA maximal de 24 à J1 et J3, et donc un Delta SOFA J1-J3 de 0, était attribué aux patients décédés dans les vingt-quatre premières heures. Ce score maximal de 24 était attribué à J3 uniquement, avec dans ce cas un Delta SOFA J1-J3 positif, pour ceux décédés au deuxième ou troisième jour. Tous les patients transférés du BU en réanimation avec d'emblée une limitation de soins posée et un projet se limitant uniquement à des soins de confort et un accompagnement au décès pour la famille, ou à une réanimation d'organe en vue d'un éventuel prélèvement, étaient considérés comme décédés à J1.

Les patients extubés, sans gaz du sang disponible, avaient un score de défaillance respiratoire coté à 0. Les patients maintenus sédatisés avaient un score de défaillance neurologique coté en fonction du score de Glasgow initial le plus péjoratif rapporté avant intubation. Les patients n'ayant pas de dosage de la bilirubinémie à J3 avaient un score de défaillance hépatique coté identique à celui de J1.

L'hypothèse de l'étude était qu'une meilleure prise en charge de la coagulopathie à la phase initiale par le protocole de TM entraînerait une meilleure évolution des défaillances d'organe à la phase initiale en réanimation. La valeur du Delta SOFA J1-J3 serait dans ce cas plus négative dans le groupe après.

4.7 Objectifs et critères de jugement secondaires

Cette étude avait comme objectif secondaire d'évaluer l'impact du protocole de TM sur la consommation de PSL, en précisant le taux de destruction de PSL. Il s'agissait aussi de préciser l'impact sur la prise en charge au BU et sur le devenir en réanimation. L'adhésion au protocole des MAR était également évaluée.

Pour répondre à ces différents objectifs, les critères de jugement secondaires retenus étaient : le nombre de PSL total et pour chaque type (CGR, PFC, CP) transfusés au BU et à 24h, le ratio transfusionnel de PFC/CGR au BU, le délai de transfusion du premier CGR au BU, la quantité de fibrinogène transfusée au BU, le pourcentage de destruction de PSL au BU, le pourcentage de patients transfusés d'au moins dix CGR à vingt-quatre heures, le taux d'hémoglobine à l'arrivée en réanimation, la survenue d'effets indésirables transfusionnels ; la clairance de la lactatémie à une heure de la prise en charge au BU (évaluant la stabilisation hémodynamique des patients au BU) ; à une heure de la prise en charge au BU également, le pourcentage de patients ayant une hémoglobinémie (Hb) d'au moins 7 g/dL dans le cas général et 8 g/dL si traumatisme crânien (TC) grave associé (défini par un score de Glasgow initial inférieur ou égal à 8), un temps de prothrombine (TP) d'au moins 40%, une numération plaquettaire d'au moins 50 G/L dans le cas général et 100 G/L si TC grave associé et une fibrinogénémie d'au moins 1,5 g/L (évaluant la correction de l'hémostase au BU) ; le délai entre l'arrivée au BU et la première acquisition d'image au scanner ; la survenue de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) / pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) / sepsis / épuration extrarénale (EER) à J7, la durée de séjour en réanimation ainsi que la mortalité toute cause à J1 et J30.

4.8 Données recueillies

Inclusion des patients :

La cohorte a été construite par extraction du logiciel de programmation du bloc opératoire QPLANNER® de tous les patients intitulés « POLYTRAU PEC ANESTH » entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021. Le nombre de CGR/PFC/CP transfusés dans les vingt-quatre premières heures a ensuite été extrait du logiciel HEMOSERVICE® pour chacun de ces patients. Pour ceux transfusés d'au-moins 3 CGR à 24h, ont été extraits du même logiciel l'heure de transfusion du premier CGR, et du logiciel de dossier médical patient informatisé MILLENIUM®, ou à défaut des archives des feuilles de prise en charge préhospitalière du service d'aide médicale d'urgence (SAMU), l'heure du traumatisme. La présence d'éventuels critères d'exclusion a ensuite été vérifiée dans le logiciel MILLENIUM®.

Définition de la population :

Pour définir la population, les données suivantes pour chaque patient inclus ont été récupérées rétrospectivement du logiciel MILLENIUM® : l'âge, le sexe, l'existence d'une diathèse hémorragique préexistante (coagulopathie constitutionnelle, traitement par antiagrégant ou anticoagulant), le type de traumatisme (accident de la voie publique (AVP), chute, plaie par arme à feu ou arme blanche), le bilan lésionnel exhaustif à l'issue du bodyscanner permettant le calcul de l'Injury Severity Score (ISS), l'origine du saignement (thoracique, abdominal, bassin et membres), les paramètres du premier bilan biologique biochoc prélevé à l'admission au BU (hémoglobine, numération plaquettaire, TP, Fibrinogène, Lactate).

L'ISS permet d'évaluer la gravité de l'ensemble des lésions d'un patient polytraumatisé. C'est un score dérivé de l'Abbreviated Injury Scale (AIS). L'AIS est un score anatomique, basé sur un dictionnaire décrivant plus de 1200 lésions possibles, cotées selon un niveau de gravité croissant de 0 (aucune lésion) à 6 (lésion fatale). Dans le calcul de l'ISS, l'AIS est d'abord défini pour six régions : tête et cou, face, thorax, abdomen, membres et bassin, peau. Seuls les trois AIS les plus élevés sont ensuite retenus. La somme de leurs valeurs au carré donne le score ISS allant de 1 à 75. Par convention, si une seule lésion est cotée AIS 6, le score ISS est fixé à 75. Dans la littérature, un polytraumatisé est grave dès lors que son ISS est supérieur à 15. L'ISS est corrélé à la mortalité, la morbidité et la durée de séjour à l'hôpital. Dans cette étude, le calcul du score ISS était réalisé rétrospectivement, avec l'outil d'aide au codage disponible sur le site internet du groupe Traumabase (27).

Concernant les données préhospitalières, elles ont été extraites des archives papiers et du logiciel de régulation du SAMU pour chaque patient inclus lorsqu'elles n'étaient pas disponibles dans MILLENIUM® : la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, le score de Glasgow, la présence d'une anomalie pupillaire (définie par une anisocorie ou une mydriase bilatérale aréactive), l'existence d'une FAST échographie positive, la survenue d'un ACR, l'administration d'acide tranexamique, l'initiation d'une transfusion, l'initiation de Noradrénaline, la nécessité d'une intubation, la nécessité d'un transport hélicoptéré, le délai entre l'accident et l'arrivée au BU.

Critère de jugement principal :

Pour répondre au critère du jugement principal, les valeurs de PaO₂/FiO₂, tension artérielle systolique et posologie d'amines, numération plaquettaire, créatininémie et diurèse, bilirubinémie et Glasgow les plus péjoratives à J1 et J3 ont été tirées de MILLENIUM®.

Critères de jugement secondaires :

Pour répondre aux différents critères de jugement secondaires, les données suivantes ont été relevées des logiciels MILLENIUM® et HEMOSERVICE® : le nombre de CGR/PFC/CP délivrés et transfusés au BU, le nombre de CGR/PFC/CP transfusés à 24h du traumatisme, le délai de transfusion du premier CGR au BU, la quantité de Fibrinogène transfusée au BU, la survenue d'effets indésirables transfusionnels déclarés, l'hémoglobine sur le premier bilan en réanimation ; l'hémoglobine, le TP, la numération plaquettaire, le fibrinogène et le lactate du deuxième bilan « biochoc » prélevé à une heure de prise en charge au BU ; le délai entre l'arrivée au BU et la réalisation de la première image du bodyscanner ; la valeur la plus péjorative de PaO₂/FiO₂, la survenue d'un sepsis et d'une PAVM, la nécessité de recourir à une épuration extrarénale dans les 7 premiers jours en réanimation ; la mortalité à J1 et à J30.

4.9 Analyses statistiques

Les différents critères de jugement ont été analysés par comparaison entre les groupes avant et après. La comparabilité de ces deux groupes était basée sur l'étude préalable de leurs données de démographie et de suivi de base.

Les variables continues étaient exprimées par des moyennes et déviations standards (\pm SD), tandis que les variables binaires étaient représentées par les valeurs absolues et relatives (%) de leur occurrence. La normalité et l'hétéroscédasticité des variables continues étaient respectivement assurées par des tests de Shapiro-Wilk et Levene. Leur comparaison en analyse univariée a été réalisée par des tests d'Anova, Welch anova ou Kruskal-wallis en fonction de leur distribution. Pour les variables binaires, des tests de Chi-squared ou Fisher ont été utilisés en fonction de la distribution. Le risque alpha était fixé à 5% et des tests bilatéraux ont été utilisés. Les patients avec des données manquantes ont été exclus de l'analyse.

