

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de la performance clinique du système Quantra®
analyseur d'hémostase et sa cartouche QStat® chez les patients en
état de choc traumatique (étude TACTIC)**

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 2024
à 18h00 au pôle recherche

Par Paul LEBLANC

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Madame la Professeure Sophie SUSEN

Monsieur le Docteur Benjamin BIJOK

Monsieur le Docteur Vincent LEJEUNE

Directeur de thèse :

Madame la Professeure Delphine GARRIGUE-HUET

Avertissement

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

Sigles

ASC	Aire sous la courbe
CAT	Coagulopathie aiguë traumatique
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CGR	Concentré de globules rouges
CHU	Centre hospitalier universitaire
COVID	<i>Coronavirus related disease</i>
CP	Concentré plaquettaire
CPP	Comité de protection des personnes
CS	<i>Clot Stiffness</i>
CSL	<i>Clot Stability Lysis</i>
CT	<i>Clot Time</i>
CTH	<i>Clot Time Heparinase</i>
CTR	<i>Clot Time Ratio</i>
eCRF	<i>Electronic case report form</i>
EIQ	Espace interquartile
FC	Fréquence cardiaque
FCS	<i>Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness</i>
FR	Fréquence respiratoire
GIHP	Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire
hPa	Hectopascal
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISS	<i>Injury severity score</i>
NR	Non réalisable
PAd	Pression artérielle diastolique
PAm	Pression artérielle moyenne
PA_s	Pression artérielle systolique
PCS	<i>Platelet Contribution to Clot Stiffness</i>
PFC	Plasma frais congelé
POC	<i>Point of care</i>
R	Coefficient de corrélation
rTCA	Ratio de temps de céphaline activé
rTP	Ratio de taux de prothrombine
SEED	Statistique évaluation économique et data-management
SLT	<i>Standard laboratory test</i>
TCA	Temps de céphaline activé
TE	Erreur de test
TP	Taux de prothrombine
USI	Unité de soins intensifs

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire	4
I. Introduction	5
II. Présentation du Quantra®	7
III. Matériel et méthode	12
A. Design de l'étude	12
B. Ethique.....	12
C. Critères d'inclusion	12
D. Consentement	13
E. Critère de jugement principal	13
F. Critères de jugement secondaire	14
G. Nombre de sujets nécessaires.....	14
H. Paramètres étudiés.....	15
I. Randomisation.....	16
J. Intervention	16
K. Analyse statistique.....	17
IV. Résultats	18
A. Analyse principale.....	25
B. Analyses exploratoires supplémentaires	25
a. Dispersion des données	26
b. Corrélations en considérant l'ensemble des données disponibles	28
c. Tableaux de contingence et fiabilité des tests	29
d. Optimisation des seuils.....	32
V. Discussion	34
A. Calcul du nombre de sujet nécessaire et clause de « go/no go ».....	34
B. Données manquantes.....	35
C. Problématique des seuils et de la variabilité inter-centre	35
D. Cas particulier du PCS	36
E. Forces de notre étude.....	38
VI. Conclusion	39
VII. Liste des figures	40
VIII. Liste des tableaux	41
IX. Références	42
X. Annexes	45
A. Avis favorable du CPP	45
B. Score RED-FLAG	46
C. Algorithmes proposés par HemoSonics®	47
XI. Serment d'Hippocrate	49

I. Introduction

L'hémorragie est fréquente chez les patients traumatisés, et elle se complique d'une coagulopathie aiguë traumatique (CAT) pour environ 1/3 des patients [1]. Cette coagulopathie est habituellement définie par la présence d'un ratio de taux de prothrombine (rTP) ou d'un International Normalized Ratio (INR) > 1,2 et lorsqu'elle est présente, elle est un facteur indépendant de mortalité [2,3]. L'identification et la correction précoce de cette coagulopathie est l'un des challenges de la prise en charge des traumatisés graves, car l'application de stratégies de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques standardisées permet une réduction des morts évitables en contexte de traumatisme grave [1,2,4,5].

Si le bilan lésionnel ou le volume du saignement peuvent être estimés rapidement par des paramètres cliniques, ce n'est pas le cas de la coagulopathie, dont l'identification nécessite les techniques de biologie plus longues (qui comprennent l'acheminement, l'analyse, et la validation des résultats). Or les recommandations françaises [6] et européennes [2] insistent sur l'importance du diagnostic précoce du choc hémorragique et de la coagulopathie aiguë traumatique.

Pour faire face à cette problématique de temps, certaines équipes font le choix de circuits spécifiques avec acheminement, centrifugation et analyse accélérée des prélèvements. D'autres s'intéressent à l'intégration de techniques de biologie délocalisée pour accélérer le diagnostic et donc la prise en charge thérapeutique de la CAT.

Ces stratégies qui reposent sur les techniques « point of care » (POC) ont fait la preuve de leur supériorité par rapport à la biologie standard dans d'autres situations hémorragiques telle que la chirurgie cardiaque où elles sont désormais

recommandées [7,8]. Elles peinent cependant à faire la preuve de leur supériorité par rapport aux stratégies qui reposent sur la biologie standard en contexte traumatique. Certaines données semblent suggérer que l'intégration des dispositifs POC dans la prise en charge des patients traumatisés est réalisable, et que l'utilisation d'algorithmes de prise en charge les intégrant permet une épargne transfusionnelle ainsi qu'une diminution globale des coûts de prise en charge [9,10], et une diminution de la mortalité [11]. Cependant la littérature sur le sujet reste hétérogène et la place de ces dispositifs débattue, notamment à la lumière des résultats de l'étude multicentrique internationale ITACTIC, qui ne retrouvait pas de bénéfice significatif à l'utilisation d'une stratégie de prise en charge standardisée reposant sur le ROTEM® ou le TEG®, par rapport à la biologie standard [12].

Les recommandations les plus récentes insistent sur le caractère urgent d'études futures s'intéressant aux bénéfices cliniques potentiels de ces analyseurs délocalisés dans le contexte traumatique, et notamment de ceux intégrant l'analyse de la fonction plaquettaire [2].

Si les données actuelles de la littérature semblent indiquer que ces dispositifs sont adaptés à l'identification de la CAT, leur intérêt une fois intégrés dans un algorithme de prise en charge ciblée (« goal-directed therapy ») reste à démontrer [13–15].

L'objectif principal de notre étude était de confirmer les données existantes de la littérature concernant la capacité du Quantra® avec sa cartouche QStat® à identifier la CAT en comparaison avec la biologie standard, puis de comparer une stratégie standardisée de prise en charge s'appuyant sur les données rendues par le Quantra®, versus une stratégie « contrôle » s'appuyant sur les données de la biologie classique.

II. Présentation du Quantra®

Le dispositif Quantra®, développé par la société HemoSonics® du groupe Stago®, est un dispositif automatisé qui analyse l'hémostase au chevet du patient. Il se distingue des autres dispositifs d'hémostase délocalisée par son fonctionnement, qui repose sur l'analyse ultra-sonore de la coagulation par sonorhéométrie [16]. Il est également plus rapide que le TEG® et que le ROTEM® pour le rendu des résultats [17,18].



Figure 1 : Le dispositif Quantra et une cartouche d'utilisation

En pratique, un échantillon sanguin est prélevé sur tube citraté (2,7 mL), puis est inséré dans la cartouche. Le dispositif réchauffe le sang prélevé (37°C), puis le répartit en aliquotes, au contact des différents réactifs présents dans la cartouche choisie. Le citrate est chélaté par l'ajout automatisé de calcium. Le Quantra® analyse alors l'hémostase par sonorhéométrie, c'est-à-dire par l'envoi d'impulsions ultra-sonores pour mesurer le « *Shear Modulus* », qui correspond aux forces de cisaillement mises en jeu au cours du processus de coagulation [16].

La première cartouche développée pour le Quantra®, la cartouche QPlus®, a été conçue pour analyser la coagulation en contexte périopératoire de chirurgie majeure cardiovasculaire et orthopédique. Les paramètres rendus lors de l'utilisation de cette cartouche sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres mesurés par la cartouche QPlus®

Paramètres mesurés par la cartouche QPlus®	
Clot Time (CT)	Temps de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque (kaolin) <i>Zone de mesure : 60 à 480 secondes</i>
Clot Time Heparinase (CTH)	Temps de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque (kaolin) en présence d' héparinase . <i>Zone de mesure : 60 à 480 secondes</i>
Clot Time Ratio (CTR)	Ratio entre CT et CTH : différence d'impact de l'héparine résiduelle vs la coagulopathie <i>Zone de mesure : 0,5 à 5</i>
Clot Stiffness (CS)	Rigidité globale du caillot mesurée avec un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et en présence de polybrène <i>Zone de mesure : 2 à 65 hPa</i>
Platelet Contribution to Clot Stiffness (PCS)	Contribution des plaquettes fonctionnelles à la rigidité globale du caillot. Valeur calculée (CS – FCS) <i>Zone de mesure : 2 à 50 hPa</i>
Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness (FCS)	Contribution du fibrinogène fonctionnel à la rigidité globale du caillot via un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et un inhibiteur plaquettaire (abciximab), en présence de polybrène. <i>Zone de mesure : 0,2 à 30 hPa</i>

Cette cartouche est particulièrement adaptée à une utilisation en périopératoire de chirurgie cardiaque, car permet de distinguer l'héparinémie résiduelle (CTH) de la

coagulopathie par consommation des différents facteurs de la coagulation par exemple.

Une deuxième cartouche, la cartouche QStat®, a été développée récemment pour s'adapter à d'autres situations cliniques. Les paramètres rendus lors de l'utilisation de cette cartouche sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres mesurés par la cartouche QStat®

Paramètres mesurés par la cartouche QStat®	
Clot Time (CT)	Temps de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque (kaolin) Zone de mesure : 60 à 480 secondes
Clot Stiffness (CS)	Rigidité globale du caillot mesurée avec un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et en présence de polybrène Zone de mesure : 2 à 65 hPa
Platelet Contribution to Clot Stiffness (PCS)	Contribution des plaquettes fonctionnelles à la rigidité globale du caillot. Valeur calculée (CS – FCS) Zone de mesure : 2 à 50 hPa
Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness (FCS)	Contribution du fibrinogène fonctionnel à la rigidité globale du caillot via un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et un inhibiteur plaquettaire (abciximab), en présence de polybrène Zone de mesure : 0,2 à 30 hPa
Clot Stability Lysis (CSL)	Perte de rigidité du caillot due à l' influence de la fibrinolyse , déterminée via un ratio normalisé de la rigidité du caillot (CS) en l'absence et en présence d'acide tranexamique Zone de mesure : 10 à 100%

Cette nouvelle cartouche est particulièrement adaptée au contexte traumatique, car elle permet de mettre en évidence l'excès de fibrinolyse (via le CSL) ou la dysfonction plaquettaire (via le PCS). Dans le contexte du traumatisé grave, ces dispositifs spécifiques semblent prometteurs d'après le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) [19].

Les résultats Quantra® sont présentés sous deux formes : des cadrans numériques associés à une zone verte correspondant à la norme (Figure 2), et des représentations cinétiques de formation du caillot sous forme de courbes qui peuvent être consultées en temps réel pendant l'analyse (Figure 3).

Pendant toute la durée de la réalisation de notre étude, le système Quantra® était localisé au sein du déchocage chirurgical. Les anesthésistes-réanimateurs ainsi que les infirmiers du service étaient préalablement formés à son utilisation.