Une analyse multivariée selon un modèle de régression linéaire a ensuite été conduite afin de comparer le Delta SOFA J1-J3 (critère de jugement principal) entre les groupes avant et après en intégrant les données d'âge et d'ISS. La technique de Belsley-Kuh-Welsch a été utilisée pour vérifier la multicolinéarité des données de l'analyse multivariée. La normalité et l'hétéroscédasticité des résidus de données étaient respectivement assurées par des tests de Shapiro-Wilk et de Breusch-Pagan. Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les patients avec des données manquantes ont été exclus de l'analyse.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel EasyMedStat (version 3.24; www.easymedstat.com).

4.10 Considérations éthiques et réglementaires

Information et consentement du patient

Cette étude était strictement observationnelle. Elle étudiait un protocole de soins courants mis en place au sein du service, selon des recommandations nationales en vigueur. Elle n'a eu recours à aucun traitement, ni prélèvement biologique, ni collecte de données autres que ceux déjà effectués en pratique courante. Elle se situait donc hors cadre de la Loi Jardé du 05 Mars 2012 qui définit la « recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ». Elle n'a pas nécessité le recueil du consentement exprès du patient. Une information libre et éclairée a cependant été délivrée chaque fois que possible au patient dès lors qu'il était en état de la recevoir, à sa personne de confiance ou ses proches sinon, quant à l'utilisation potentielle de ses données médicales, en précisant la possibilité de s'y opposer.

Sécurité et évènements indésirables

Cette étude n'a pas modifié la prise en charge des patients inclus. Elle n'a pu occasionner en elle-même d'évènement indésirable. Tout évènement indésirable lié à la prise en charge du patient, a donné lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, ...) selon les modalités habituelles de déclaration des évènements indésirables en soins courants au CHU de Nantes. Ceux-ci faisaient partie du recueil de données de l'étude, afin de répondre à l'objectif de s'assurer de la sécurité notamment transfusionnelle du protocole de transfusion massive.

Sécurité des données informatiques

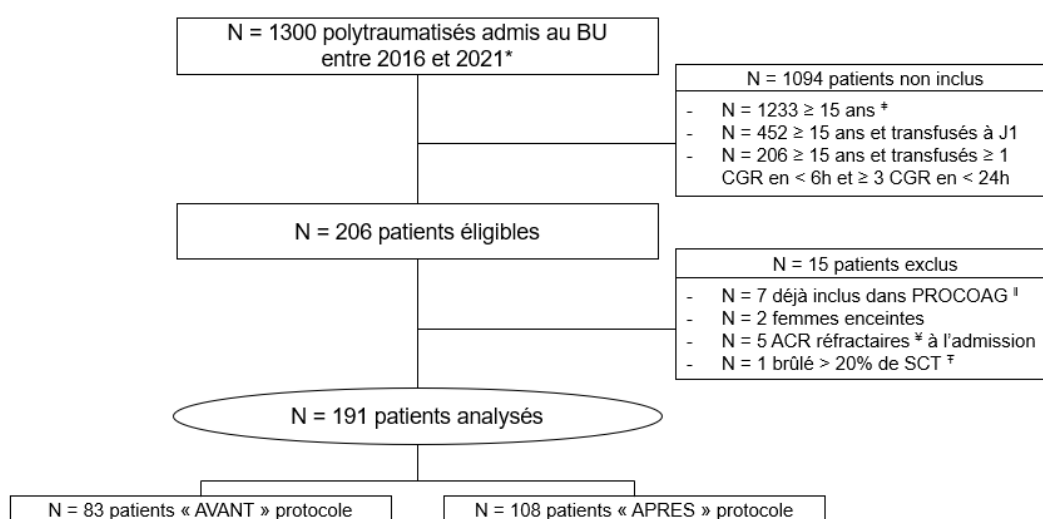
Les données recueillies au cours de l'étude ont été conservées dans un fichier informatique anonymisé et respectant la loi « informatique et libertés » du 6 Janvier 1978 modifiée en 2004.

5 RESULTATS

5.1 Description de la population

1300 patients polytraumatisés ont été admis au BU du CHU de Nantes entre le 01 Janvier 2016 et le 31 Décembre 2021. 206 étaient éligibles d'après les critères d'inclusions de l'étude. 15 patients présentaient au moins un critère d'exclusion. 191 polytraumatisés de plus de 15 ans et transfusés d'au moins 1 CGR dans les six heures de l'accident et 3 CGR à vingt-quatre heures ont été inclus dans l'analyse statistique. Parmi eux, 83 ont été pris en charge avant mise en place du protocole de transfusion massive (groupe avant) et 108 après (groupe après) (Figure 1).

Figure 1. Flow chart étude avant/après mise en place d'un protocole de transfusion massive des polytraumatisés en choc hémorragique au BU du CHU de Nantes



ACR Arrêt cardiorespiratoire ; BU Bloc des urgences ; CGR Culot de globules rouges ; CHU Centre hospitalo-universitaire ; SCT Surface corporelle totale

* Du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2021 ; * Et pris en charge par l'équipe médico-chirurgicale adulte ; † Etude évaluant l'administration de facteurs de coagulation chez les polytraumatisés en choc hémorragique ; * Absence de récupération d'un rythme cardiaque spontané après 30 minutes de réanimation spécialisée ; ‡ Ne sont comptés que les deuxième et troisième degrés

Le Tableau 1 présente les caractéristiques initiales des patients analysés dans les deux groupes avant et après. Il s'agissait majoritairement d'hommes (73,8%), âgés en moyenne de 45 ans, pris en charge pour un AVP (62%) et admis directement au BU du CHU de Nantes (95,3%) après une durée moyenne de phase préhospitalière de 2h04. Les patients des deux groupes étaient des polytraumatisés sévères, avec un ISS moyen à l'admission de 41,1 dans le groupe avant et 45,9 dans le groupe après. 72,3% des patients inclus présentaient un score ABC ≥ 2 en préhospitalier, sans différence significative entre les deux groupes en dehors d'une fréquence légèrement plus importante des traumatismes pénétrants dans le groupe après. Le taux moyen d'hémoglobine à l'admission au BU était de 10,4 g/dL ($\pm 2,4$) et 16,2% des patients avaient nécessité une transfusion de CGR en préhospitalier. Concernant les paramètres du bilan d'hémostase à l'admission, le TP était plus bas en moyenne dans le groupe avant que dans le groupe après (respectivement 58,7% et 65,1%).

Tableau 1. Caractéristiques initiales de la population d'étude selon leur groupe de prise en charge avant ou après protocole de transfusion massive

	N (%)	
	Groupe avant N = 83	Groupe après N = 108
Terrain du patient		
Age moyen (\pm SD), a	45,8 (\pm 21,3)	43,8 (\pm 19,9)
Sexe masculin	55 (66,3)	86 (79,6)
Diathèse hémorragique préexistante	8 (9,6)	10 (9,3)
- Traitement antiagrégant	7 (8,4)	5 (4,7)
- Traitement anticoagulant	1 (1,2)	4 (3,7)
- Coagulopathie	0 (0)	1 (0,9)
Caractéristiques du traumatisme		
Type de traumatisme		
- AVP	54 (65,0)	65 (60,2)
- Chute	18 (21,7)	21 (19,4)
- Plaie par arme à feu	2 (2,4)	8 (7,4)
- Plaie par arme blanche	5 (6,1)	10 (9,3)
- Autres	4 (4,8)	4 (3,7)
ISS moyen (\pm SD)	41,1 (\pm 20,5)	45,9 (\pm 19,2)
Site de saignement		
- Thoracique	29 (34,9)	30 (27,8)
- Abdominal	32 (38,6)	46 (42,6)
- Bassin et membres	33 (39,8)	37 (43,5)
- Autres	16 (19,3)	12 (11,1)
- Multiple	24 (28,9)	26 (24,0)
Score ABC		
- Score ABC \geq 2	59 (71,1)	79 (73,2)
- Traumatisme pénétrant	8 (9,6)	23 (21,3)
- Fc \geq 120 bpm	62 (74,7)	78 (72,2)
- PAS \leq 90 mmHg	57 (68,7)	78 (72,2)
- FAST échographie positive	34 (41,9)	43 (39,8)
Shock Index $>$ 1	62 (74,7)	82 (75,9)
TC grave (GCS $<$ 8)	35 (42,1)	38 (35,2)
- Anomalie pupillaire*	24 (28,9)	33 (30,8)
ACR préhospitalier	11 (13,3)	22 (20,4)
Prise en charge préhospitalière		
Transfusion préhospitalière	13 (15,7)	18 (16,7)
Acide tranexamique $<$ 3h	83 (100,0)	103 (95,4)
Noradrénaline à l'arrivée au BU	50 (60,2)	81 (75,0)
Intubation préhospitalière	51 (61,5)	62 (57,4)
Admission directe au BU du CHU de Nantes	80 (96,4)	102 (94,4)
Héliporté	27 (32,5)	25 (23,2)
Durée moyenne (\pm SD) de la phase préhospitalière	2h01 (\pm 1h06)	2h06 (\pm 0h46)
Bilan biologique à l'arrivée au BU		
Hémoglobine moyenne (\pm SD), g/dL	10,6 (\pm 2,6)	10,2 (\pm 2,3)
TP moyen (\pm SD), %	58,7 (\pm 35,8)	65,1 (\pm 20,5)
Plaquettes moyennes (\pm SD), G/L	197,9 (\pm 84,2)	198,4 (\pm 83,4)
Fibrinogène moyen (\pm SD), g/L	1,6 (\pm 0,8)	1,7 (\pm 0,8)
Lactatémie moyenne (\pm SD), mmol/L	4,9 (\pm 3,9)	6,2 (\pm 4,9)
Lactate $>$ 2 mmol/L	63 (75,9)	93 (86,1)

ACR = arrêt cardio-respiratoire ; AVP = accident de la voie publique ; bpm = battements par minute ; BU = bloc des urgences ; CHU = centre hospitalo-universitaire ; Fc = fréquence cardiaque ; GCS = Glasgow coma scale ; ISS = injury severity score ; mmHg = millimètre de mercure ; PAS = pression artérielle systolique ; TC = traumatisme crânien ; TP = temps de prothrombine

* Anisocorie ou mydriase bilatérale aréactive

5.2 Adhésion au protocole

Sur les 108 patients du groupe après, 89 (82%) ont été pris en charge selon le protocole de transfusion massive. Chez ces 89 patients, dans 64% des cas le protocole était déclenché par anticipation avant arrivée du patient au BU et dans 40% des cas associé à une délivrance anticipée des PSL du pack transfusionnel.

Pour 2 cas il s'agissait d'une surutilisation du protocole, déclenché par anticipation malgré l'absence de transfusion et un score ABC inférieur à 2 en préhospitalier. Pour 24 cas sur 108, il s'agissait d'une sous-utilisation du protocole, définie par une absence de déclenchement du protocole ou un déclenchement après admission du patient au BU alors qu'il présentait dès le préhospitalier la nécessité d'une transfusion de CGR ou un score ABC supérieur ou égal à 2. L'adhésion au protocole était de 76%.

5.3 Critères de jugement principal et secondaires

Le score SOFA s'améliorait dans les deux groupes entre J1 et J3. Cette amélioration était significativement plus importante dans le groupe après mise en place du protocole de transfusion massive : Delta SOFA J1-J3 = -2,4 ($\pm 3,6$) dans le groupe après contre -1,0 ($\pm 3,2$) dans le groupe avant, $p = 0,002$ (Tableau 2). En analyse multivariée ajustée sur l'âge et l'ISS, le groupe après restait associé à un Delta SOFA J1-J3 plus négatif, avec un coefficient de -1,63 [-2,57 ; -0,68], $p = 0,0008$.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative retrouvée sur les critères secondaires de devenir plus tardif en réanimation (Sepsis, PAVM, SDRA, EER à J7 ; durée de séjour), ni sur la mortalité à J1 et J30 (Tableau 2).

Le Tableau 3 décrit l'évolution de la prise en charge initiale au BU dans les groupes avant et après. Concernant les différents paramètres du bilan biologique réalisé à H1 de l'admission, il était retrouvé dans le groupe après : une plus grande clairance du lactate ($1,3 \pm 2,3$ contre $0,3 \pm 1,7$; $p < 0,001$) et un plus grand nombre patients atteignant les objectifs d'hémoglobinémie $> 7\text{g/dL}$ et 8 g/dL si TC grave associé (91,9% contre 76,9% ; $p = 0,001$), de TP $> 40\%$ (78,8% contre 47,4% ; $p < 0,001$), de numération plaquettaire $> 50\text{ G/L}$ et 100 G/L si TC grave associé (92,9% contre 83,3% ; $p = 0,013$) et de fibrinogénémie $> 1,5\text{ g/L}$ (73,2% contre 52,6% ; $p = 0,003$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de délai d'arrivée au scanner, ni de nécessité d'une intervention de damage control avant scanner.

Tableau 2. Evolution du devenir en réanimation en fonction des groupes avant et après

	N (%)		p-Value
	Groupe avant N = 83	Groupe après N = 108	
Critère de jugement principal			
SOFA J1 (± SD)	11,8 (± 8,2)	11,7 (± 7,4)	0,516
SOFA J3 (± SD)	10,8 (± 9,5)	9,3 (± 9,0)	0,331
Delta SOFA J1-J3* (± SD)	- 1,0 (± 3,2)	- 2,4 (± 3,6)	0,002
Critères de jugement secondaires			
Devenir en réanimation	N = 60 [‡]	N = 82 [‡]	
Sepsis à J7, N (%)	19 (31,7)	27 (32,9)	> 0,999
PAVM à J7, N (%)	14 (23,3)	22 (26,8)	0,781
SDRA [‡] à J7, N (%)	13 (21,7)	25 (30,5)	0,327
EER à J7, N (%)	6 (10,0)	3 (3,7)	0,168
Durée de séjour moyen (± SD) en réanimation, j	14,7 (± 14,2)	18,0 (± 20,6)	0,936
Mortalité	N = 83	N = 108	
Mortalité à J1 , N (%)	23 (27,7)	25 (23,2)	0,581
Mortalité à J30, N (%)	36 (43,4)	36 (33,3)	0,205

BU = bloc des urgences ; DMV = défaillance multiviscérale ; EER = épuration extrarénale ; PMO = prélèvement multiple d'organe ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; SDRA = syndrome de détresse respiratoire ; TC = traumatisme crânien

* Delta SOFA J1-J3 = différence entre le score SOFA calculé à J3 et celui calculé à J1 : un Delta SOFA négatif signifie donc une amélioration du score SOFA entre J1 et J3, à l'inverse un Delta SOFA positif signifie une aggravation du score SOFA entre J1 et J3.

[‡] N'ont pas été inclus pour cette analyse tous les patients morts à J1, ainsi qu'un patient dans le groupe après décédé à J2 d'un TC isolé.

[‡] Uniquement les SDRA modérés à sévères, définis par un P/F < 150.

^{||} Sont aussi considérés décédés à J1 tous les patients transférés du BU en réanimation avec d'emblée une limitation de soins posée et un projet se limitant donc à des soins de confort et un accompagnement au décès pour la famille, ou une réanimation d'organe en vue d'un éventuel prélèvement.

Le Tableau 4 décrit l'évolution de la consommation de PSL entre les groupes avant et après. Dans le groupe après mise en place du protocole de transfusion massive, la transfusion était plus rapide pour le premier CGR (0h27 ± 0h35 contre 1h07 ± 0h58 ; p < 0,001). Le ratio de PFC/CGR était plus faible dans le groupe après (0,76 ± 0,23 contre 0,96 ± 0,52 ; p < 0,001). La nombre de PSL transfusé par patient était diminué dans le groupe après, au BU (13,1 ± 8,7 contre 17,8 ± 15,8 ; p = 0,028) et à 24h (14,7 ± 10,6 contre 20,5 ± 19,3 ; p = 0,016), avec notamment moins de CGR (6,7 ± 4,4 contre 8,8 ± 7,8 ; p = 0,05) et moins de PFC transfusés (5,1 ± 3,6 contre 7,8 ± 6,9 ; p < 0,001). Il n'y avait pas moins de recours à une transfusion massive > 10 CGR à 24h. Le taux de destruction de PSL au BU était plus important dans le groupe après (5,9% ± 12,7 contre 2,7% ± 8,7 ; p = 0,032).