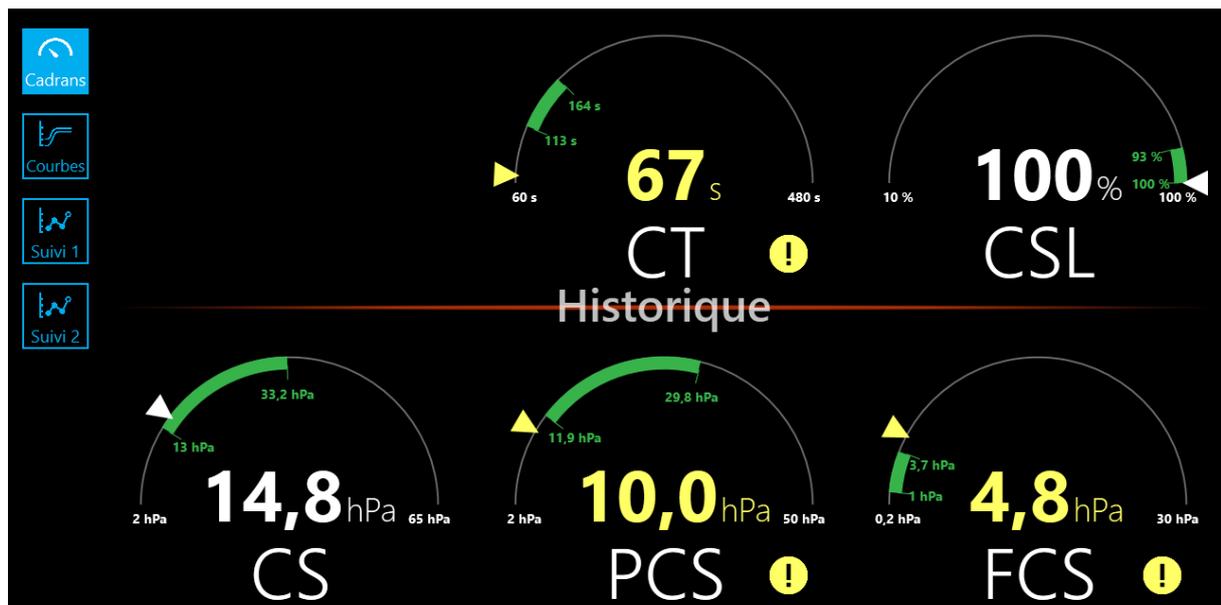


Figure 2 : Rendu visuel des résultats Quantra® au décours de l'analyse d'une cartouche QStat®

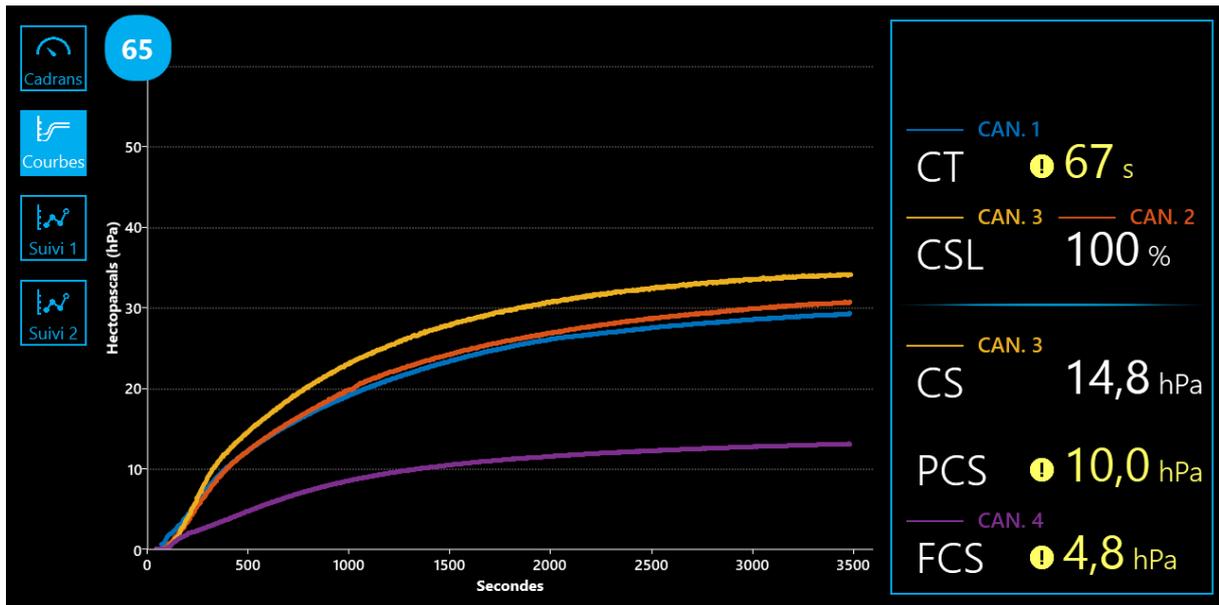


Figure 3 : Rendu visuel des résultats Quantra® au cours de l'analyse d'une cartouche QStat®

III. Matériel et méthode

A. Design de l'étude

L'étude TACTIC était une étude prospective monocentrique en deux phases successives. Une première phase observationnelle, ayant pour but de confirmer les performances diagnostiques du Quantra® et de sa cartouche QStat®, en les comparant aux données de laboratoire classique, pour les patients traumatisés les plus sévères qui constituaient la population cible de notre étude. Puis, uniquement si les corrélations entre Quantra® et biologie standard étaient suffisantes après analyse des données de la phase I (règle du « go/no go »), une seconde phase randomisée, contrôlée, en ouvert, comparant deux groupes parallèles (154 patients au total) : un groupe dans lequel les patients étaient pris en charge selon un algorithme standardisé basé sur les données obtenues par l'analyse Quantra®, et un groupe contrôle dans lequel les patients étaient pris en charge selon les résultats de la biologie standard.

B. Ethique

Un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) était obtenu le 04/02/2022 (Annexe A).

C. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions étaient identiques pour les deux phases de l'étude. Les sujets inclus étaient les patients majeurs admis au déchochage chirurgical du CHU de Lille en contexte de traumatisme grave (score RED FLAG ≥ 2 (Annexe B), ou à risque de coagulopathie du traumatisé sur décision du médecin sénior du déchochage). Les

critères d'exclusion étaient la grossesse en cours, l'inclusion dans une autre étude clinique susceptible d'interférer avec celle-ci, et l'absence de couverture sociale.

D. Consentement

Le consentement éclairé était obtenu dès l'admission du patient. Si l'état clinique du patient ne permettait pas son consentement éclairé, dans la mesure où notre étude ne présentait pas de risque majeur pour la personne humaine, une inclusion « en urgence » était possible. Dans ce cas le consentement éclairé du patient était obtenu ultérieurement, après amélioration de son état clinique.

E. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de la première phase était le coefficient de corrélation entre les valeurs du Quantra® (*Clot Time (CT)*, *Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness (FCS)*, et *Platelet Contribution to Clot Stiffness (PCS)*) et les valeurs correspondantes de biologie standard (Temps de Céphaline Activé (TCA), Fibrinogène Clauss, numération plaquettaire) à l'arrivée du patient au déchocage. Le dispositif Quantra® et sa cartouche QStat® étaient validés pour la seconde phase de l'étude si et seulement si les trois coefficients de corrélation (CT vs TCA, FCS vs Fibrinogène Clauss, PCS vs numération plaquettaire) étaient supérieurs à 0,7, ce qui correspondait à une corrélation forte [20]. Dans l'éventualité où ce critère n'était pas respecté, l'étude s'arrêtait avant la phase 2 (no go).

Le critère de jugement principal de la seconde phase était le nombre de concentrés de globules rouges (CGR) administrés dans les 24h de l'arrivée aux urgences.

F. Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires de la première phase étaient la vérification des seuils et de l'algorithme thérapeutique proposés par Quantra® pour la prise en charge des malades traumatisés, pour déterminer si les résultats obtenus par le Quantra® étaient prédictifs du recours aux produits sanguins.

Les critères de jugement secondaires de la seconde phase étaient :

- Nombre moyen de CGR transfusées, à 8 jours d'hospitalisation.
- Nombre (ou volume) de concentrés plaquettaires, de fibrinogène, de plasma frais congelés, d'acide tranexamique, administrés dans les 48h de l'admission.
- Délai entre l'admission et le décès (toute cause), à 28 jours.
- Durée d'hospitalisation en USI, à 28 jours.
- Durée d'hospitalisation, à 90 jours.
- L'intervalle de temps entre le prélèvement sanguin pour évaluer l'état de la coagulation et l'administration de chacun des produits sanguins.

G. Nombre de sujets nécessaires

Pour la phase I, le nombre de sujet nécessaire était calculé pour rejeter l'hypothèse nulle H_0 selon laquelle les corrélations entre Quantra® et biologie standard étaient $< 0,7$. La corrélation entre Quantra® et biologie standard était de 0,86 dans l'étude de Groves et al, et c'est donc cette valeur qui était retenue pour le calcul du nombre de sujet nécessaire [21]. Pour rejeter l'hypothèse nulle H_0 , avec une puissance de 80%, avec un risque d'erreur α de 5%, avec un test unilatéral, 37 patients étaient nécessaires.

Pour la phase II, l'objectif était de montrer que la stratégie de prise en charge standardisée utilisant le Quantra® permettait une épargne sanguine dans les 24h de l'admission. Dans l'étude randomisée contrôlée ITACTIC, le nombre médian de CGR transfusés à 24h était de 6 (4 à 10) dans le groupe contrôle [12]. La différence estimée entre nos deux groupes était de 1,5 unités globulaires à 24h. Le nombre de CGR transfusé correspond à une variable censée suivre une répartition log-normale, et dans ce contexte, le nombre de sujet nécessaire était calculé en utilisant la méthode de O'Keefe et al [22]. En considérant qu'une diminution de 1,5 CGR correspondrait à une diminution relative de 25%, avec une puissance de 80%, et un risque d'erreur α de 5%, 77 patients par groupe (soit 154 patients au total) étaient nécessaires. Au total, 191 patients devaient être inclus.

H. Paramètres étudiés

Pour chaque patient inclus dans notre étude, les paramètres suivants étaient étudiés :

- Paramètres démographiques : âge, sexe, IMC
- Paramètres cliniques à l'arrivée : FC, SpO₂, FR, PAs, PAm, PAd, score de Glasgow, recours à la ventilation mécanique
- *Injury Severity Score (ISS)*
- Date et heure d'admission hospitalière
- Motif d'admission et caractéristiques du traumatisme (pénétrant ou contondant, thoracique, abdominal, membres, crânien...)
- Médicaments et produits sanguins administrés avant l'arrivée à l'hôpital
- Date, heure et délai (admission/bilan) d'analyse des prélèvements sanguins
- Résultats obtenus par l'analyse Quantra® QStat : CT, CSL, CS, PCS et FCS

- Résultats obtenus par l'analyse de la biologie standard incluant notamment : TCAr, TP, INR, numération plaquettaire, fibrinogène, hémoglobine
- Pertes sanguines rapportées dans les 24h de la première analyse Quantra®
- Produits sanguins et thérapeutiques hémostatiques administrés dans les 24h de la première analyse Quantra®
- Outcomes cliniques : durée d'hospitalisation, durée d'hospitalisation en réanimation, durée de ventilation mécanique, décès

I. Randomisation

Lors de la phase randomisée interventionnelle, après confirmation des critères d'inclusion, les patients étaient randomisés, selon un ratio 1:1, dans le groupe interventionnel ou dans le groupe contrôle. La table de randomisation était générée par un statisticien indépendant qui n'était pas impliqué dans l'évaluation des patients.

J. Intervention

Lors de la première phase, un prélèvement sanguin était réalisé pour 37 patients dès leur admission au déchocage. Ce prélèvement était analysé simultanément par le dispositif Quantra® en utilisant une cartouche QStat®, et par le laboratoire d'hémostase standard. Des prélèvements supplémentaires à visée exploratoire (jusqu'à 4 par patient) pouvaient être réalisés pendant les 24 premières heures de prise en charge, y compris après l'administration de produits sanguins ou d'anti-fibrinolytiques. Après l'inclusion des patients, les données étaient recueillies via un eCRF et la corrélation entre les données fournies par le Quantra® et par le laboratoire était déterminée.

Lors de la seconde phase, un algorithme thérapeutique développé par Quantra® (Annexe C) était implanté comme « standard » de prise en charge dans le groupe intervention, c'est-à-dire lors de la prise en charge des patients correspondant aux critères d'inclusion. Avant le début de notre étude, le « gold standard » au déchocage chirurgical correspondait à l'utilisation exclusive du laboratoire d'hémostase standard, correspondant au groupe contrôle.

K. Analyse statistique

L'analyse statistique indépendante des données était réalisée par le service de Statistique Evaluation Economique et Data-management (SEED) du CHU de Lille, en utilisant le logiciel SAS (Version 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

L'analyse des corrélations n'était réalisée que chez les patients pour lesquels toutes les données biologiques étaient disponibles, une fois que tous les patients nécessaires étaient inclus et une fois que la base de données était gelée, aucune donnée manquante n'était donc attendue pour la première phase.

Après analyse des distributions des paramètres, les corrélations entre Quantra® et biologie standard étaient évaluées à l'aide d'un coefficient non paramétrique de Spearman. Chaque coefficient obtenu était comparé à la valeur théorique de 0,7 en utilisant un test unilatéral et en considérant un niveau de risque alpha de 5% (en utilisant la transformation de Fisher pour une approximation normale). Aucune correction pour les comparaisons multiples n'était appliquée. Le dispositif Quantra® était validé si les trois coefficients de corrélations étaient supérieurs à 0,7.

IV. Résultats

Un premier contact avec HemoSonics® était pris en octobre 2020. Une première version du protocole de l'étude était publiée le 30 novembre 2020. Le protocole était finalement finalisé le 22 janvier 2022. Un premier patient était inclus le 5 mai 2022. Le dernier patient était inclus le 4 octobre 2022. La base de données de la première phase était gelée le 30 novembre 2022. Le plan d'analyse statistique était validé le 01/12/2023. L'analyse statistique finale était rendue en mars 2024.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté en figure 4.

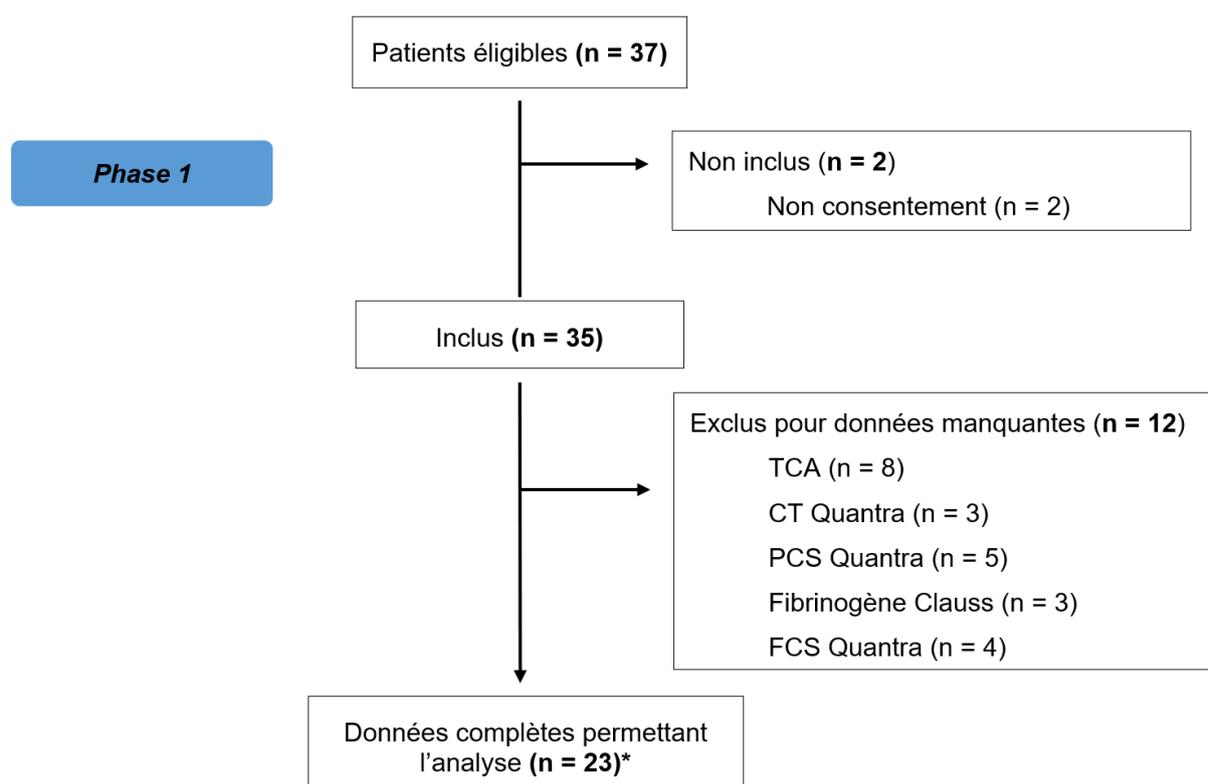


Figure 4 : Diagramme de flux de la phase 1 de l'étude TACTIC

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 3. Le score ISS moyen était de 19. Toutes les localisations lésionnelles (thorax, abdomen, tête/cou, membres, face) étaient représentées. Cinq patients (14%) sont décédés lors de leur séjour hospitalier, et la durée médiane de séjour hospitalier était de 26 jours.

Du fait de données manquantes, 12 patients étaient exclus de l'analyse principale. Les caractéristiques des patients dont les données étaient analysables (aucune donnée manquante pour les 6 critères biologiques étudiés) sont également présentées dans le tableau 3. Elles ne diffèrent pas des caractéristiques des 35 patients inclus.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques des patients inclus ¹	Patients inclus (n = 35)	Patients analysables (n = 23)
Caractéristiques démographiques		
Âge, années	40 (29 ; 61)	40 (25 ; 49)
Sexe, n (%)		
Homme	19 (54,3)	13 (56,5)
Femme	16 (45,7)	10 (43,5)
IMC, kg/m ² , n = 26, n = 15	24,3 (21,1 ; 25,9)	22,7 (20,9 ; 25,7)
Caractéristiques du traumatisme		
Score ISS	19 (9 ; 29)	24 (11 ; 29)
Localisation, n (%)		
Tête/cou	19 (54,3)	13 (56,5)
Thorax	25 (71,4)	18 (78,3)
Membres	22 (62,9)	18 (78,3)
Face	11 (31,4)	8 (34,8)
Abdominal	18 (51,4)	13 (56,5)
Traumatisme contondant	19 (54,3)	11 (47,8)
Traumatisme pénétrant	6 (17,1)	2 (8,7)
Données cliniques à l'admission		
Score de Glasgow, n = 34, n = 23	14 (6 ; 15)	14 (5 ; 15)
Patient intubé, n (%)	15 (42,8)	12 (52,2)
Noradrénaline, mg/h	0,0 (0,0 ; 2,0)	0,0 (0,0 ; 2,0)
Température, °C, n = 30, n = 20	36,4 (35,5 ; 37,1)	36,6 (34,8 ; 37,2)
FR, cycle/min, n = 26, n = 26	18 (17 ; 20)	18 (17 ; 20)
Saturation pulsée en oxygène, %	100 (98 ; 100)	100 (98 ; 100)
Fréquence cardiaque, bpm	99 (82 ; 120)	98 (79 ; 120)
PA systolique, mmHg, n = 31, n = 20	104 (88 ; 135)	107 (90,5 ; 135,0)
PA diastolique, mmHg, n = 31, n = 20	66 (52 ; 80)	70 (52,5 ; 78,5)
Devenir		
Recours aux produits sanguins ²	30 (85,7)	20 (87,0)
Décès hospitalier, n (%)	5 (14,3)	3 (13,0)
Patients transférés, n (%)	6 (17,1)	4 (17,4)
Durée de ventilation mécanique, jours	0,5 (0,0 ; 10,0)	4,5 (0,0 ; 18,0)
Durée de séjour en USI, jours	8 (2 ; 20)	11 (4 ; 22)
Durée de séjour en USI, > 28 jours, n (%)	7 (20)	7 (30,4)
Durée de séjour, jours, n = 33, n = 33	26 (9 ; 41)	28 (12 ; 53)
Durée de séjour, > 90 jours, n (%)	4 (11,4)	4 (17,4)
¹ En cas de données manquantes, le nombre de données disponibles est précisé. ² Tous produits sanguins confondus, en considérant toute la durée d'hospitalisation. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (déviation standard) ou en médiane (1 ^e quartile ; 3 ^e quartile) pour une distribution non gaussienne. Les variables catégorielles sont exprimées en fréquences et en pourcentages. Le caractère normal des distributions était vérifié graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Abréviations : IMC = Indice de masse corporelle, ISS = Injury Severity Score, °C = degré Celsius, min = minute, bpm = battement par minute, mmHg = millimètres de mercure, USI = unité de soin intensifs, FR = fréquence respiratoire		

Le recours à la transfusion de produits sanguins concernait 71% des patients dans les 24h de l'admission et 85,7% des patients si on considère toute la durée d'hospitalisation. Le détail des produits sanguins administrés dans les 24 premières heures est proposé dans le tableau 4. La moitié des patients (51%) recevaient des CGR, et 46% recevaient des PFC. Tous les patients qui recevaient des PFC recevaient des CGR, et tous les patients qui recevaient des plaquettes recevaient des PFC.

Tableau 4 : Recours aux produits sanguins dans les 24h de l'admission

Recours aux produits sanguins dans les 24h de l'admission	
Recours aux produits sanguins, n (%)	25/35 (71)
Type de produit sanguin	
	n/total (%)
Acide tranexamique (Exacyl®)	35/35 (100)
Plasma frais congelé (PFC)	16/35 (46)
Concentré de globule rouge (CGR)	18/35 (51)
Fibrinogène	9/35 (26)
Plaquettes	5/35 (14)
Concentré de complexe prothrombinique (CCP)	1/35 (3)
Facteur VII activé (FVIIa)	1/35 (3)
Nombre d'administration(s) parmi les patients ayant reçu au moins un produit sanguin dans les 24h de l'admission	
	Médiane (Q1 ; Q3) Min Max
Plasma frais congelé (PFC, en unité)	1 (0 ; 2) 0 9
Concentré de globule rouge (CGR, en unité)	2 (0 ; 4) 0 11
Fibrinogène (en gramme)	0 (0 ; 1) 0 3
Plaquettes (CP, en unité)	0 (0 ; 0) 0 6
¹ En cas de données manquantes, le nombre de données disponibles est précisé. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (déviations standard) ou en médiane (1 ^e quartile ; 3 ^e quartile) pour une distribution non gaussienne. Les variables catégorielles sont exprimées en fréquences et en pourcentages. <u>Abréviations</u> : Q1 = premier quartile, Q3 = troisième quartile, n = nombre, Min = minimum, Max = maximum	

Les résultats des analyses biologiques réalisées à l'admissions sont présentées dans le tableau 5. Huit patients (22,9%) présentaient une CAT à l'admission. La durée médiane de l'analyse Quantra® était de 46 min, mais il est important de noter que ce délai est conditionné par le rendu du CSL (Clot Stability to Lysis), alors que le CT, le PCS et le FCS étaient généralement rendus en une quinzaine de minutes.