Tableau 3. Evolution de la prise en charge initiale au bloc des urgences en fonction des groupes avant et après

	N (%)		p-Value
	Groupe avant N = 83	Groupe après N = 108	
Correction de l'hémodynamique à H1 †			
Clairance du lactate (mmol/L) †	0,3 (± 1,7)	1,3 (± 2,3)	< 0,001
Correction du bilan d'hémostase à H1 †			
Objectif Hb atteint*, N (%)	60 (76,9)	91 (91,9)	0,001
TP > 40%, N (%)	37 (47,4)	78 (78,8)	< 0,001
Objectif plaquettes atteint‡, N (%)	65 (83,3)	92 (92,9)	0,013
Fibrinogène > 1,5 g/L, N (%)	41 (52,6)	71 (73,2)	0,003
Intervention † de damage control avant scanner, N (%)	18 (21,7)	33 (30,6)	0,18
Délai moyen (± SD) d'arrivée au scanner, min	78 (± 46,2)	79 (± 50,4)	> 0,999

BU = Bloc des urgences ; Hb = Hémoglobine ; TC = traumatisme crânien ; TP = Temps de prothrombine

† Données uniquement sur 78 patients dans le groupe avant et 99 dans le groupe après

‡ Clairance du Lactate à H1 (mmol/L) = Lactatémie (mmol/L) au bilan biologique à H1 de l'arrivée au BU – Lactatémie (mmol/L) au bilan biologique à H0 à l'arrivée au BU

* Hb ≥ 7 g/dL sauf si TC grave associé (Hb ≥ 8 g/dL), d'après les RFE SFAR 2015

‡ Plaquettes ≥ 50 G/L sauf si TC grave associé (Plaquettes ≥ 100 G/L), d'après les RFE SFAR 2015

† Sont comptées comme intervention de damage control, toute chirurgie visant à contrôler un saignement, mais aussi toute pose de drain pleural par le MAR visant à contrôler un hémothorax ou hémopneumothorax, avant départ au scanner

Tableau 4. Evolution de la prise en charge transfusionnelle en fonction des groupes avant et après

	N (%)		p-Value
	Groupe avant N = 83	Groupe après N = 108	
Délai moyen (± SD) de transfusion du 1er CGR	1h07 (± 0h58)	0h27 (± 0h35)	< 0,001
Ratio transfusionnel PFC/CGR au BU *	0,96 (± 0,52)	0,76 (± 0,23)	< 0,001
CGR transfusés au BU *	8,8 (± 7,8)	6,7 (± 4,4)	0,05
PFC transfusés au BU *	7,8 (± 6,9)	5,1 (± 3,6)	< 0,001
CP transfusés au BU *	1,3 (± 1,4)	1,3 (± 0,9)	0,249
Nombre total de PSL transfusés au BU *	17,8 (± 15,8)	13,1 (± 8,7)	0,028
Nombre total de PSL transfusés à 24h *	20,5 (± 19,3)	14,7 (± 10,6)	0,016
Pourcentage de déchet de PSL au BU *	2,7 (± 8,7)	5,9 (± 12,7)	0,032
Quantité (g) de Fibrinogène transfusée au BU *	2,9 (± 2,0)	3,0 (± 2,0)	0,748
Transfusion massive ≥ 10 CGR à 24h, N (%)	26 (31,3)	25 (23,2)	0,271
Hémoglobine à l'arrivée en réanimation *	10,3 (± 1,5)	10,9 (± 1,9)	0,041

BU = bloc opératoire des urgences ; CGR = culot de globules rouges ; PFC = plasma frais congelé ; CP = culot plaquettaire ; PSL = produits sanguins labiles

* Moyenne par patient (± SD)

Sept effets indésirables transfusionnels ont été déclarés (3 dans le groupe avant et 4 dans le groupe après, $p > 0,999$). Il s'agissait uniquement d'allo-immunisations sauf un cas d'anaphylaxie suspectée après transfusion de PFC. Dans ce dernier cas, il s'agissait d'un patient pris en charge dans le groupe avant, pour une chute avec un arrêt cardiorespiratoire préhospitalier récupéré, un traumatisme crânien grave avec hématome sous-dural aigu et signes d'engagement. Il a été transfusé de 3 CGR, 4PFC et 1 CP en urgence vitale absolue. Il a présenté un état de choc réfractaire associé à une urticaire généralisée après transfusion du quatrième PFC. L'administration de polaramine et d'adrénaline ont permis une amélioration des symptômes. A 10-30 minutes de l'incident, l'histamine était mesurée à 64,5 nmol/L ($N < 10$ nmol/L) et la tryptase à 4,5 μ g/L ($N < 11,4$ μ g/L). L'imputabilité des PSL a été retenue comme probable.

6 DISCUSSION

La mise en place d'un protocole de transfusion massive comprenant des packs transfusionnels a permis d'améliorer l'évolution initiale en réanimation des polytraumatisés en choc hémorragique pris en charge au BU du CHU de Nantes.

La bonne adhésion au protocole (76%) est une des principales forces de l'étude. Elle suggère que le protocole de TM répond de façon adaptée à une réelle attente des MAR confrontés à ce genre de prises en charge souvent complexes. Elle a aussi permis qu'un grand pourcentage de patients du groupe après soient pris en charge selon le protocole de TM (89 patients sur 108, soit 82%). Cela renforce l'hypothèse que les différences observées entre les groupes avant et après soient la conséquence de la mise en place du protocole.

La population étudiée est une autre force de l'étude. Il s'agit d'une cohorte française de grand effectif en traumatologie aigue, avec une prise en charge préhospitalière médicalisée. Elle inclue des patients traumatisés sévères (score ISS moyen de 43) ayant des besoins transfusionnels importants (transfusion moyenne de 15 PSL au BU). C'est dans cette population que l'on observe une forte prévalence de coagulopathie aiguë du traumatisé (6), et que l'instauration d'un protocole de TM est nécessaire.

Les deux groupes étudiés, avant et après, sont très homogènes. Les critères d'inclusion choisis sont ceux de l'étude PROMTT (20), une des deux grandes études de référence de Holcomb et al. sur les ratios transfusionnels. L'exclusion des ACR préhospitaliers est moins stricte et les patients décédés à J1 ne sont pas exclus de l'analyse du critère de jugement principal. L'objectif est d'exclure le moins de patient possible en considérant que ces patients les plus graves sont aussi ceux qui peuvent le plus bénéficier d'une intervention rapide avec les packs transfusionnels. Les patients inclus dans l'étude PROCOAG (26) sont exclus pour éviter le facteur confondant d'une intervention supplémentaire différente entre les groupes avant et après.

Le score SOFA étudié est un critère de jugement objectif et cliniquement pertinent pour l'évaluation des défaillances d'organe initiales en réanimation. Défini initialement dans le cadre du sepsis, il est validé de longue date en traumatologie (28). Sa variation dans le temps (Delta SOFA) semble bien corrélée aux défaillances d'organes et à la mortalité (29,30).

Cette étude a cependant plusieurs limites. Le recueil rétrospectif en fait partie. Il expose au risque de données manquantes. L'International Normalized Ratio et le TP ratio définissent habituellement la coagulopathie aigue du traumatisé lorsqu'ils sont supérieurs à 1,2. Ces paramètres sont absents du bilan biochoc rendu par le laboratoire et n'ont pu être récupérés rétrospectivement. Les analyses

statistiques ont donc porté uniquement sur des témoins indirects de coagulopathie : baisse du TP, hypofibrinogénémie et thrombopénie.

Les volumes de remplissage en cristalloïdes et colloïdes sont d'autres données manquantes. Ils sont susceptibles d'avoir évolué au cours de la période d'inclusion. Les recommandations européennes publiées en 2019 insistent sur la nécessité de limiter le remplissage vasculaire et favoriser l'utilisation noradrénaline (23). Ces changements de pratique au cours de la période d'inclusion exposent à un risque de biais historique. Ce biais a par ailleurs été limité en arrêtant à l'année 2016 les inclusions de patients dans le groupe avant, soit après publication des RFE de la SFAR de 2015 visant à harmoniser la prise en charge du choc hémorragique.

L'absence de réalisation d'une période de non-inclusion immédiatement après la mise en place du protocole et l'absence de réalisation d'un score de propension, sont deux autres critiques méthodologiques de cette étude avant/après. Ces choix se justifient par la volonté de limiter la perte de puissance liée à la perte d'effectif inhérente à ces deux techniques. L'adhésion au protocole est déjà élevée (76%). Elle n'aurait probablement pas été améliorée par une période d'apprentissage du protocole après sa mise en place. Dans le second cas, les caractéristiques initiales des deux groupes avant et après semblent comparables sans appariement. L'absence de prise en compte dans le modèle multivarié du TP à l'admission, qui semble pourtant plus bas dans le groupe avant, est néanmoins discutable.

Bien que le design monocentrique de l'étude limite l'extrapolabilité des résultats, ces derniers coïncident avec les études princeps sur l'utilisation des protocoles de transfusion massive avec packs transfusionnels en traumatologie (31–33).

Les différents résultats observés sont également concordants entre eux. Le plus grand nombre de patients atteignant les objectifs des différents paramètres du bilan d'hémostase à H1 et la réduction du nombre de PSL transfusés par patient dans le groupe après, suggèrent un meilleur contrôle de la coagulopathie. Ce résultat pouvant lui-même être expliqué par une initiation plus rapide de la transfusion et un meilleur contrôle de l'hémodynamique avec une plus grande clairance du lactate dans le groupe après. Ces améliorations de la prise en charge initiale du polytraumatisé en choc hémorragique se font par ailleurs sans perte de temps puisque les délais d'arrivées au scanner ne semblent pas allongés dans le groupe après. Ces observations apportent un rationnel pour expliquer la meilleure évolution initiale des défaillances d'organe observée dans le groupe après. L'étude a probablement manqué de puissance pour confirmer ces résultats sur les critères de devenir plus tardif en réanimation (complications à J7 et durée de séjour) ou la mortalité.

L'application du protocole est associée à une diminution du ratio transfusionnel de PFC/CGR (plus proche de 0,75 que de 1). Ce point participe probablement à la réduction de la consommation de PFC observée. Celle-ci n'est pas associée dans cette étude à un retard de correction de la coagulopathie ni à une augmentation de la mortalité. Ces résultats vont à l'encontre de l'étude PROPPR de Holcomb et al. (21), seul essai randomisé contrôlé d'envergure sur les ratios transfusionnels. Ces derniers retrouvaient un meilleur contrôle de l'hémostase et moins de mortalité par hémorragie à 24h dans le groupe ratio transfusionnel de PFC/CGR de 1/1.

Cela ne s'accompagnait pas dans l'étude PROPPR d'une augmentation des complications liées à la transfusion massive. Cependant, de nombreuses autres études suggèrent une association directe entre l'administration de PSL et la survenue de complications en réanimation (SDRA, sepsis, DMV) ou encore la mortalité (34,35). La question du juste ratio entre 1/2 et 1/1 reste donc largement débattue. Plus récemment, une analyse secondaire des résultats de l'étude PROPPR menée par Thau et al. (36) a permis d'identifier deux endotypes différents de patients traumatisés. Ces derniers sont basés sur des biomarqueurs plasmatiques. Ils permettent de classer les patients en deux catégories : meilleure réponse à un ratio transfusionnel de 1/1 ou meilleure réponse à un ratio de 1/2. Ces résultats sont prometteurs dans l'idée d'une médecine personnalisée individualisant le ratio transfusionnel à chaque patient. Mais les dosages d'interleukine 8 ou tumor necrosis factor α sur lesquels ils reposent ne sont à ce jour pas applicables en pratique quotidienne.

Il ne semble donc pas licite au vu des résultats de cette étude ni de la littérature actuelle de modifier le contenu de 4 CGR et 3 PFC des packs transfusionnels du protocole nantais de transfusion massive.

Les bénéfices du protocole ne semblent pas se faire au dépend de la sécurité transfusionnelle. Aucune erreur transfusionnelle liée au protocole n'a été rapportée. Les effets indésirables transfusionnels sont rares et le plus souvent non graves. Ceux plus graves, comme les SDRA post-transfusionnels par exemple, peuvent cependant être sous-déclarés et difficiles à discerner des défaillances d'organes habituelles que peuvent présenter ces patients en réanimation.

Cette étude montre en revanche une association entre la mise en place du protocole de transfusion massive et une augmentation du taux de destruction de PSL. Le taux de destruction observé ici est largement supérieur à l'objectif fixé au niveau national de moins de 1%. Il s'agit de la première étude donnant des chiffres de destruction de PSL dans le cadre d'un protocole de transfusion massive avec délivrance de packs transfusionnels sans dispositif réfrigéré.

Un suivi systématique de toutes les délivrances de packs transfusionnels au BU du CHU de Nantes a été mis en place par le service d'hémovigilance depuis 2019. Cette étude n'a inclus que 69 des 116 délivrances de packs recensées entre 2019 et 2021. S'agissant ici d'une population ciblée de

polytraumatisés avec d'importants besoins transfusionnels, le taux de destruction de PSL observé est probablement sous-estimé par rapport à l'ensemble des utilisations recensées. En effet, le suivi systématique des packs transfusionnels depuis 2019 rapportait jusqu'à 25% de PSL détruits en 2021 (Annexe 4). La principale explication retrouvée était une augmentation du nombre d'écarts au protocole, notamment du fait d'erreurs de triage.

Ces observations ont conduit au changement du score ABC pour le score Red Flag (37) afin d'essayer de mieux prédire la nécessité de recourir à une transfusion massive. Ce dernier présente plusieurs avantages. Il a été construit dans une population française de polytraumatisés avec une prise en charge préhospitalière médicalisée. Il repose sur cinq critères uniquement cliniques plus facilement disponibles en préhospitalier. Parmi eux, le Shock Index (SI), défini par le ratio de la Fc sur la PAS. Sa valeur en traumatologie semble bien corrélée à la gravité du choc hémorragique, au nombre de PSL transfusés et au risque de transfusion massive (38). La présence en préhospitalier d'au moins deux critères sur cinq a de meilleures performances diagnostiques que le score ABC pour prédire le recours à la transfusion dans la première heure après admission au déchocage (39).

Un nouveau protocole actualisé de transfusion massive (Annexe 5) a donc été rédigé et présenté lors d'une intervention auprès des MAR. Cela a également permis de réinsister sur la possibilité de commande des packs transfusionnels sans délivrance anticipée. En cas de non-utilisation du pack, le CTS a alors la possibilité de conserver les CGR et CP, et de réutiliser les PFC décongelés avec un délai de vingt-quatre heures. Ce protocole actualisé est appliqué au BU depuis le 01 Décembre 2022.

Cette étude propose donc d'utiliser le monitoring prospectif du taux de destruction de PSL dans le cadre du protocole de transfusion massive, comme critère qualité d'hémovigilance de la filière de soin des polytraumatisés en choc hémorragique. Une surveillance rapprochée de son évolution conjointe entre le CTS, le service d'hémovigilance et celui d'anesthésie permettrait de détecter précocement d'éventuels écarts au protocole et d'évaluer l'impact de mesures correctives mises en place.

7 CONCLUSION

En conclusion cette étude avant/après réalise un état des lieux complet de la mise en place du protocole de transfusion massive au BU du CHU de Nantes pour la prise en charge des polytraumatisés. Elle confirme que, chez les patients traumatisés sévères en choc hémorragique, la bonne application du protocole apporte un bénéfice sur l'évolution initiale en réanimation, sur le contrôle de la coagulopathie et de l'hémodynamique ainsi que sur le nombre de PSL transfusés.

Ces résultats sont contrebalancés par un taux de destruction plus important des PSL. Si ce point ne doit pas remettre en cause l'utilisation du protocole de TM et des packs transfusionnels, il souligne l'importance de monitorer prospectivement ce paramètre comme critère qualité d'hémovigilance de la filière de soin de ces patients.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Riou B, Vivien B, Langeron O. Quelle priorité dans la prise en charge initiale du polytraumatisé ? [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca06/html/ca06_16/ca06_16.htm
2. Bilan 2018 de la sécurité routière | Observatoire national interministériel de la sécurité routière [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.onisr.securite-routiere.gouv.fr/etat-de-l-insecurite-routiere/bilans-annuels-de-la-securite-routiere/bilan-2018-de-la-securite-routiere>
3. Dutton RP, Stansbury LG, Leone S, Kramer E, Hess JR, Scalea TM. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. *J Trauma*. sept 2010;69(3):620-6.
4. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, Robles AJ, Meizoso JP, Namias N, et al. The why and how our trauma patients die: A prospective Multicenter Western Trauma Association study. *J Trauma Acute Care Surg*. mai 2019;86(5):864-70.
5. Teixeira PGR, Inaba K, Hadjizacharia P, Brown C, Salim A, Rhee P, et al. Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center. *J Trauma*. déc 2007;63(6):1338-46; discussion 1346-1347.
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*. janv 2012;43(1):26-32.
7. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. juin 2003;54(6):1127-30.
8. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. juill 2003;55(1):39-44.
9. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. mars 2007;38(3):298-304.
10. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. mai 2007;245(5):812-8.
11. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. mai 2008;64(5):1211-7; discussion 1217.
12. Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg*. juill 2011;254(1):10-9.
13. Nathens AB, Jurkovich GJ, Cummings P, Rivara FP, Maier RV. The effect of organized systems of trauma care on motor vehicle crash mortality. *JAMA*. 19 avr 2000;283(15):1990-4.
14. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med*. juill 2008;36(7 Suppl):S267-274.
15. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. févr 2007;62(2):307-10.
16. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 3 juill 2010;376(9734):23-32.
17. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 9 nov 2019;394(10210):1713-23.
18. Powell EK, Hinckley WR, Gottula A, Hart KW, Lindsell CJ, McMullan JT. Shorter times to packed red blood cell transfusion are associated with decreased risk of death in traumatically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg*. sept 2016;81(3):458-62.

19. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury*. déc 2013;44(12):1693-9.
20. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-varying Treatment with Competing Risks. *JAMA Surg*. févr 2013;148(2):127-36.
21. 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*. 3 févr 2015;313(5):471-82.
22. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant JY. RFE SFAR 2015 choc hémorragique. *Anesthésie & Réanimation*. févr 2015;1(1):62-74.
23. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition 2019. *Critical Care*. 27 mars 2019;23(1):98.
24. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. févr 2009;66(2):346-52.
25. Chandler WL, Ferrell C, Trimble S, Moody S. Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion*. déc 2010;50(12):2547-52.
26. Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhaye N, Leone M, et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 25 avr 2023;329(16):1367-75.
27. Traumabase. Codage ISS final [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://www.traumabase.eu/document/codissfi/Codage%20ISS%20final.pdf>
28. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendonça A, Passariello M, et al. Application of SOFA score to trauma patients. *Sequential Organ Failure Assessment*. *Intensive Care Med*. avr 1999;25(4):389-94.
29. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 10 oct 2001;286(14):1754-8.
30. García-Gigorro R, Sáez-de la Fuente I, Marín Mateos H, Andrés-Esteban EM, Sanchez-Izquierdo JA, Montejo-González JC. Utility of SOFA and Δ -SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department. *Eur J Emerg Med*. déc 2018;25(6):387-93.
31. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*. mai 2008;64(5):1177-82; discussion 1182-1183.
32. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. juin 2009;66(6):1616-24.
33. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*. janv 2009;66(1):41-8; discussion 48-49.
34. Ladhani HA, Ho VP, Charbonnet CC, Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. Dose-dependent association between blood transfusion and nosocomial infections in trauma patients: A secondary analysis of patients from the PAMPer trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. août 2021;91(2):272-8.
35. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. août 2009;67(2):221-7; discussion 228-230.
36. Thau MR, Liu T, Sathe NA, O'Keefe GE, Robinson BRH, Bulger E, et al. Association of Trauma Molecular Endotypes With Differential Response to Transfusion Resuscitation Strategies. *JAMA Surg*. 26 avr 2023;e230819.

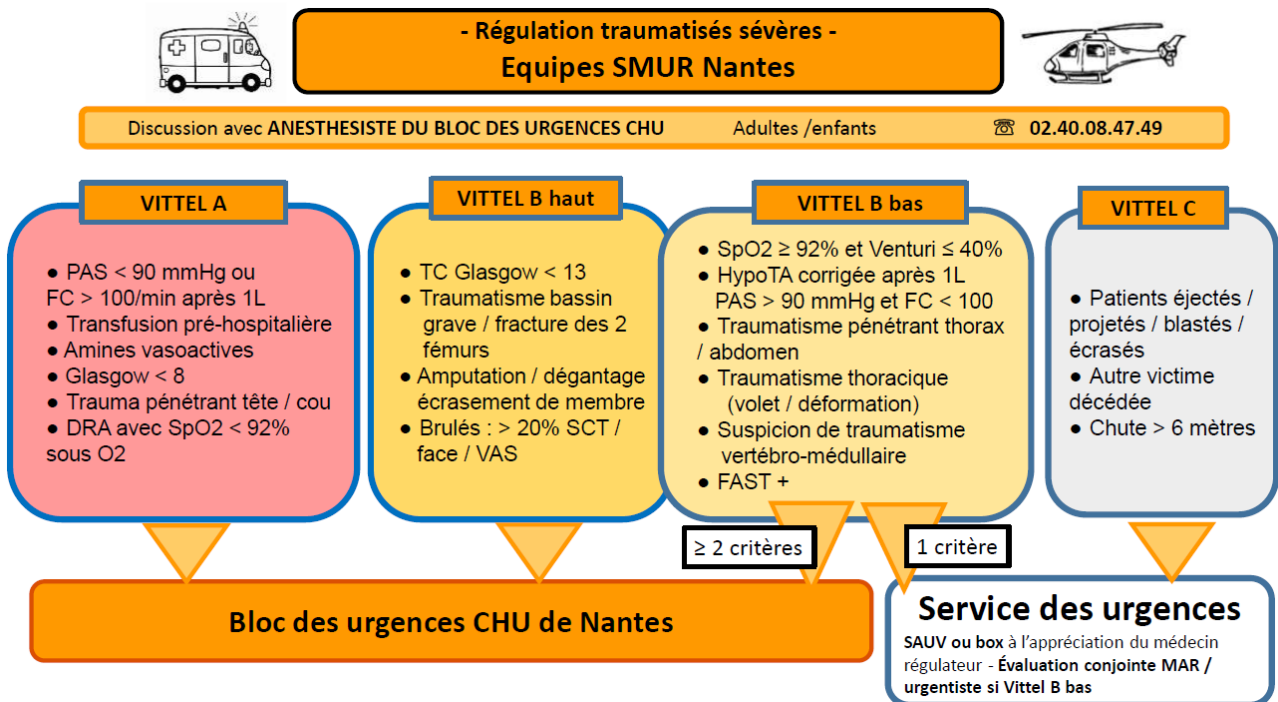
37. Hamada SR, Rosa A, Gauss T, Desclefs JP, Raux M, Harrois A, et al. Development and validation of a pre-hospital « Red Flag » alert for activation of intra-hospital haemorrhage control response in blunt trauma. *Crit Care*. 5 mai 2018;22(1):113.
38. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wölfl C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 12 août 2013;17(4):R172.
39. Cassagnol A, Bertein P, Botti P, Renard A, Cotte J, Bordes J. Early packed red blood cell transfusion in major trauma patients: Evaluation and comparison of different prediction scores for massive transfusion. *Vox Sang*. févr 2022;117(2):227-34.