Tableau 5 : Résultats des analyses biologiques réalisées à l'admission

Résultats des analyses biologiques réalisées à l'admission¹		
	Patients inclus (n = 35)	Patients analysables (n = 23)
Laboratoire standard		
Hématocrite, %, n = 34	32,4 (28,3 ; 36,1)	30,3 (27,1 ; 36,1)
Hémoglobine, g/dL, n = 34	11,0 (9,2 ; 12,7)	10,2 (8,9 ; 12,7)
INR, n = 32	1,2 (1,1 ; 1,3)	1,2 (1,1 ; 1,3)
INR > 1,2	8 (22,9)	6 (26,1)
TP, %	78,5 (67,5 ; 89,0)	75,0 (67,0 ; 83,0)
Numération plaquettaire, G/L	215 (173 ; 290)	196 (161 ; 272)
TCA, secondes, n = 27	31 (28 ; 35)	31 (29 ; 35)
TCA ratio n = 27	1,0 (0,9 ; 1,2)	1,0 (1,0 ; 1,2)
Fibrinogène Clauss, g/L, n = 32	2,0 (1,4 ; 2,4)	1,9 (1,4 ; 2,2)
Analyse Quantra®		
Durée de l'analyse Quantra®, min	46 (50 ; 51)	48 (44 ; 51)
PCS, hPa, n = 30	15,5 (10,0 ; 18,8)	15,8 (11,4 ; 18,8)
CT, secondes, n = 32	106,0 (95,5 ; 119,5)	107,0 (101,0 ; 118,0)
FCS, hPa, n = 31	1,3 (1,0 ; 2,2)	1,3 (1,1 ; 2,0)
CS, hPa, n = 31	16,7 (11,0 ; 20,3)	17,0 (12,6 ; 20,3)
CSL, %, n = 28, n = 22	99 (98 ; 100)	99 (98 ; 100)
¹ En cas de données manquantes, le nombre de données disponibles est précisé. Les résultats sont présentés en médianes (1 ^e quartile ; 3 ^e quartile). Abréviations : INR = <i>International Normalized Ratio</i> , TP = taux de prothrombine, TCA = temps de céphaline activé, PCS = <i>Platelet Contribution to clot Stiffness</i> , hPa = hectopascal, CT = <i>Clot Time</i> , FCS = <i>Fibrinogen Contribution to clot Stiffness</i> , CS = <i>Clot Stiffness</i> , CSL = <i>Clot Stability to Lysis</i>		

Douze des trente-cinq patients inclus présentaient au moins une donnée manquante pour l'un des six paramètres étudiés :

- **TCA** = 8 données manquantes (8 résultats non conformes/non rendus)
- **CT** = 3 données manquantes (1 résultat non conforme, 2 erreurs machines)

- **PCS** = 5 données manquantes (2 résultats non conformes, 2 erreurs machines, 1 erreur humaine)
- **Fibrinogène Clauss** = 3 données manquantes (3 résultats non conformes/non rendus)
- **FCS** = 4 données manquantes (1 résultat non conforme, 2 erreurs machines, 1 erreur humaine)

La distribution des six paramètres utilisés pour le calcul des corrélations constituant le critère de jugement principal était estimée en utilisant un noyau gaussien (selon la procédure SAS KDE). Ces distributions sont présentées en figure 5. Aucune des distributions obtenues n'était normale. Dans ce contexte, en accord avec le plan d'analyse statistique préétabli, l'analyse du critère de jugement principal était réalisée en utilisant un coefficient de corrélation non paramétrique de Spearman.

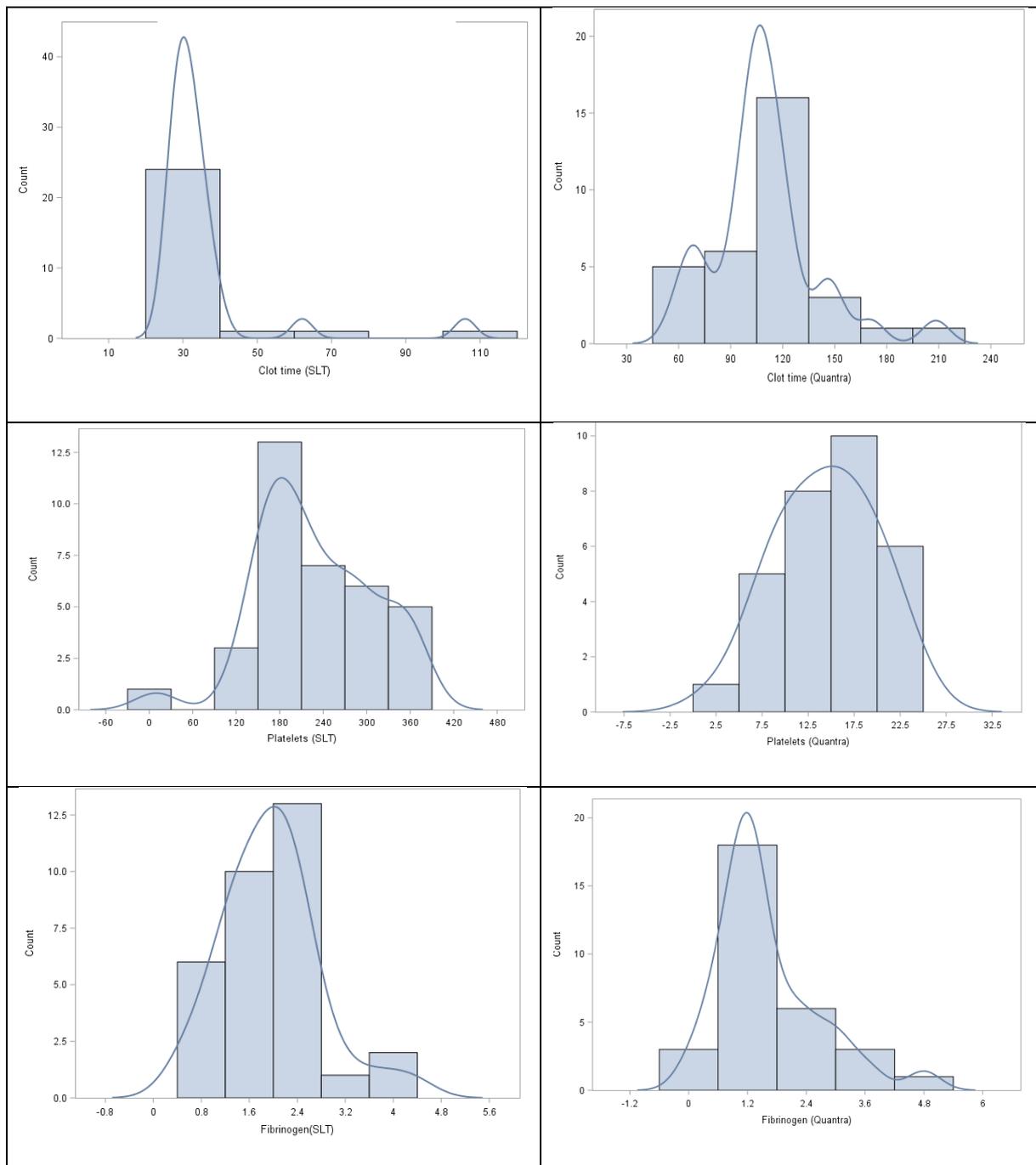


Figure 5 : Distribution des 6 paramètres biologiques utilisés pour le calcul des corrélations entre biologie standard et Quantra®

Clot Time (SLT) = TCA, Platelets (SLT) = Numération plaquettaire, Fibrinogen (SLT) = Fibrinogène Clauss, Clot Time (Quantra) = CT, Platelets (Quantra) = PCS, Fibrinogen (Quantra) = FCS

A. Analyse principale

Les résultats de l'analyse principale sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Analyse des corrélations entre Quantra® et biologie standard

Analyse des corrélations entre Quantra® et biologie standard				
	Médiane (EIQ)	Min Max	R (95% IC)	P unilatéral Rho0 = 0,7
Clot Time CT Quantra® vs TCA laboratoire				
Quantra®	107 (101 à 118)	70 171	0,39 (-0,04 à 0,68)	0,96
Laboratoire	31 (28 à 35)	26 106		
Plaquettes PCS Quantra® vs numération plaquettaire laboratoire				
Quantra®	15,8 (11,4 à 18,8)	6,9 23,5	0,46 (0,05 à 0,73)	0,99
Laboratoire	196 (161 à 272)	9 370		
Fibrinogène FCS Quantra® vs fibrinogène clauss laboratoire				
Quantra®	1,3 (1,1 à 2,0)	0,5 3,7	0,70 (0,38 à 0,86)	0,23
Laboratoire	1,9 (1,4 à 2,2)	1,0 3,7		
Analyse réalisée sur les 23 sujets dont les données étaient complètes pour les 6 critères biologiques considérés (n = 23). <u>Abréviations</u> : EIQ = Espace interquartile ; R = Coefficient de corrélation de Spearman après transformation de Fisher ; IC = intervalle de confiance ; P = P value ; CT = <i>Clot Time</i> ; TCA = temps de céphaline activée ; PCS = <i>Platelet contribution to Clot Stiffness</i> ; FCS = <i>Fibrinogen contribution to Clot Stiffness</i>				

Tous les coefficients de corrélation obtenus étaient inférieurs (ou égal) à 0,7. Aucun des tests unilatéraux de l'hypothèse nulle H_0 d'un $R \leq 0,70$ versus l'hypothèse alternative H_1 d'un $R > 0,70$ ne permettaient de rejeter l'hypothèse nulle H_0 au seuil de significativité retenu de 0,05.

B. Analyses exploratoires supplémentaires

Les résultats de l'analyse principale ne permettaient pas la poursuite de l'étude par sa phase interventionnelle (clause de « no go »). Des analyses exploratoires, non

anticipées par le protocole de l'étude, ont tout de même été réalisées.

a. Dispersion des données

Les diagrammes de dispersion des valeurs de chaque test de biologie standard et du paramètre Quantra® correspondant sont présentés en figure 6, 7 et 8. La relation entre chaque couple de paramètre est explorée en utilisant une B-spline cubique. Les associations sont monotones, à l'exception du fibrinogène Clauss/fibrinogène Quantra® en raison d'une valeur aberrante. Ces figures permettent de visualiser l'impact qu'ont pu avoir les dispersions respectives de chaque paramètre sur l'étude de leurs corrélations.

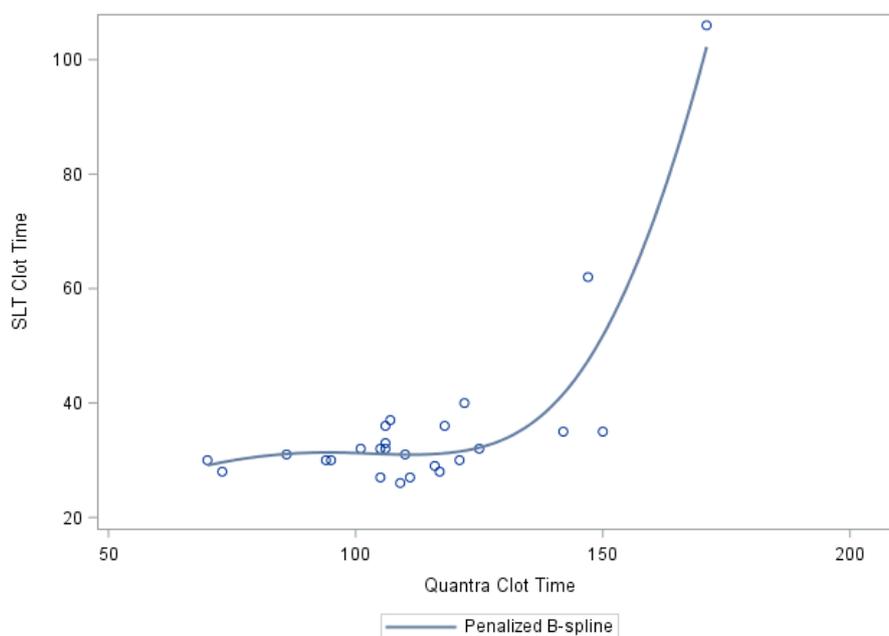


Figure 6 : Diagramme de dispersion des valeurs de Clot Time (Quantra®) et de TCA (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique

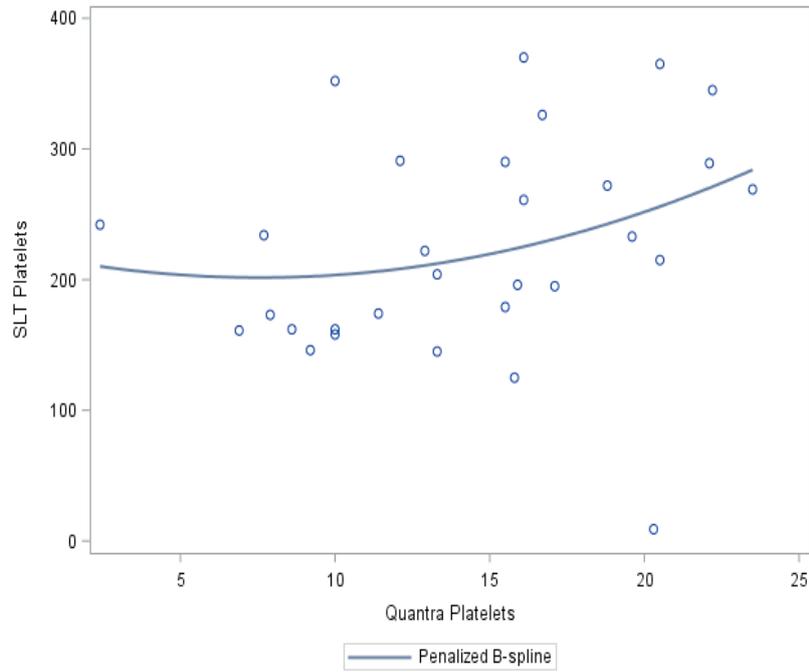


Figure 7 : Diagramme de dispersion des valeurs de PCS (Quantra®) et de numération plaquettaire (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique

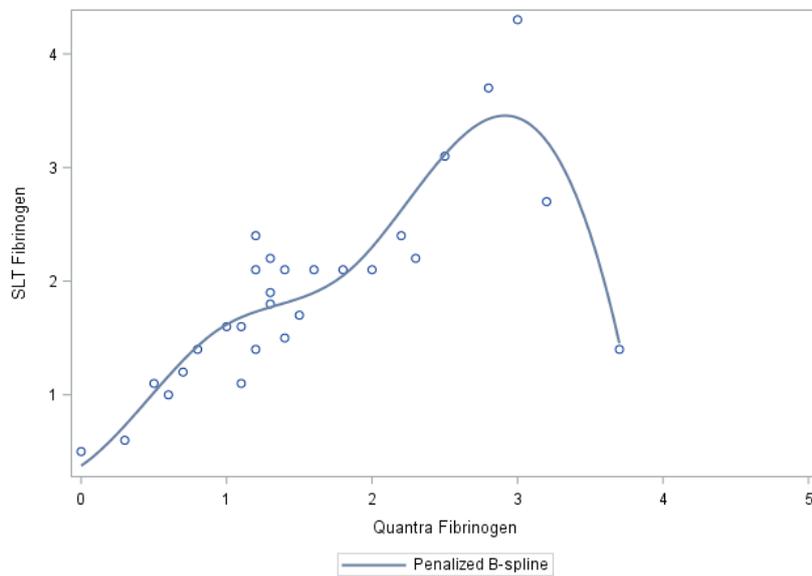


Figure 8 : Diagramme de dispersion des valeurs de FCS (Quantra®) et de fibrinogène Clauss (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique

b. Corrélations en considérant l'ensemble des données disponibles

Une analyse exploratoire des corrélations entre Quantra® et biologie standard était réalisée, en considérant cette fois-ci l'ensemble des données disponibles. Cette analyse était réalisée sur les 25 sujets dont les données étaient complètes pour le TCA et le CT, sur les 30 sujets dont les données étaient complètes pour les numérations plaquettaires et le PCS, et sur les 28 sujets dont les données étaient complètes pour le fibrinogène Clauss et le FCS. Cette analyse est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Analyse secondaire des corrélations entre Quantra® et biologie standard en considérant l'ensemble des données disponibles

Analyse secondaire des corrélations entre Quantra® et biologie standard en considérant l'ensemble des données disponibles				
	Médiane (EIQ)	Min Max	R (95% IC)	P unilatéral Rho0 = 0,7
Clot Time (n = 25) CT Quantra® vs TCA laboratoire				
Quantra®	109 (105 à 121)	70 171	0,47 (0,08 à 0,73)	0,96
Laboratoire	32 (30 à 35)	26 106		
Plaquettes (n = 30) PCS Quantra® vs numération plaquettaire laboratoire				
Quantra®	15,0 (10,0 à 18,8)	2,4 23,5	0,38 (0,02 à 0,65)	0,99
Laboratoire	218,5 (162,0 à 289,0)	9,0 370,0		
Fibrinogène (n = 28) FCS Quantra® vs fibrinogène clauss laboratoire				
Quantra®	1,3 (1,1 à 2,1)	0,0 3,7	0,77 (0,55 à 0,89)	0,24
Laboratoire	1,9 (1,4 à 2,2)	0,5 4,3		
Analyse réalisée sur les 25 sujets dont les données étaient complètes pour le TCA et le CT, sur les 30 sujets dont les données étaient complètes pour les plaquettes et le PCS, et sur les 28 sujets dont les données étaient complètes pour le fibrinogène clauss et le FCS. <u>Abréviations</u> : EIQ = espace interquartile ; R = Coefficient de corrélation de Spearman après transformation de Fisher ; IC = intervalle de confiance ; P = P value ; CT = Clot Time ; TCA = temps de céphaline activée ; PCS = <i>Platelet contribution to Clot Stiffness</i> ; FCS = <i>Fibrinogen contribution to Clot Stiffness</i>				

Même si l'une des corrélations était supérieure à 0,70 (FCS Quantra® vs fibrinogène Clauss), aucun des tests unilatéraux de l'hypothèse nulle H_0 d'un $R \leq 0,70$ versus l'hypothèse alternative H_1 d'un $R > 0,70$ ne permettaient de rejeter l'hypothèse nulle H_0 au seuil de significativité retenu de 0,05.

Cette analyse montre qu'au-delà de la problématique de données manquantes que nous avons rencontrée, les corrélations entre les différents paramètres étaient moins fortes dans notre population que dans l'étude de référence de Groves et al sur laquelle nos hypothèses initiales étaient basées [21].

c. Tableaux de contingence et fiabilité des tests

Dans l'optique d'évaluer la capacité du Quantra® à « prédire » le caractère normal ou anormal du résultat de biologie standard correspondant, des tableaux de contingence entre Quantra® et laboratoire étaient réalisés.

En contexte d'hémorragie aiguë traumatique, les seuils transfusionnels sont bien définis pour la biologie standard. Concernant les analyses Quantra®, nous avons utilisé les seuils préconisés par le constructeur. Les seuils sont présentés dans le tableau 8, et les tableaux de contingence entre les différents paramètres étudiés sont présentés dans les tableaux 9, 10, 11 et 12.

Tableau 8 : Seuils retenus

Seuils retenus	
Laboratoire standard	Quantra ®
Fibrinogène < 1,5 g/L	FCS < 1 hPa
TCA > 38 secondes	CT > 164 secondes
Ratio TCA > 1,2	CT > 164 secondes
Plaquettes < 100 G/L	PCS < 11,9 hPa

Concernant le TCA et le *Clot Time*, le Quantra® permettait d'identifier 38 vrais négatifs (CT normal et TCA normal), 7 vrais positifs (TCA allongé et CT allongé), 4 faux négatifs

(TCA allongé et CT normal) et aucun faux positif (TCA normal et CT allongé). La sensibilité et la spécificité du CT, en utilisant le seuil préconisé par le laboratoire, étaient respectivement 0,64 et 1.

Tableau 9 : Tableau de contingence entre TCA et CT

Tableau de contingence entre TCA et CT		
	TCA > 38s (anormal)	TCA ≤ 38s (normal)
CT > 164s (anormal)	7	0
CT ≤ 164s (normal)	4	38

Etant donné que les décisions thérapeutiques sont plus classiquement guidées par le ratio de TCA (défini par le rapport [TCA malade]/[TCA témoin]) plutôt que sur la valeur brute du TCA, une comparaison supplémentaire était effectuée entre le ratio de TCA (rTCA) et le CT. Le Quantra® permettait d'identifier 35 vrais négatifs (rTCA normal et CT normal), 7 vrais positifs (rTCA anormal et CT anormal), 7 faux négatifs (rTCA anormal et CT normal) et aucun faux positif (rTCA normal et CT anormal). La sensibilité et la spécificité du *Clot Time*, en utilisant le seuil préconisé par le laboratoire, étaient respectivement 0,50 et 1.

Tableau 10 : Tableau de contingence entre rTCA et CT

Tableau de contingence entre rTCA et CT		
	Ratio TCA > 1,2 (anormal)	Ratio TCA ≤ 1,2 (normal)
CT > 164s (anormal)	7	0
CT ≤ 164s (normal)	7	35

Concernant le fibrinogène Clauss et le FCS, le Quantra® permettait d'identifier 9 vrais positifs (fibrinogène anormal et FCS anormal), 33 vrais négatifs (fibrinogène normal et FCS normal), 7 faux négatifs (fibrinogène anormal et FCS normal) et 2 faux positifs (fibrinogène normal et FCS anormal). La sensibilité et la spécificité du FCS, en utilisant le seuil préconisé par le laboratoire, étaient respectivement 0,56 et 0,94.

Tableau 11 : Tableau de contingence entre fibrinogène Clauss et FCS

Tableau de contingence entre fibrinogène Clauss et FCS		
	Fibrinogène < 1,5 g/L (anormal)	Fibrinogène ≥ 1,5 g/L (normal)
FCS < 1 (anormal)	9	2
FCS ≥ 1 (normal)	7	33

Ces tableaux de contingence suggèrent que les seuils diagnostics des analyses Quantra® sont à optimiser, car les spécificités sont excellentes (1, 1 et 0,94) au prix de sensibilités plus faibles (0,64, 0,50 et 0,56) ce qui expose au risque de sous-triage des patients.

Concernant les plaquettes et le PCS, l'interprétation est plus complexe, car le PCS ne reflète pas la numération plaquettaire, mais la participation des plaquettes à la rigidité du caillot, qui intègre la notion de fonction plaquettaire. Dans le contexte où le laboratoire standard ne permet pas d'analyse de la fonction plaquettaire en routine, il n'est pas pertinent de parler de vrais/faux positifs/négatifs, et le calcul de sensibilité/spécificité du PCS est impossible.

Tableau 12 : Tableau de contingence entre numération plaquettaire et PCS

Tableau de contingence entre numération plaquettaire et PCS		
	Plaquettes < 100 G/L (anormal)	Plaquettes ≥ 100 G/L (normal)
PCS < 11,9 (anormal)	0	17
PCS ≥ 11,9 (normal)	1	33

d. Optimisation des seuils

Une analyse supplémentaire était réalisée, en considérant la valeur prédictive des paramètres rendus par le Quantra® (FCS et CT) pour prédire le caractère normal ou anormal des paramètres correspondants du laboratoire standard (Fibrinogène Clauss et TCA). Cette analyse n'a pas pu être réalisée pour les plaquettes (seuls 2 prélèvements étant sous le seuil de 100 G/L). En utilisant une régression logistique, et un risque alpha de 5%, l'aire sous la courbe ROC était déterminée. Le seuil optimal pour chaque paramètre était déterminé en utilisant le maximum de l'indice de Youden. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Valeur prédictive des paramètres Quantra® (FCS et CT) pour le caractère normal ou anormal des paramètres laboratoire (fibrinogène et TCA)

Valeur prédictive des paramètres Quantra® (FCS et CT) pour prédire le caractère normal ou anormal des paramètres laboratoire (Fibrinogène et TCA)						
	OR ¹ (95% IC)	p	ASC	Seuil ²	Se	Sp
FCS	0,13 (0,03 à 0,52)	0,004	0,86	< 1,3 (23/51 ; 45%) ³	0,88 (14/16)	0,74 (26/35)
CT	1,1 (1,03 à 1,17)	0,004	0,95	> 126 (12/49 ; 24%) ⁴	0,82 (9/11)	0,92 (35/38)

¹OR par unité d'incrément de la valeur du paramètre.
²Maximum de l'indice de Youden.
³Anormal si FCS < 1,3 : nombre/total, pourcentage.
⁴Anormal si CT > 126 : nombre/total, pourcentage.
Abréviations : OR = odds ratio, p = p value, ASC = Aire sous la courbe, Se = sensibilité, Sp = spécificité, FCS = Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness, CT = Clot Time

Cette analyse suggère l'utilisation d'un seuil de FCS à 1,3 (et non de 1,0) et d'un seuil de CT à 126 secondes (au lieu de 164), pour optimiser les sensibilités et spécificités du Quantra®.

La même analyse était réalisée pour évaluer la valeur prédictive du CT pour prédire le caractère normal ou anormal du ratio de TCA. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Valeur prédictive du Clot Time pour prédire le caractère normal ou anormal du ratio de TCA

Valeur prédictive du Clot Time pour prédire le caractère normal ou anormal du ratio de TCA						
	OR ¹ (95% IC)	p	ASC	Seuil ²	Se	Sp
CT	1,73 (1,19 à 2,50)	0,004	0,87	> 120 (20/49 ; 41%) ³	0,82 (9/11)	0,92 (35/38)
¹ OR par 10 unités d'incrément de la valeur du paramètre. ² Maximum de l'indice de Youden. ³ Anormal si CT > 120 : nombre/total, pourcentage. <u>Abréviations</u> : OR = odds ratio, p = p value, ASC = aire sous la courbe, Se = sensibilité, Sp = spécificité, CT = <i>Clot Time</i>						

Cette analyse suggère l'utilisation d'un seuil de CT à 120 secondes (et non de 164) pour optimiser sa sensibilité et sa spécificité.

Il est à noter que ces analyses étaient réalisées sur l'ensemble des prélèvements sanguins disponibles (51 pour le FCS, 49 pour le CT), certains patients prélevés plusieurs fois au cours de la prise en charge contribuant donc comme plusieurs unités statistiques.

Ces résultats suggèrent que les seuils diagnostics doivent être optimisés localement, en lien avec les hémobiologistes, pour optimiser les performances diagnostiques du dispositif.

V. Discussion

Les corrélations entre les tests de biologie standard et les tests Quantra® étant toutes inférieures ou égales au seuil prédéfini de 0,7, elles étaient jugées insuffisantes. La seconde phase de l'étude n'a pas été réalisée (clause de « no go »). Notre étude souffrait de plusieurs faiblesses méthodologiques.

A. Calcul du nombre de sujet nécessaire et clause de « go/no go »

Le calcul du nombre de sujet nécessaire pour la première phase était réalisé à partir des corrélations obtenues en chirurgie programmée avec la cartouche QPlus® (étude de Groves et al [21]). Si les bonnes performances diagnostiques du dispositif Quantra® et de la cartouche QPlus® semblent confirmées en chirurgie programmée notamment du rachis [13] ou cardio-vasculaire lourde [14], il y a moins de données disponibles en traumatologie et en chirurgie urgente avec la cartouche QStat®. Une seule étude comparant les données obtenues par la cartouche QStat® avec des données de ROTEM® était disponible lors de la rédaction de notre protocole, et cette dernière retrouvait de bons résultats de corrélations ($R = 0,83$ pour CS vs EXTEM A20, $R = 0,79$ pour FCS vs FIBTBEM A20 et $R = 0,79$ pour CT vs INTEM CT) entre le Quantra® et le ROTEM® [15].

En 2023 (donc après la rédaction de notre protocole), les études de Rosseto et al et de Duclos et al ont révélé que les corrélations entre Quantra® et biologie standard sont plus faibles qu'anticipé en contexte traumatique, les coefficients de corrélation n'étant pas tous $> 0,7$ dans ces études [23,24]. Cela a eu pour conséquence de rendre la clause de « no go » quasi-inévitable, et a résulté en une perte de puissance pour l'analyse du critère de jugement principal de notre première phase.

B. Données manquantes

Un nombre important de données manquantes a impacté négativement la puissance de notre étude. Si le nombre de sujet nécessaire défini au préalable de 37 patients a bien été respecté, les données de seulement 23 patients ont pu être analysées. Malheureusement, l'étalement dans le temps de la rédaction du protocole (plus d'un an), et le délai important qui a été nécessaire à la réalisation pratique notre étude (presque quatre ans au total entre l'idée initiale et le rendu des résultats pour la phase 1), ont contribué au gel trop précoce de la base de données. Le protocole prévoyait le gel de la base de données pour analyse statistique au décours de la phase 1, uniquement après l'inclusion de 37 patients dont les données étaient complètes et analysables. La base de données a été gelée après 37 patients éligibles « screenés », sans s'assurer que toutes leurs données seraient analysables. C'est ce qui explique que seuls 35 patients ont finalement pu être inclus, et 23 analysés pour le critère de jugement principal de la phase 1. Ces délais sont, en partie, liés à la pandémie COVID-19.

C. Problématique des seuils et de la variabilité inter-centre

L'une des craintes liées à l'utilisation des dispositifs de biologie délocalisée est leur variabilité inter-centre. Les conditions de stockage (température ou pression atmosphérique par exemple) du dispositif et de ses réactifs, ainsi que sa calibration, impactent le rendu des résultats. Par ailleurs, les analyses délocalisées étant réalisées par des personnels qui ne sont pas biologistes de formation, le respect des précautions pré-analytiques (par exemple : quantité de purge avant prélèvement, méthode de prélèvement, niveau de remplissage des tubes, délai entre prélèvement et analyse) n'est pas toujours optimal, surtout en contexte d'urgence. Or le respect de ces

précautions est une condition indispensable à l'obtention de résultats fiables pour tout examen de biologie, délocalisée ou non.

Cette problématique de variabilité inter-centre est bien illustrée par le fait que toutes les études publiées à ce jour ayant étudié le Quantra® et sa cartouche QStat® en contexte traumatique utilisaient des seuils différents pour les différents paramètres rendus par la machine (par exemple pour le CT : 166s dans l'étude de Groves et al, 146s dans l'étude de Rosseto et al, 144s dans l'étude de Duclos et al) [15,23,24]. C'est d'ailleurs ce qui avait motivé la première phase de notre étude : l'idée était de valider les seuils proposés par Hemosonics® dans les conditions locales du déchocage chirurgical de Lille. Notre étude suggère que ces seuils n'étaient pas optimaux, comme le suggère l'analyse supplémentaire exploratoire qui visait à redéfinir des seuils pour le CT et le FCS. D'autres études seront nécessaires pour redéfinir formellement ces seuils dans les conditions locales du déchocage de Lille.

D. Cas particulier du PCS

Une analyse rétrospective du registre Traumabase® (www.traumabase.eu) suggère que la transfusion plaquettaire précoce (< 6h du trauma) est un facteur indépendant de survie, y compris en l'absence de thrombopénie [25]. Ces données laissent entendre que la mise en évidence rapide d'une dysfonction plaquettaire est fondamentale de la prise en charge des polytraumatisés.

Dans notre étude comme dans la littérature, la numération plaquettaire et le PCS étaient les résultats les moins bien corrélés [15,23]. Comme expliqué précédemment, le seuil de 0,7, retenu arbitrairement, pourrait ne pas convenir à la comparaison PCS *versus* numération plaquettaire dans le trauma, car à notre connaissance ce dernier n'est jamais atteint dans la littérature jusqu'à présent.

Il est probable que la physiopathologie de la coagulopathie traumatique contribue à expliquer ce résultat, par les phénomènes de ballonnisation plaquettaire [26] et/ou d'épuisement plaquettaire [27]. Pour rappel (cf tableau 2), le PCS est une valeur calculée obtenue par la soustraction du FCS au CS, reflétant donc la part liée aux plaquettes (nombre + fonction) de la rigidité du caillot lorsque l'hémostase est déclenchée par la voie extrinsèque. Le PCS est une valeur composite, qui dépend à la fois de la numération et de la fonction plaquettaire, qui semble particulièrement pertinent en contexte traumatique pour mettre en évidence la présence ou non d'une thrombopathie. Il semble donc cohérent que le PCS ne soit pas parfaitement corrélé avec la numération plaquettaire.

Les analyseurs de fonction plaquettaire s'avèrent cependant décevants en contexte traumatique. Ils ne permettent pas à l'heure actuelle d'éliminer ou d'affirmer la présence d'anti-agrégants plaquettaires [28–30], et leur performance comme outil prédictif de saignement reste à confirmer car les études existantes sont très hétérogènes et discordantes [31–34]. Leur place pour guider la prise en charge de l'hémostase reste à définir, car si certaines études semblent suggérer leur intérêt chez les traumatisés crâniens notamment pour corriger la thrombopathie traumatique [28,34] et diminuer le recours aux produits sanguins [35,36], ces résultats sont remis en question par d'autres études qui ne retrouvent pas de bénéfice à la transfusion plaquettaire même en cas de dysfonction plaquettaire [33,37]. L'une des explications potentielles de cette discordance est que la transfusion plaquettaire pourrait améliorer la fonction plaquettaire lorsque la dysfonction est médiée par le récepteur AA, mais pas lorsque la dysfonction plaquettaire est induite par l'ADP [38]. A l'heure actuelle, l'utilisation des dispositifs d'analyse de la fonction plaquettaire dans le contexte de la prise en charge des polytraumatisés n'est pas recommandée [2].

E. Forces de notre étude

Les forces de notre étude étaient sa nature prospective, et son caractère pragmatique, qui semblent confirmer la faisabilité d'intégrer un dispositif d'hémostase délocalisée dans la prise en charge des polytraumatisés au déchocage de Lille.

La simplicité des critères d'inclusion et d'exclusion permettait un recrutement actif et rapide des patients (> 7 par mois en moyenne), qui correspondaient à la population cible de l'étude : ISS moyen à 19 (correspondants à des polytraumatisés « sérieux »), 22,9% de coagulopathie aiguë traumatique (définie par un INR > 1,2), recours aux produits sanguins chez 85,7% des patients.

Les résultats rendus par le Quantra® étaient présentés selon des cadrans numériques légendés rendant leur interprétation très intuitive, ce qui peut constituer une force par rapport au ROTEM® ou au TEG®. Le rendu des résultats était très rapide (quinzaine de minute pour la majorité des paramètres d'intérêt).

VI. Conclusion

Les corrélations respectives entre biologie standard (TCA, fibrinogène Clauss et numération plaquettaire) et Quantra® (CT, FCS et PCS) étaient insuffisantes. La phase interventionnelle comparant les deux stratégies pour la prise en charge des patients à risque de coagulopathie aiguë traumatique n'a pas pu être réalisée.

De futures études devront chercher à optimiser localement les seuils diagnostics utilisés par le Quantra®, avant de pouvoir envisager une étude interventionnelle comparant les deux outils diagnostics pour la prise en charge des polytraumatisés.

Cette étape de comparaison entre biologie délocalisée et biologie standard est indispensable, car la biologie standard constitue actuellement le gold standard de la prise en charge des polytraumatisés. Cependant confronter deux méthodes si différentes est complexe, et risque de limiter l'émergence de ces nouveaux dispositifs qui sont prometteurs : tant par la nature des analyses qu'ils proposent que par la vitesse à laquelle celles-ci sont rendues.

La place exacte des dispositifs d'analyse délocalisée de l'hémostase dans la prise en charge des situations traumatiques, où le facteur temps influence la survie, reste à préciser.

VII. Liste des figures

Figure 1 : Le dispositif Quantra et une cartouche d'utilisation	7
Figure 2 : Rendu visuel des résultats Quantra® au décours de l'analyse d'une cartouche QStat®	10
Figure 3 : Rendu visuel des résultats Quantra® au cours de l'analyse d'une cartouche QStat®	11
Figure 4 : Diagramme de flux de la phase 1 de l'étude TACTIC	18
Figure 5 : Distribution des 6 paramètres biologiques utilisés pour le calcul des corrélations entre biologie standard et Quantra®	24
Figure 6 : Diagramme de dispersion des valeurs de Clot Time (Quantra®) et de TCA (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique	26
Figure 7 : Diagramme de dispersion des valeurs de PCS (Quantra®) et de numération plaquettaire (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique	27
Figure 8 : Diagramme de dispersion des valeurs de FCS (Quantra®) et de fibrinogène Clauss (laboratoire), dont la relation est explorée par une B-spline cubique	27

VIII. Liste des tableaux

Tableau 1 : Paramètres mesurés par la cartouche QPlus®	8
Tableau 2 : Paramètres mesurés par la cartouche QStat®	9
Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus	20
Tableau 4 : Recours aux produits sanguins dans les 24h de l'admission.....	21
Tableau 5 : Résultat des analyses biologiques réalisées à l'admission.....	22
Tableau 6 : Analyse des corrélations entre Quantra® et biologie standard	25
Tableau 7 : Analyse secondaire des corrélations entre Quantra® et biologie standard en considérant l'ensemble des données disponibles.....	28
Tableau 8 : Seuils retenus	29
Tableau 9 : Tableau de contingence entre TCA et CT	30
Tableau 10 : Tableau de contingence entre rTCA et CT	30
Tableau 11 : Tableau de contingence entre fibrinogène Clauss et FCS.....	31
Tableau 12 : Tableau de contingence entre numération plaquettaire et PCS	32
Tableau 13 : Valeur prédictive des paramètres Quantra® (FCS et CT) pour le caractère normal ou anormal des paramètres laboratoire (fibrinogène et TCA).....	32
Tableau 14 : Valeur prédictive du Clot Time pour prédire le caractère normal ou anormal du ratio de TCA.....	33

IX. Références

- [1] Godier A, Bacus M, Kipnis E, Tavernier B, Guidat A, Rauch A, et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *Br J Anaesth* 2016;117:592–600. <https://doi.org/10.1093/bja/aew317>.
- [2] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27:80. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>.
- [3] MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma: *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2003;55:39–44. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF>.
- [4] Cole E, Weaver A, Gall L, West A, Nevin D, Tallach R, et al. A Decade of Damage Control Resuscitation: New Transfusion Practice, New Survivors, New Directions. *Ann Surg* 2021;273:1215–20. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003657>.
- [5] Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM, et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia* 2017;72:1317–26. <https://doi.org/10.1111/anae.13920>.
- [6] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.007>.
- [7] Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroeder A, Abdalla M, Ferreira R, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg* 2019;129:1209–21. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004355>.
- [8] Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:88–120. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>.
- [9] Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice?: *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:305–12. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283212c7c>.
- [10] Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55. <https://doi.org/10.1186/cc8948>.
- [11] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 2016;263:1051–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001608>.
- [12] Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2021;47:49–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06266-1>.

- [13] Naik BI, Durieux ME, Knisely A, Sharma J, Bui-Huynh VC, Yalamuru B, et al. SEER Sonorheometry Versus Rotational Thromboelastometry in Large Volume Blood Loss Spine Surgery: *Anesth Analg* 2016;123:1380–9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001509>.
- [14] Baryshnikova E, Di Dedda U, Ranucci M. A Comparative Study of SEER Sonorheometry Versus Standard Coagulation Tests, Rotational Thromboelastometry, and Multiple Electrode Aggregometry in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:1590–8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.011>.
- [15] Michelson EA, Cripps MW, Ray B, Winegar DA, Viola F. Initial clinical experience with the Quantra QStat System in adult trauma patients. *Trauma Surg Acute Care Open* 2020;5:e000581. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000581>.
- [16] Corey FS, Walker WF. Sonic Estimation of Elasticity via Resonance: A New Method of Assessing Hemostasis. *Ann Biomed Eng* 2016;44:1405–24. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1460-y>.
- [17] DeAnda A, Levy G, Kinsky M, Sanjoto P, Garcia M, Avandsalehi KR, et al. Comparison of the Quantra QPlus System With Thromboelastography in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:1030–6. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.058>.
- [18] Baulig W, Akbas S, Schütt PK, Keul W, Jovic M, Berdat P, et al. Comparison of the resonance sonorheometry based Quantra® system with rotational thromboelastometry ROTEM® sigma in cardiac surgery – a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2021;21:260. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01469-5>.
- [19] Rouillet S, De Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:539–48. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.014>.
- [20] Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum. 1988.
- [21] Groves DS, Welsby IJ, Naik BI, Tanaka K, Hauck JN, Greenberg CS, et al. Multicenter Evaluation of the Quantra QPlus System in Adult Patients Undergoing Major Surgical Procedures. *Anesth Analg* 2020;130:899–909. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004659>.
- [22] O’Keeffe AG, Ambler G, Barber JA. Sample size calculations based on a difference in medians for positively skewed outcomes in health care studies. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:157. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0426-1>.
- [23] Rossetto A, Wohlgemut JM, Brohi K, Davenport R. Sonorheometry versus rotational thromboelastometry in trauma: a comparison of diagnostic and prognostic performance. *J Thromb Haemost* 2023;21:2114–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.04.031>.
- [24] Duclos G, Fleury M, Grosdidier C, Lakbar I, Antonini F, Lassale B, et al. Blood coagulation test abnormalities in trauma patients detected by sonorheometry: a retrospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:100163. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100163>.
- [25] Hamada SR, Garrigue D, Nougue H, Meyer A, Boutonnet M, Meaudre E, et al. Impact of platelet transfusion on outcomes in trauma patients. *Crit Care* 2022;26:49. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03928-y>.

- [26] Vulliamy P, Gillespie S, Armstrong PC, Allan HE, Warner TD, Brohi K. Histone H4 induces platelet ballooning and microparticle release during trauma hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci* 2019;116:17444–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904978116>.
- [27] Pareti FI, Capitanio A, Mannucci L, Ponticelli C, Mannucci PM. Acquired dysfunction due to the circulation of “exhausted” platelets. *Am J Med* 1980;69:235–40. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90383-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90383-6).
- [28] Lindblad C, Thelin EP, Nekludov M, Frostell A, Nelson DW, Svensson M, et al. Assessment of Platelet Function in Traumatic Brain Injury—A Retrospective Observational Study in the Neuro-Critical Care Setting. *Front Neurol* 2018;9:15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00015>.
- [29] Barton CA, Oetken HJ, Roberti GJ, Dewey EN, Goodman A, Schreiber M. Thromboelastography with platelet mapping: Limited predictive ability in detecting preinjury antiplatelet agent use. *J Trauma Acute Care Surg* 2021;91:803–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003172>.
- [30] Eastman DK, Spilman SK, Tang K, Sidwell RA, Pelaez CA. Platelet Reactivity Testing for Aspirin Patients Who Sustain Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Surg Res* 2021;263:186–92. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.01.039>.
- [31] Connelly CR, Yonge JD, McCully SP, Hart KD, Hilliard TC, Lape DE, et al. Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients. *J Surg Res* 2017;212:260–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.008>.
- [32] Alvikas J, Zenati M, Campwala I, Jansen JO, Hassoune A, Phelos H, et al. Rapid detection of platelet inhibition and dysfunction in traumatic brain injury: A prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg* 2022;92:167–76. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003427>.
- [33] Guillotte AR, Herbert JP, Madsen R, Hammer RD, Litofsky NS. Effects of platelet dysfunction and platelet transfusion on outcomes in traumatic brain injury patients. *Brain Inj* 2018;32:1849–57. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1536805>.
- [34] Miles MVP, Hicks RC, Parmer H, Brown C, Edwards A, Stewart K, et al. Traumatic brain injury patients with platelet inhibition receiving platelet transfusion demonstrate decreased need for neurosurgical intervention and decreased mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2022;92:701–7. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003516>.
- [35] Furay E, Daley M, Teixeira PG, Coopwood TB, Aydelotte JD, Malesa N, et al. Goal-directed platelet transfusions correct platelet dysfunction and may improve survival in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;85:881–7. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002047>.
- [36] Pelaez CA, Spilman SK, Bell CT, Eastman DK, Sidwell RA. Not all head injured patients on antiplatelet drugs need platelets: Integrating platelet reactivity testing into platelet transfusion guidelines. *Injury* 2019;50:73–8. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.08.020>.
- [37] Choi PA, Parry PV, Bauer JS, Zusman BE, Panczykowski DM, Puccio AM, et al. Use of Aspirin and P2Y12 Response Assays in Detecting Reversal of Platelet Inhibition With Platelet Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury on Antiplatelet Therapy. *Neurosurgery* 2017;80:98–104. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001401>.
- [38] Sirajuddin S, Valdez C, DePalma L, Maluso P, Singhal R, Schroeder M, et al. Inhibition of platelet function is common following even minor injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:328–32. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001057>.

X. Annexes

A. Avis favorable du CPP

Titre :

TACTIC - Évaluation de la performance clinique du système Quantra® analyseur d'hémostase et sa cartouche QStat® chez les patients en état de choc hémorragique post- traumatique

Ce dossier a été étudié en séance le 13/01/2022 16:00 et mandat a été donné au président du CPP d'émettre l'avis à réception des réponses du déposant aux dernières demandes. Au vu des réponses obtenues, l'avis suivant a donc été émis le 04/02/2022.

Avis favorable

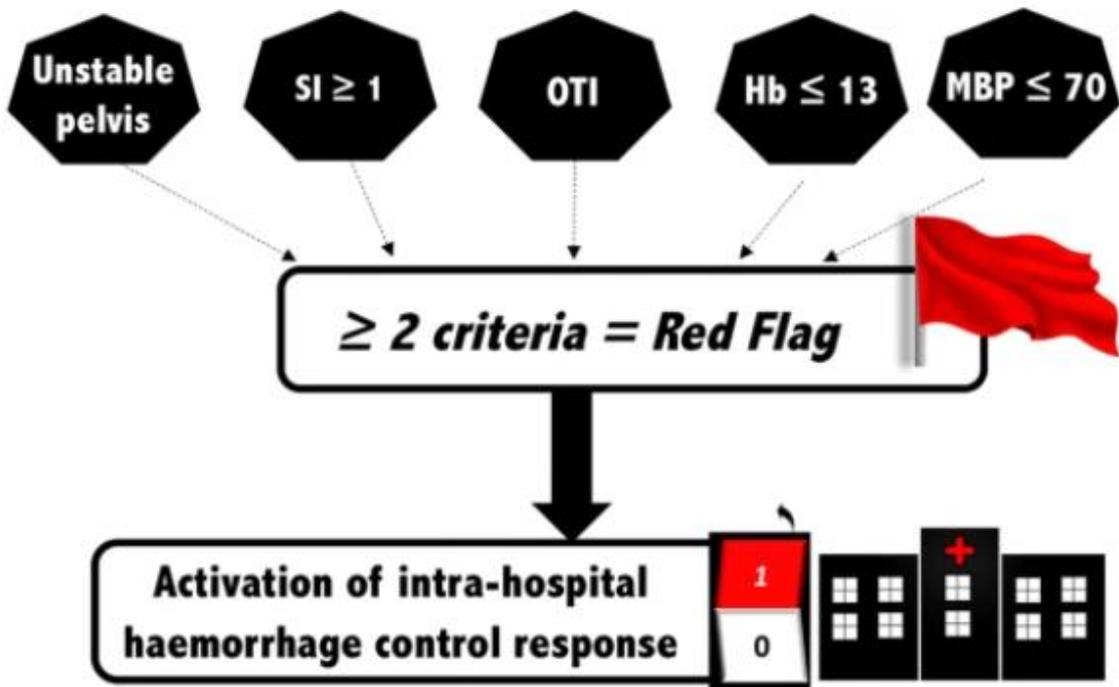
Cet avis est valable deux ans. Si vous n'avez pas été en mesure d'inclure des participants dans ce délai, vous pouvez demander au CPP une prorogation de cet avis avant la fin de validité de ce dernier (voir en ce sens l'article R.1123-26 du code de la santé publique).

La date de la notification de l'avis sur le SI fait foi.

Personnes ayant délibéré

Collège	Catégorie	Nom et prénom
Collège I	Spécialiste de médecine générale	LOEB Gerard
Collège I	Qualification RIPH - Autre	de la PORTE Sabine
Collège I	Qualification RIPH - Biostatistique ou épidémiologie	MILOJEVIC Kolia
Collège I	Pharmacien hospitalier	DURAND Annie
Collège I	Qualification RIPH - Autre	LEVIER Axel
Collège I	Spécialiste de médecine générale	QUEFFELEC Ariane
Collège II	Compétence éthique	LOISEAU Léon
Collège II	Compétence en sciences humaines et sociales ou action sociale	CATZ Michèle
Collège II	Compétence juridique	LAIGNEAU Jean-François
Collège II	Représentant d'association agréée	TAVERNY Nicole

B. Score RED-FLAG



C. Algorithmes proposés par HemoSonics®

Quantra Trauma Algorithm Source: TACTIC Study

Defined Trauma Induced Coagulopathy (TIC) by the following parameters:

- Hypocoagulation (INR >1.2)
- Hypofibrinogenemia (< 2.0 g/L)
- Thrombocytopenia (< 100 X10⁹/L)

The goal was to develop data-driven treatment algorithms that best demonstrated these thresholds for ROTEM, TEG and CCT.

Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, Juffermans NP, Naess PA, Rourke C, Eaglestone S, Ostrowski SR, Stensballe J, Stanworth S, Maegele M, Goslings C, Johansson PI, Brohi K, Gaarder C; TACTIC/INTRN collaborators. **Data-driven Development of ROTEM and TEG Algorithms for the Management of Trauma Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study.** Ann Surg. 2018 May 23. doi: 10.1097/SLA.0000000000002825. [Epub ahead of print]



Copyright ©2019 HemoSonics. All Rights Reserved.

PRE-02-032820-19-US 1

Quantra Trauma Algorithm Source: TACTIC Study

Combined ROTEM, TEG and SLT data for a pragmatic algorithm:

ROTEM	TEG	CCT
FIBRINOGEN FCS < 1.9 hPa If FIBTEM CA5 < 10 mm Give additional 4g equivalent of fibrinogen (as cryoprecipitate or concentrate)	FIBRINOGEN If FF TEG MA < 20 mm Give additional 4g equivalent of fibrinogen (as cryoprecipitate or concentrate)	FIBRINOGEN FCS < 1.9 hPa If Fibrinogen < 2 g/L Give additional 4g equivalent of fibrinogen (as cryoprecipitate or concentrate)
PLATELETS PCS < 14.1 hPa If (EXTEM CA5 - FIBTEM CA5) < 30 mm Give 1 additional pool of platelets	PLATELETS If (rTEG MA - FF TEG MA) < 45 mm Give 1 additional pool of platelets	PLATELETS PCS < 14.2 hPa If platelets < 100 x 10 ⁹ /L Give 1 additional pool of platelets
PLASMA CS > 13.7 hPa; CT > 189 sec and/or high INR If EXTEM CA5 ≥ 40 mm AND EXTEM CT > 80 s Give 4 additional units of plasma	PLASMA If rTEG MA ≥ 65 mm AND rTEG ACT > 120 s Give 4 additional units of plasma	PLASMA high INR and FCS > 1.9 h Pa If INR > 1.2 AND Fibrinogen ≥ 2 g/L Give 4 additional units of plasma
TRANEXAMIC ACID < 93% CSL If EXTEM LY30 < 85 % Give additional 1g tranexamic acid	TRANEXAMIC ACID If rTEG LY30 > 10 % Give additional 1g tranexamic acid	C Quantra Parameter equivalents in red

A CA5 = clot amplitude at 5 minutes, CT = clotting time, LY30 = lysis index at 30 minutes, FF = functional fibrinogen, rTEG = rapid TEG, MA = maximum amplitude, ACT = activated clotting time, LY30 = clot lysis at 30 minutes
B

Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, Juffermans NP, Naess PA, Rourke C, Eaglestone S, Ostrowski SR, Stensballe J, Stanworth S, Maegele M, Goslings C, Johansson PI, Brohi K, Gaarder C; TACTIC/INTRN collaborators. **Data-driven Development of ROTEM and TEG Algorithms for the Management of Trauma Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study.** Ann Surg. 2018 May 23. doi: 10.1097/SLA.0000000000002825. [Epub ahead of print]



Copyright ©2019 HemoSonics. All Rights Reserved.

PRE-02-032820-19-US 5



Quantra QStat Hemostasis Assessment - Trauma / Acute Care Surgery

Testing Protocol

Diffuse Bleeding & transfusion is considered

Base conditions are optimized, i.e. (pH, Hct, Temp, Ca⁺⁺)

- Baseline test – Initial Hemostatic Assessment (concurrent with or after 1st round MTP)
- After bleeding intervention – 15 min after therapeutic intervention (eliminate MTP and move to goal-directed component replacement as able).

Diagnostic and Therapeutic Order of Priority

- 1 ➔ Hyperfibrinolysis: CSL < 93% - Give antifibrinolytic
- 2 ➔ Clot Stiffness (CS) - < 13.7 hPa = Low Clot Stiffness (CS)
 - Fibrinogen (FCS) - if FCS < 1.9 hPa: Give Fibrinogen: **Target to FCS > 2.0 hPa**
 - Platelets (PCS) - if PCS < 14.1 hPa: Give Platelets: **Target to PCS > 14.2 hPa**
- 3 ➔ Clotting Factors - if CT > 189 sec, Give clotting factors: **Target to < 166 sec**

Target and Trigger values should be validated by each institution. Therapy is based on approved institutional protocol.



Quantra QStat Hemostasis Assessment – Trauma / Acute Care Surgery – Therapy Guide

Antifibrinolytics -

- Consider if not given previously if severely low CS/FCS or CSL < 93%

Fibrinogen –

- $[(\text{net gain FCS}) \times (\text{kg})] / 20 = \text{grams of Fibrinogen Conc.}$
- $[(\text{net gain FCS}) \times (\text{kg})] / 4 = \# \text{ of individual units of cryoprecipitate } (\# \text{ of individual units} / 5 = \# \text{ pooled units})$

Platelets -

- if net desired gain of PCS > 6.6 hPa give 2 units of platelets
- if net desired gain of PCS < 6.5 hPa give 1 unit of platelets
- if known DAPT – also consider DDVAP

Enzymatic Factors -

If CT < 189 sec; target to < 167 sec (also send STAT INR)

- FFP - 10 mL (per kg)
- PCC - 15 IU (per kg) (low dose) or PCC manufacturer IFU dosing guided by INR

XI. Serment d'Hippocrate

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

**Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle
aux principes traditionnels.**

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

AUTEUR : Nom : LEBLANC

Prénom : Paul

Date de soutenance : 4 juin 2024

Titre de la thèse : Évaluation de la performance clinique du système Quantra® analyseur d'hémostase et sa cartouche QStat® chez les patients en état de choc traumatique (étude TACTIC)

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES : Anesthésie-réanimation et médecine périopératoire

Mots-clés : Trauma, coagulopathie, choc hémorragique, hémostase, biologie délocalisée, Quantra

Résumé :

Rationnel : L'hémorragie est fréquente chez les patients traumatisés, et elle se complique d'une coagulopathie aiguë traumatique (CAT) chez environ 1/3 des patients. L'identification et la correction précoce de cette coagulopathie est l'un des challenges de la prise en charge des traumatisés graves.

Méthode : L'étude TACTIC était une étude prospective monocentrique en deux phases successives. Une première phase observationnelle, ayant pour but de confirmer les performances diagnostiques du Quantra® et de sa cartouche QStat®, en les comparant aux données de laboratoire classique. Puis, uniquement si les corrélations entre Quantra® et biologie standard étaient suffisantes, une seconde phase interventionnelle, randomisée contrôlée qui avait pour but de comparer une prise en charge basée sur le Quantra® avec une prise en charge « contrôle » basée sur les données de biologie standard.

Résultats : Trente-cinq patients étaient inclus dans la première phase. Du fait de données manquantes, douze patients étaient exclus de l'analyse principale. Les coefficients de corrélation obtenus entre biologie standard (TCA, fibrinogène Clauss et numération plaquettaire) et Quantra® (CT, FCS et PCS) étaient respectivement 0,39, 0,46 et 0,70. Les corrélations étaient jugées insuffisantes pour poursuivre l'étude par sa phase interventionnelle.

Conclusion : La place du dispositif Quantra® dans la prise en charge des traumatisés à risque de coagulopathie aiguë traumatique, où le facteur temps influence la survie, reste à préciser.

Composition du Jury :

Président : Professeur Benoît TAVERNIER

Asseseurs : Professeure Sophie SUSSEN, Docteur Benjamin BIJOK, Docteur Vincent LEJEUNE

Directeur de thèse : Professeure Delphine GARRIGUE-HUET