9 ANNEXES

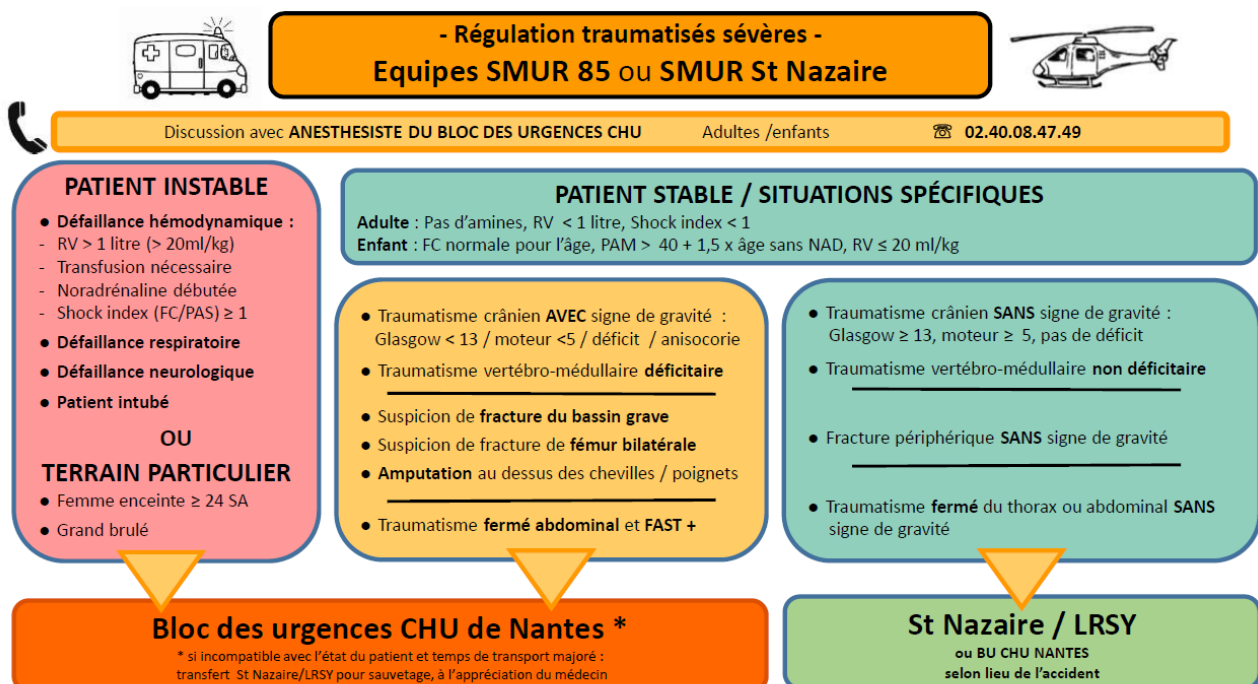
9.1 Annexe 1. Liste des abréviations

- ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire
- AIS : Abbreviated Injury Scale
- AVP : Accident de la Voie Publique
- BU : Bloc opératoire des Urgences
- CGR : Concentré de Globules Rouges
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CP : Concentré Plaquettaire
- CTS : Centre de Transfusion Sanguine
- DMV : Défaillance Multiviscérale
- EER : Epuration Extra-Rénale
- Fc : Fréquence Cardiaque
- ISS : Injury Severity Score
- MAR : Médecin Anesthésiste-Réanimateur
- PAS : Pression Artérielle Sanguine
- PAVM : Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique
- PFC : Plasma Frais Congelé
- PSL : Produit Sanguin Labile
- RFE : Recommandations Formalisées d'Expert
- SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence
- Score ABC : Assessment of Blood Consumption Score
- Score SOFA : Sequential Organ Failure Assessment Score
- SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
- SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation
- TM : Transfusion Massive
- TP : Temps de Prothrombine
- SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

9.2 Annexe 2a. Algorithme de régulation des polytraumatisés pris en charge par le SAMU de Nantes

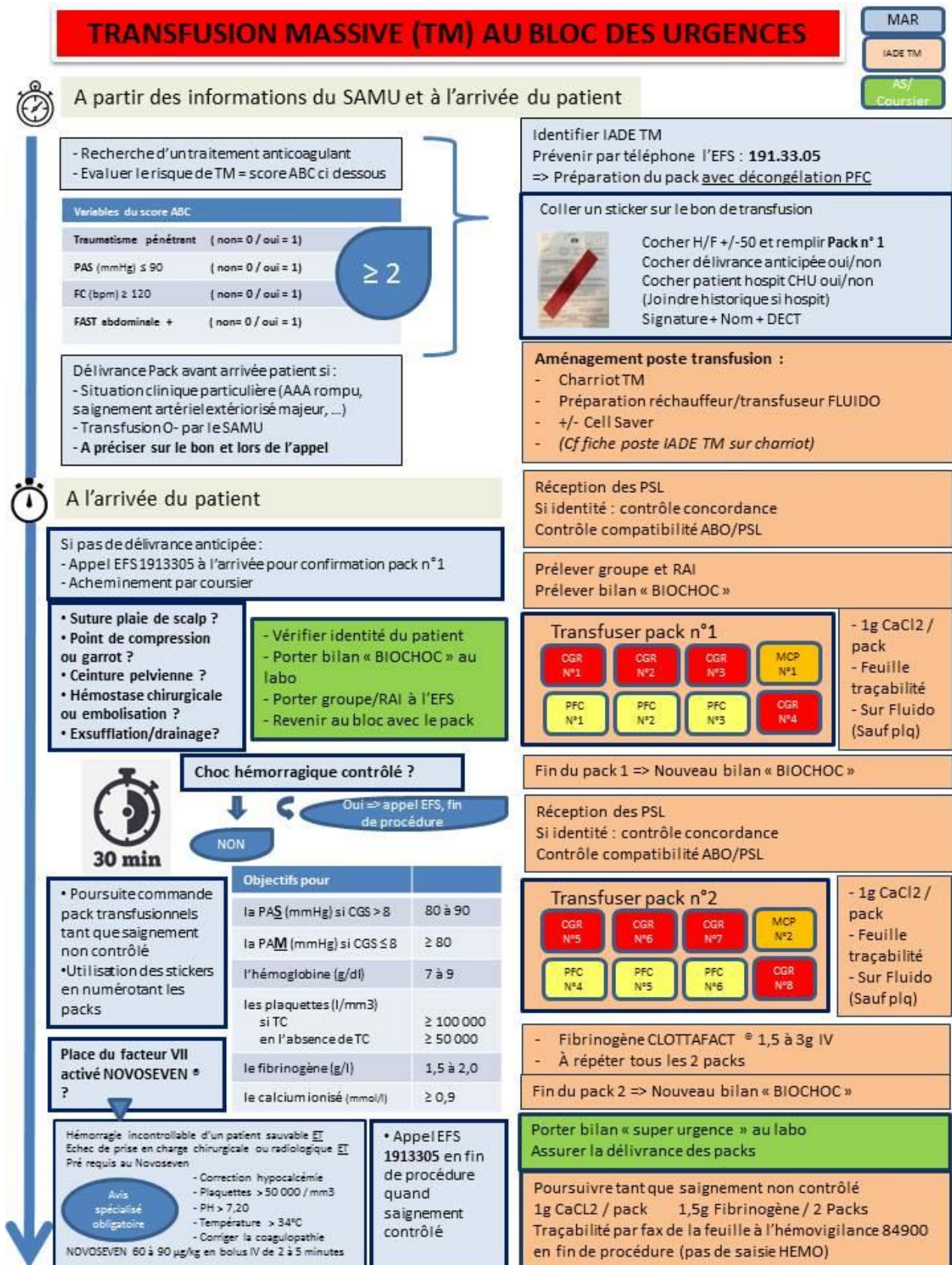


9.3 Annexe 2b. Algorithme de régulation des polytraumatisés pris en charge par les autres SAMU de Loire-Atlantique et Vendée



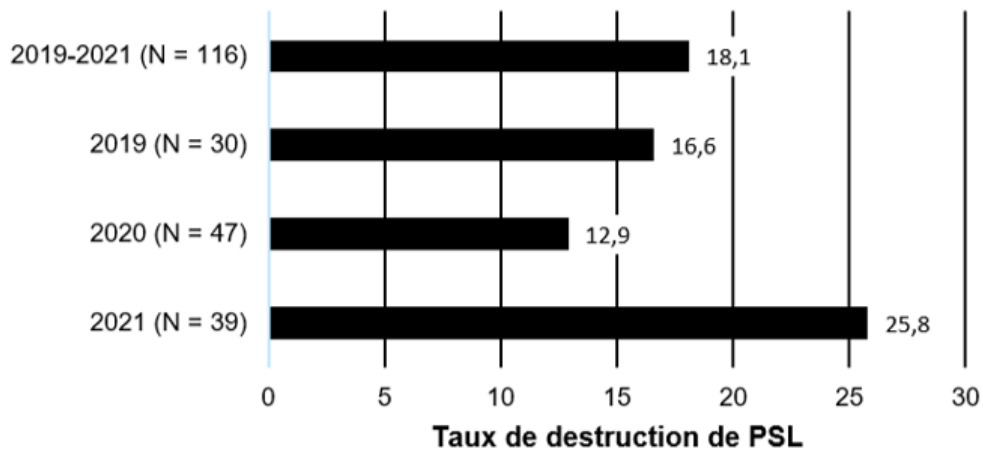
Le risque reste le sous triage. En cas de doute, privilégier le transfert vers BU du CHU

9.4 Annexe 3. Protocole de transfusion massive au BU du CHU de Nantes



9.5 Annexe 4. Suivi systématique des packs transfusionnels entre 2019 et 2021

Taux de destruction de PSL entre 2019 et 2021, en fonction de l'année



PSL = produit sanguin labile

9.6 Annexe 5. Protocole actualisé de transfusion massive

TRANSFUSION MASSIVE (TM) AU BLOC DES URGENCES

📞 EFS : 1 91 43 05

MAR

I(A)DE TM

AS/COURSIER

AVANT ARRIVÉE DU PATIENT AU BU

DÉCLENCHER PROCÉDURE TRANSFUSION MASSIVE ?

RED FLAGS	
PAM \leq 70 mmHg	Bassin
Shock-Index (FC ÷ PAS) \geq 1	IOT
Hb $<$ 13 g/dL	

Si \geq 2

DÉCIDER SI DÉLIVRANCE ANTICIPÉE DU PACK

Seulement si choc hémorragique évident
(NAD fortes doses ET hémorragie extériorisée ou FAST+)

! Perte PSL si délivrés et non-utilisés !

📞 PRÉ-ALERTER EFS

- Décongélation PFC : OUI (systématique)
- Délivrance anticipée : cf. ci-dessus

→ ENVOYER BON EFS + STICKER TM

L1 Hémostat : + de 10 ans
 10 ans
 10 ans
 Différence antigène : Oui / Non
 Oui / Non
 Pub n°

I(A)DE DÉDIÉ À LA TM

- Aménager poste de transfusion massive
- Récupérer chariot TM au dé choc
- Le placer à l'extérieur de la salle
- Suivre fiche de poste
- Monter FLUIDO[®]
- ± Cell-Saver à la demande MAR
- ± si délivrance anticipée demandée : réception PSL avant arrivée du patient

ARRIVÉE DU PATIENT AU BU : ÉVALUATION PAR MAR

ÉVALUATION

Choc hémorragique confirmé (et pas de délivrance anticipée) :

- 📞 EFS pour confirmer pack n°1

- Identité
- Porter biochoc au labo
- Porter groupes/RAI + bon à l'EFS
- Revenir avec pack n°1
- ± plusieurs autres biochoc/pack à venir

- Prélever : groupes/RAI, bilan biochoc n°1
- Contrôle compatibilité ABO (+ identité si connue)

CONTRÔLER SAIGNEMENT

- Suture plaie du scalp ?
- Garrot / point de compression ?
- Ceinture pelvienne ? REBOA ?
- Hémostase chirurgicale/embolisation ?
- Drainage thoracique ?

Transfuser PACK n°1

CGR N°1	CGR N°2	CGR N°3	MCP N°1
PFC N°1	PFC N°2	PFC N°3	CGR N°4

Sur FLUIDO[®] sauf plaquettes

À chaque pack

- CaCl² 2g
- Fibrinogène 1,5-3g

Tous les \geq packs

- Bilan biochoc

RÉÉVALUATION À 30 MIN

→ CONTRÔLE : stop procédure, 📞 EFS

→ NON-CONTRÔLÉ : commande pack n°2 avec bon EFS + sticker

- Traçabilité PSL sur feuille dédiée sur chariot TM
- Feuille à faxer à l'hémovigilance (84900)
- Pas de saisie sur le logiciel HEMOSERVICE

PLACE FACTEUR VII ACTIVÉ (NOVOSEVEN)

60-90 μ g/kg IVL 2-5min

Hémorragie incontrôlée, seulement si :

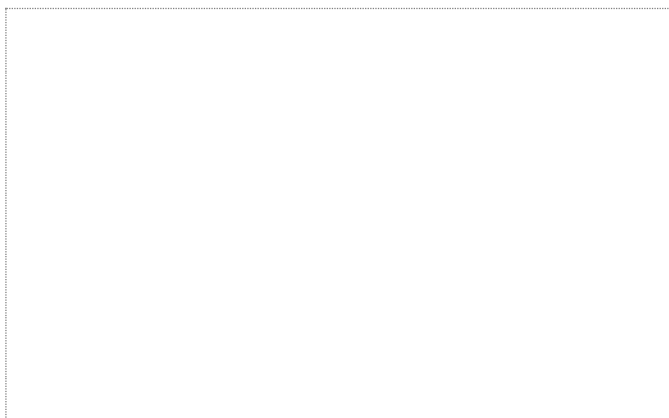
- Sauvetage patient possible
- Echec chirurgie et/ou embolisation
- Paramètres biologiques contrôlés
 - Normocalcémie
 - Plaquettes $>$ 50 G/L
 - pH \geq 7,20
 - T°C $>$ 34°C
 - Coagulopathie corrigée

AVIS
HEMOSTASIEN
OBLIGATOIRE
(par standard 14)

OBJECTIFS	
PAS (mmHg) si GCS $>$ 8	80 à 90
PAM (mmHg) si CGS \leq 8	\geq 80
Hb (g/dl)	7 à 9
Plaquettes (G/L) si TC en l'absence de TC	\geq 100 \geq 50
Fibrinogène (g/L)	1,5 à 2,0
Calcium ionisé (mmol/L)	\geq 0,9

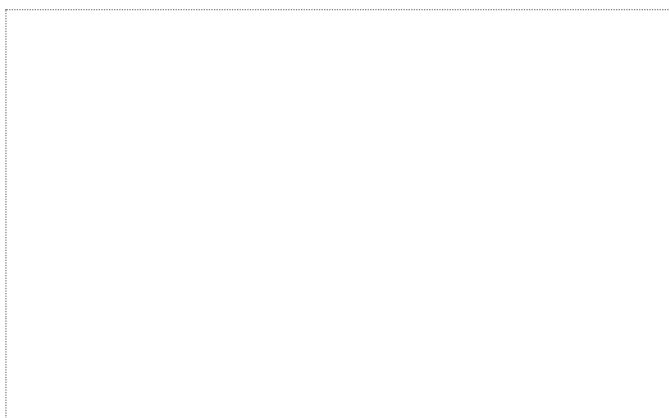
10 SIGNATURES

Vu, le Président du Jury,



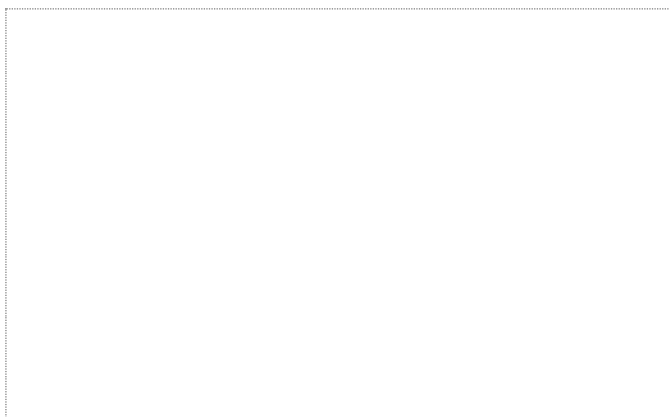
Professeur Raphaël CINOTTI

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Maxime LE COURTOIS DU MANOIR

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLINET

Etude avant/après mise en place d'un protocole de transfusion massive des polytraumatisés en choc hémorragique au CHU de Nantes

RESUME

Introduction : L'hémorragie est la première cause de mortalité des polytraumatisés à 24h. En 2018, un protocole de transfusion massive utilisant des packs transfusionnels est mis en place au bloc des urgences du CHU de Nantes. Cette étude avant/après évalue son impact sur le devenir des polytraumatisés en choc hémorragique et sur la consommation de produits sanguins labiles.

Méthode : Tous les polytraumatisés de plus de 15 ans admis au CHU de Nantes entre 2016 et 2021, et transfusés d'au moins 1 CGR en 6h et 3 CGR en 24h étaient inclus. Les femmes enceintes, les brûlés > 20% et les arrêts cardiaques réfractaires à l'admission étaient exclus. Le critère de jugement principal était la variation du score SOFA entre le premier et troisième jour. Les critères de jugement secondaires évaluaient l'adhésion au protocole, la consommation de produits sanguins labiles, la prise en charge initiale au bloc opératoire et le devenir en réanimation.

Résultats : 191 polytraumatisés ont été analysés dont 108 dans le groupe après, avec 76% d'adhésion au protocole. Il s'agissait principalement d'hommes jeunes, pris en charge pour un AVP et traumatisés sévères (ISS moyen = 37). Dans le groupe après : l'amélioration du score SOFA à J3 était plus importante (-2,4 points vs -1,0 points, $p = 0,002$) ; le délai de transfusion du premier CGR plus court (27 min vs 1h07, $p < 0,001$) ; et le nombre de PSL transfusés à 24h diminué (14,7 vs 20,5, $p = 0,016$).

Discussion : La mise en place d'un protocole de transfusion massive a permis d'améliorer la prise en charge et l'évolution initiale des polytraumatisés en choc hémorragique et de réaliser une économie de produits sanguins labiles.

MOTS-CLES

Polytraumatisé, transfusion massive, coagulopathie

AVP = Accident de la Voie Publique, CGR = Culot de Globules Rouges, CHU = Centre Hospitalo-Universitaire, ISS = Injury Severity Score, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment