



Stratégies transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux

Thèse

Amélie Boutin

Doctorat en épidémiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

Stratégies transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux

Thèse

Amélie Boutin

Sous la direction de :

Alexis F. Turgeon, directeur de recherche

Lynne Moore, codirectrice de recherche

Résumé

Les pratiques transfusionnelles optimales demeurent incertaines chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves. En l'absence de données probantes et en présence de divergences d'opinions parmi les experts quant aux transfusions de culots globulaires chez cette population, nous avons réalisé une revue systématique et deux études de cohortes sur le sujet. Ces 3 études avaient pour objectif de décrire les fréquences de transfusions, d'évaluer les déterminants potentiels et d'estimer l'association entre les transfusions de culots globulaires et les issues cliniques, telle la mortalité.

La revue systématique a permis de synthétiser les connaissances disponibles dans les écrits scientifiques actuels relatifs aux transfusions de culots globulaires. Nous avons observé une fréquence importante des transfusions à travers les études, de l'ordre de 36 % (IC 95 % 28 à 44; 23 études) et des seuils transfusionnels variables (de 60 à 100 g/L). Peu d'études ont évalué les déterminants des transfusions. Aucune différence significative de la mortalité chez les patients transfusés comparativement à ceux non transfusés n'a pu être démontrée, mais des durées de séjour plus longues ont été observées à la suite de transfusions.

L'étude de cohorte pancanadienne a permis de souligner la variabilité des pratiques transfusionnelles à travers les centres de traumatologie canadiens, avec des fréquences de transfusions par centre allant de 16 à 35 %, avec une moyenne de 28 % (IC 95 % 27 à 29 %). Nous avons pu identifier les traumatismes extracérébraux sérieux et l'anémie comme étant de potentiels déterminants majeurs des décisions transfusionnelles. Par ailleurs, nous avons pu observer une augmentation significative de l'ensemble des issues défavorables chez les patients transfusés.

L'étude de cohorte provinciale, à l'aide de données plus précises quant à la temporalité de l'exposition et de la mortalité, nous a permis de caractériser l'évolution des niveaux d'hémoglobine et des pratiques transfusionnelles en cours de séjours hospitaliers à l'unité de soins intensifs. Nous avons pu observer une concentration d'hémoglobine prétransfusionnelle médiane de 81 g/L (étendue interquartile de 67 à 100). Après ajustement, les issues défavorables étaient significativement plus fréquentes chez les patients transfusés que ceux non transfusés. Une tendance non significative vers

des rapports de risque plus défavorables à la suite de transfusions chez les patients présentant des niveaux d'hémoglobine plus élevés a été observée pour la majorité des issues.

Abstract

Optimal red blood cell transfusion practices remain unclear for patients with moderate and severe traumatic brain injuries. Considering evidences are lacking and scientific experts have expressed divergent opinions, we conducted a systematic review and two cohort studies to evaluate red blood cell transfusion practices in this population. These three studies had for objective to describe red blood cell transfusions frequency, to evaluate potential determinants and to estimate the association between red blood cell transfusions and clinical outcomes, such as mortality.

The systematic review allowed to synthetize knowledge currently available in published studies regarding red blood cell transfusion. We observed a high frequency of transfusion across studies, with 36% (95%CI 28 to 44; 23 studies) being transfused at some point during hospital stay. Reported hemoglobin thresholds varied between 60 and 100 g/L. Few studies evaluated potential determinants. No significant difference in mortality between patients who received transfusion or not was observed. However, lenght of stay were longer following transfusions.

Our canadian multicenter cohort study highlighted the variability in transfusionnal practices across the country, with transfusion frequencies varying from 16 to 35% (mean 28%, 95%CI 27 to 29%). We identified serious extracerebral traumas and anemia as major determinants of transfusions. We also observed an increased risk of unfavorable outcomes (mortality, complications, lenght of stay) in patients who were transfused compared to those who were not, in adjusted statistical models.

Our provincial cohort study, using hospital laboratory and pathology data, allowed to characterize the evolution of hemoglobin levels over intensive care unit stay, as well as transfusion practices. We observed a median pre-transfusional hemoglobin level of 81 g/L (IQR 67 to 100). After adjustment, unfavorable outcomes were significantly more frequent in transfused patients than non transfused. We observed a non significant trend toward higher risk ratios of unfavorable outcomes after transfusions in strata of patients with higher hemoglobin levels in most models.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	v
Table des matières	vi
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des figures.....	xvi
Remerciements.....	xviii
Avant-propos	xix
1 Introduction.....	1
1.1 Anémie	3
1.1.1 Définition.....	3
1.1.2 Épidémiologie.....	3
1.1.3 Principaux mécanismes de développement	3
1.1.4 Conséquences.....	5
1.1.5 Coûts associés	6
1.2 Culots globulaires	6
1.2.1 Préparation	7
1.2.2 Pourquoi transfuser ?	7
1.2.3 Risques associés aux transfusions de culots globulaires	7
1.2.4 Impact de l'âge du sang.....	10
1.2.5 Coûts associés	11
1.3 Taux d'hémoglobine et transfusions à l'unité de soins intensifs	11
1.3.1 Que savons-nous ?.....	11
1.3.2 Limites des connaissances actuelles.....	14

1.4	Trauma et produits sanguins	14
1.5	Traumatismes craniocérébraux et pratiques transfusionnelles : l'absence de consensus clinique.....	15
1.5.1	Effet de la concentration en hémoglobine sur le tissu cérébral.....	16
1.5.2	Impact du traumatisme sur les mécanismes régulateurs et l'apport cérébral en oxygène	17
1.5.3	Guides de pratiques et opinions d'experts.....	18
1.5.4	En résumé	19
1.6	Stratégies transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux.....	20
1.6.1	Pertinence d'une étude dans cette sous-population	20
1.6.2	Programme de recherche	20
1.6.3	Recherche antérieure	21
1.6.4	Question de recherche	21
1.6.5	Hypothèses.....	21
1.6.6	Objectifs.....	22
2	Méthodologie.....	23
2.1	Sources de données et devis d'étude.....	23
2.1.1	Revue de littérature	23
2.1.2	Cohorte 1 : Bases de données administratives pancanadiennes	24
2.1.3	Cohorte 2 : Base de données hospitalière et registre national.....	25
2.2	Population d'étude.....	26
2.3	Variables.....	27
2.3.1	Exposition	27
2.3.2	Variables indépendantes	28
2.3.3	Issues	30
2.3.4	Traitement des données manquantes	31

2.4	Analyses statistiques	32
2.4.1	Modèles d'analyse de fréquence	32
2.4.2	Modèles de calcul de poids relatifs	32
2.4.3	Modèles d'analyse des variables dépendantes dichotomiques	33
2.4.4	Modèles d'analyse des variables dépendantes continues	37
2.4.5	Analyses additionnelles	37
3	Revue systématique de la littérature / Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis	39
3.1	Résumé	40
3.2	Abstract	42
3.3	Keywords.....	42
3.4	Introduction.....	43
3.5	Methods.....	44
3.5.1	Protocol and registration	44
3.5.2	Eligibility criteria	44
3.5.3	Information sources	44
3.5.4	Search Strategy	44
3.5.5	Study selection	45
3.5.6	Data collection process.....	45
3.5.7	Data items	45
3.5.8	Risk of bias of individual studies	45
3.5.9	Statistical analyses	46
3.5.10	Additional analyses.....	46
3.5.11	Methodological quality of the review	47
3.6	Results	47
3.6.1	Study characteristics.....	47

3.6.2	Risk of bias within and across studies	48
3.6.3	Results of individual studies and synthesis of results	48
3.7	Discussion	51
3.7.1	Limitations and strengths	53
3.7.2	Conclusions	54
3.8	Competing interests	55
3.9	Funding	55
3.10	Acknowledgments	55
3.11	References	56
	Appendix A. Search strategy for MEDLINE/PubMed	69
	Appendix B. Funnel plot of the cumulative incidences of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury.....	70
4	Étude de cohorte 1 / Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centers: a multicenter cohort study.....	71
4.1	Résumé	72
4.2	Abstract	74
4.3	Introduction.....	76
4.4	Methods.....	77
4.4.1	Study design and setting	77
4.4.2	Participants.....	77
4.4.3	Data sources	77
4.4.4	Variables.....	78
4.4.5	Sample size	79
4.4.6	Statistical analyses	79
4.5	Results	81
4.5.1	Red blood cell transfusion frequency.....	82

4.5.2	Potential determinants.....	82
4.5.3	Clinical outcomes	83
4.6	Discussion	84
4.6.1	Strengths and limitations	86
4.6.2	Conclusion.....	88
4.7	References	89
	Appendix A. Eligibility criteria of the National Trauma Registry Comprehensive Data Set.....	100
	Appendix B. List of interventions.....	101
5	Étude de cohorte 2 / Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusions in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: a retrospective cohort study	103
5.1	Résumé	104
5.2	Abstract	106
5.3	Introduction.....	107
5.4	Methods.....	108
5.4.1	Study design and setting	108
5.4.2	Participants.....	108
5.4.3	Data sources	108
5.4.4	Variables.....	109
5.4.5	Sample size considerations	110
5.4.6	Statistical analyses	111
5.5	Results	113
5.5.1	Patients' characteristics	113
5.5.2	Red blood cell transfusions and hemoglobin levels	113
5.5.3	Mortality	114
5.5.4	Neurological complications	114
5.5.5	Trauma complications.....	114

5.5.6	Length of stay	115
5.5.7	Additional analyses.....	115
5.6	Discussion	115
5.6.1	Strengths and limitations	117
5.6.2	Conclusions	119
5.7	Acknowledgments	120
5.8	Conflict of interest.....	120
5.9	References	121
	Appendix A. List of interventions.....	130
	Appendix B. List of neurological complications	131
6	Discussion	132
6.1	Forces et limites des études	135
7	Conclusions	140
8	Références	141
	Annexe 1. Programme de recherche TSiTBI	155
	Annexe 2. Conceptualisation du problème	156
	Annexe 3. Équipe de recherche.....	159
	Membres de l'équipe de recherche.....	159
	Comité d'experts	159
	Annexe 4. Revue systématique / Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol.....	160
	Abstract.....	161
	Keywords	162
	Background.....	163
	Objectives	163
	Methods	164

Protocol and registration	164
Study design	164
Eligibility criteria	164
Information sources	164
Search Strategy	165
Study selection.....	165
Data collection process.....	166
Data items.....	166
Risk of bias in individual studies	166
Summary measures.....	166
Synthesis of results.....	167
Risk of bias	167
Additional analyses	168
Discussion	169
Expected benefits	169
Inform future studies	169
Limitations.....	169
Funding.....	171
Competing interests	171
Authors' contribution	171
Acknowledgment.....	171
References	172
Appendix A. Search strategy for MEDLINE/PubMed	177
Appendix B. Outcome variables.....	180
Annexe 5. Cohorte 1/ Liste de variables disponibles (ICIS)	183

Annexe 6. Cohorte 2/ Eligibility criteria of the Nova Scotia Trauma Registry	186
Annexe 7. Liste de comorbidités identifiées et codes CIM-10.....	188
Annexe 8. Listes des interventions à risque de saignement	189
Annexe 9. Complications neurologiques et non neurologiques et codes CIM-10	190
Annexe 10. Analyse supplémentaire des données de la cohorte 1.....	192
Poids relatifs des transfusions de culots globulaires dans la variation expliquée de la mortalité .	192
Annexe 11. Analyses supplémentaires des données de la cohorte 2	195
Rapports de taux instantanés de la mortalité en fonction des transfusions de culots globulaires et des concentrations d'hémoglobine.....	195

Liste des tableaux

Tableau 1. Réactions indésirables possibles à la suite de transfusion de produits sanguins.....	8
Tableau 2. Risques relatifs comparant l'adoption d'une stratégie transfusionnelle restrictive ou libérale.....	12
Tableau 3. Structure générale des codes AIS.....	29
Tableau 4. Composantes de l'échelle de coma de Glasgow.....	30
Article 1	
Table 1. Characteristics of included studies.....	61
Table 2. Sensitivity and subgroup analyses of cumulative incidence* of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury	63
Table 3. Characteristics of reported red blood cell transfusions.....	64
Article 2	
Table 1. Characteristics of participants	97
Table 2. Adjusted* risk ratios and 95% CIs of the association between determinants and red blood cell receipt of at least one transfusion	98
Table 3. Adjusted* risk ratios and hazard ratios of outcomes according to transfusion status, overall and by strata	99
Article 3	
Table 1. Characteristics of patients.....	125
Table 2. Adjusted risk ratios* for mortality according to red blood cell transfusion and hemoglobin level.....	126
Table 3. Adjusted hazard ratios* of mortality according to red blood cell transfusion or hemoglobin level.....	127

Table 4. Adjusted risk ratios* of neurological complications and trauma complications according to red blood cell transfusion or hemoglobin level 128

Table 5. Adjusted hazard ratios* of intensive care unit or hospital stay according to red blood cell transfusion or hemoglobin level (multiplicative inverse of hazard ratios of being discharged alive from intensive care unit or hospital) 129

Annexe 11

Tableau 1. Rapports de taux instantanés de la mortalité selon l'exposition aux transfusions de culots globulaires et les concentrations d'hémoglobines, variables considérées comme dépendantes du temps 196

Liste des figures

Article 1

Figure 1. Flow diagram of studies 66

Figure 2. Risk of bias in the estimation of the frequency of red blood cell transfusion in patients with TBI from included studies 67

Figure 3. Cumulative incidence of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury .. 68

Article 2

Figure 1. Flow diagram 95

Figure 2. Relative weight of potential determinants of red blood cell transfusions 96

Article 3

Figure 1. Median daily nadir hemoglobin (Hb) in the intensive care unit (ICU) according to transfusion status 124

Annexe 2

Figure 1. Graphe orienté acyclique de la relation entre hémoglobine, transfusions de culots globulaires et mortalité 157

Figure 2. Ajustement minimal du graphe orienté acyclique de la relation entre hémoglobine, transfusions de culots globulaires et mortalité : âge, sexe, comorbidités, GCS, AIS tête, traumatisme extracérébral et sa gravité, chirurgie ou autres interventions invasives 158

Annexe 10

Figure 1. Poids relatifs des transfusions de culots globulaires et de groupe de variables potentiellement confondantes dans l'évaluation de la mortalité 193

Figure 2. Poids relatifs des transfusions de culots globulaires et de groupe de variables potentiellement confondantes (incluant les interventions invasives ayant un risque accru de saignement) dans l'évaluation de la mortalité 193

less is more

Remerciements

Mon projet de doctorat n'aurait pu être réalisé sans la contribution des coauteurs des articles inclus dans cette thèse. L'ensemble des volets de ce projet doctoral, de l'élaboration du protocole à la diffusion des résultats, ont été réalisés avec le support de l'équipe de mon directeur, Dr Alexis Turgeon, et le soutien constant de ma codirectrice, Dre Lynne Moore.

Tout au long de mon projet doctoral, j'ai bénéficié du soutien du Canadian Critical Care Trials Group. J'ai aussi pu bénéficier des conseils et de l'expertise de Xavier Neveu et Brice Lionel Batomen Kuimi, statisticiens au sein de l'Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé du Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, lors du nettoyage des bases et des analyses statistiques. Je tiens à remercier l'ensemble des collaborateurs pour leur intérêt, leurs commentaires et leurs suggestions dans la réalisation de ce projet. Sans vous tous, celui-ci n'aurait pu être mené à terme dans les délais impartis.

Je remercie aussi les organismes subventionnaires ayant fourni un soutien financier. Grâce au programme de bourses d'études supérieures du Canada Frederick Banting et Charles Best – bourses au doctorat (BESC-D) des Instituts de recherche en santé du Canada, j'ai pu de me consacrer à ce projet sans préoccupation d'ordre économique. La réalisation de ces études a aussi été rendue possible par le soutien financier du Consortium pour le développement de la recherche en traumatologie des Fonds de Recherche Québec–Santé.

Et un énorme merci surtout à mes ami-e-s Sarah, Shakti, Michèle S, Géraldine, Mélanie, Justine, Claire, Luc, Michèle D, Marie-Laurence, avec qui j'ai entre autres trainé dans les cafés pour des journées ou soirées d'étude ou de rédaction, ou à qui j'ai demandé des avis, partagé mes questionnements. Merci à Mélanie et à Mathieu pour les suggestions musicales qui auront agrémenté les périodes de rédaction. Merci à mes ami-e-s du milieu artistique, Myriam, Natalia et tout le monde des labos de création, entre autres, pour les moments d'exploration de créativité sous diverses formes. Merci à chacun d'entre vous pour votre écoute, pour votre soutien, pour votre présence tout simplement !

Avant-propos

Le protocole de la revue systématique, qui a été publié, ainsi que 3 articles présentant les résultats des études, sont insérés dans cette thèse. L'auteure de cette thèse est aussi première auteure de l'ensemble des articles en découlant.

Les protocoles de recherche des trois études présentées ont été rédigés en collaboration avec l'ensemble des cochercheurs. Pour cette raison, la langue de rédaction fut l'anglais. Les données ont été recueillies et analysées par l'auteure principale, sous la supervision de Dr Alexis Turgeon et de Dre Lynne Moore. Les résultats ont été interprétés par l'auteure et révisés par l'ensemble des coauteurs. Les manuscrits ont été rédigés par l'auteure et ont fait l'objet d'une révision critique de la part de l'ensemble des coauteurs.

Au moment du dépôt de cette thèse, le protocole et l'article présentant les résultats de la revue systématique ont été publiés.

Références :

Boutin A, Chassé M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, Lacroix J, Fergusson DA, Desjardins P, Turgeon AF. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2014 Jun 18;3:66.

Boutin A, Chassé M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, Griesdale D, Desjardins P, Lacroix J, Fergusson D, Turgeon A. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2016 Jan;30(1):15-24.

Les 2 articles supplémentaires insérés dans cette thèse sont en voie d'être soumis pour publication.

1 Introduction

Les pratiques transfusionnelles représentent un domaine de recherche d'importance en médecine de soins intensifs. Une proportion élevée des patients admis à l'unité des soins intensifs développera une anémie, soit une baisse de la concentration d'hémoglobine dans le sang, au cours du séjour hospitalier [1-3]. Considérant que les globules rouges, et plus spécifiquement l'hémoglobine, sont responsables du transport de l'oxygène jusqu'aux différents tissus, de basses concentrations d'hémoglobine impliquent qu'une quantité moindre d'oxygène parvient aux organes. Alors que l'anémie peut s'avérer délétère dans une multitude de situations, les transfusions de culots globulaires allogéniques (globules rouges provenant d'un donneur), utilisées dans le but de corriger l'anémie, ont aussi été associées à des effets indésirables et des complications. Ainsi, une hausse de mortalité et de morbidité – incluant infections, défaillance multiviscérale et syndrome de détresse respiratoire aiguë – a été observée à la suite de transfusions sanguines [2, 3]. De plus, les implications économiques découlant de l'usage des produits sanguins [4] et leur disponibilité somme toute limitée demandent un usage optimal des ressources, et plus spécifiquement des culots globulaires.

Dans le contexte des soins intensifs médicaux généraux et chirurgicaux, il a été démontré qu'une anémie modérée peut être tolérée sans augmentation de morbidité en comparaison à une approche plus interventionniste misant sur la transfusion de culots globulaires et le maintien d'une concentration en hémoglobine élevée. En effet, une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil transfusionnel de 70 g/L) semble être tout aussi sécuritaire qu'une stratégie libérale (seuil transfusionnel de 100 g/L) d'après les résultats d'un essai clinique d'envergure [5]. L'approche restrictive, en plus de diminuer le risque de complications lié à la transfusion de produits sanguins, présente aussi l'avantage de réduire l'usage d'un produit thérapeutique coûteux [4]. Des études supplémentaires sur le sujet ont permis d'observer une tendance générale vers la sécurité de stratégies transfusionnelles restrictives [6], sans toutefois pouvoir assurer l'applicabilité de cette approche dans toutes les sous-populations de patients admis à l'unité de soins intensifs.

Les patients présentant des lésions cérébrales en phase aiguë constituent une clientèle particulière du fait de l'importance que joue l'apport en oxygène cérébral dans cette population lequel, lorsque

défaillant, peut générer de l'hypoxémie et de l'hypoxie cellulaire pouvant entraîner des conséquences néfastes à long terme sur le tissu cérébral [7, 8]. Les victimes de traumatismes craniocérébraux (TCC) présentent une réaction inflammatoire découlant du traumatisme. Souvent polytraumatisés, ils reçoivent des produits sanguins en phase aiguë afin de compenser les pertes sanguines dues à des saignements importants. Lorsqu'ils atteignent un état hémodynamique stable, les pertes érythrocytaires se poursuivent à travers différents mécanismes (prélèvements sanguins, réaction inflammatoire détruisant les globules rouges, diminution de la production des globules, etc.) [7] et une anémie se développe chez environ 27 à 69 % d'entre eux [9]. L'apport en oxygène cérébral est d'autant plus important chez ces patients que les tissus cérébraux sont fragilisés par la lésion cérébrale traumatique aiguë, et donc possiblement plus susceptibles de subir des lésions secondaires. Souvent sous-représentés dans les études antérieures portant sur les stratégies transfusionnelles, il est difficile de savoir si les conclusions des études sont appropriées pour ces patients.

En l'absence de données cliniques claires à propos des bénéfices et effets secondaires néfastes des transfusions chez cette sous-population de patients des soins intensifs, plusieurs opinions divergentes ont été exprimées. Alors que certains experts soutiennent qu'une approche transfusionnelle libérale serait plus adéquate pour ces patients afin de limiter le risque de lésions cérébrales secondaires liées à l'hypoxémie, d'autres ont exprimé un soutien aux stratégies restrictives en raison des effets néfastes liés aux transfusions et l'absence de bénéfices clairs au niveau de l'oxygénation cérébrale [7, 10-13].

Du fait de l'absence de données probantes et la persistance d'opinions cliniques divergentes, les guides de pratique demeurent prudents quant aux conseils relatifs aux transfusions de culots globulaires [14, 15][16-18]. Ce contexte laisse place à une variation des pratiques cliniques et à une utilisation sous-optimale des produits sanguins. De nombreux auteurs ont exprimé la nécessité d'accumuler des données et des preuves afin d'établir de manière plus claire quel est le rôle des transfusions de culots globulaires dans le traitement des victimes de traumatismes craniocérébraux [6, 10, 12, 19, 20].

1.1 Anémie

Les globules rouges ou érythrocytes sont une des composantes du sang ayant entre autres pour rôle le transport d'oxygène vers les tissus. Cette tâche est réalisée par le biais de la liaison de l'oxygène à une métalloprotéine, l'hémoglobine.

1.1.1 Définition

L'anémie correspond à une diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang. Elle est généralement définie comme un passage sous le seuil des 130 g/L chez les hommes et 120 g/L chez les femmes [21]. Une concentration d'hémoglobine sous les 70 g/L est communément admise comme signe d'une anémie grave, associée à un risque élevé de décès [22-26]. Chez des individus refusant les transfusions, il a toutefois été observé qu'une hémodilution allant jusqu'à 50 g/L pouvait être tolérée [27].

1.1.2 Épidémiologie

L'anémie est une pathologie fréquente, affectant environ le quart de la population mondiale, l'Afrique présentant la prévalence la plus élevée à travers le monde, avec environ 50 % des femmes affectées. Un déficit en fer en raison d'une alimentation déficiente ou de problèmes d'absorption constitue un des principaux facteurs de risque [21].

L'anémie est aussi fréquente en milieu hospitalier, affectant environ la moitié des patients admis [28, 29]. Le développement d'une anémie en cours d'hospitalisation s'avère particulièrement important dans les unités de soins intensifs où l'état précaire des patients prédispose à diverses complications. Aussi, la présence d'une anémie a été associée à une plus grande gravité de l'état clinique et à des issues cliniques défavorables [1, 30].

1.1.3 Principaux mécanismes de développement

Plusieurs processus peuvent entraîner une anémie. La réduction de la concentration d'hémoglobine dans le sang peut résulter globalement d'une réduction de la production d'érythrocytes, de leur perte, ou de leur destruction.

1.1.3.1 Nutrition

Un apport insuffisant ou une malabsorption menant à un déficit en fer, acide folique ou vitamine B12 peut réduire et altérer la production de globules rouges. Alors que les déficits alimentaires expliquent une part importante des anémies à travers le monde, ils représentent une cause unique relativement peu fréquente chez les patients des unités de soins intensifs : 9 % souffrant d'un déficit en fer, 2 % en acide folique et 2 % en vitamine B12 [31].

1.1.3.2 Prélèvements sanguins

Les phlébotomies, ou prises de sang, sont un mécanisme par lequel une quantité non négligeable de tissu sanguin est perdue [30, 32-34]. Jusqu'à 70 mL par jour peuvent ainsi être soutirés chez un patient admis dans une unité de soins intensifs afin de réaliser les tests diagnostiques sanguins et assurer un suivi des données physiologiques [32].

1.1.3.3 Saignements et troubles de la coagulation

Les pertes de globules rouges peuvent évidemment être causées par une hémorragie suivant un traumatisme ou une chirurgie. La perte de tissu sanguin par saignement entrainera nécessairement une diminution de la quantité d'hémoglobine en circulation. Par ailleurs, des saignements gastro-intestinaux sont une cause fréquente de saignements majeurs chez les patients des soins intensifs [35, 36]. Les troubles de coagulations, des lésions des muqueuses induites par le stress et l'assistance respiratoire mécanique sont parmi les causes sous-jacentes les plus fréquentes des saignements gastro-intestinaux [36, 37]. D'autres interventions thérapeutiques ainsi que le stress en découlant peuvent entraîner des saignements.

La thrombocytopenie, ou déficit en plaquettes, est une anomalie de coagulation fréquente chez les patients des soins intensifs qui peut survenir en raison d'une hémodilution ou encore en raison de processus de destruction ou de consommation des thrombocytes, avec pour conséquence l'augmentation du risque de saignement tel que mentionné précédemment [38, 39].

1.1.3.4 État inflammatoire

Dans le contexte d'infections ou d'un état inflammatoire développé à la suite de certaines maladies chroniques, la concentration d'hepcidine sera augmentée [43]. Ce peptide joue un rôle dans la

régulation du métabolisme ferrique. Son augmentation tend à diminuer l'absorption gastrique du fer et à réduire sa circulation par séquestration des macrophages. Par ailleurs, l'augmentation de la concentration de divers marqueurs inflammatoires tendra aussi à réduire la production rénale d'érythropoïétine, l'activation de la destruction des globules rouges par les macrophages, ainsi que la réduction des récepteurs d'érythropoïétine au niveau de la moelle osseuse [44]. L'ensemble de ces processus entrainera donc à la fois une diminution de la production et une augmentation de la destruction des globules rouges.

1.1.3.5 Réaction pharmaceutique

Certains composés pharmaceutiques peuvent entraîner la réduction de la production d'érythropoïétine au niveau rénal ou encore, plus rarement, stimuler la destruction des érythrocytes par hémolyse [45]. L'usage de pharmacologie réduisant le relâchement d'érythropoïétine est fréquent. Les inhibiteurs de conversion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteur de récepteur d'angiotensine, inhibiteur de canaux calcique, théophylline, inhibiteurs bêta adrénergiques sont communément utilisés chez les patients des soins intensifs et peuvent avoir un effet sur la réduction des globules rouges circulant [46].

1.1.4 Conséquences

Étant une composante obligatoire de la respiration aérobie, et de ce fait un déterminant de la survie cellulaire, l'oxygène est essentiel à la vie humaine. Chez les vertébrés, l'oxygène est transporté dans le corps via sa fixation à l'hémoglobine qui compose les globules rouges. L'apport en oxygène (ou *delivery of oxygen*, DO_2) vers toutes les cellules est décrit par l'équation de Fick [47]:

$$DO_2 = \text{Flux sanguin} \times \text{concentration d'Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2)$$

où SaO_2 désigne la saturation en oxygène du sang artériel et SvO_2 la saturation en oxygène du sang veineux.

La formule peut aussi être réécrite de la façon suivante, où l'apport en oxygène dépend du débit cardiaque (*cardiac output*, CO), du niveau d'hémoglobine (Hb), de la saturation en oxygène et de la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO_2).

$$DO_2 = (CO \times Hb \times \text{SaO}_2 \times 1,39) + 0,003 \times \text{PaO}_2$$

En présence d'anémie chronique, certains processus d'adaptation entreront en fonction. Le débit cardiaque tendra à augmenter [44, 48] et la quantité d'érythropoïétine dans le plasma sera accrue [49, 50]. L'affinité des globules rouges pour l'oxygène sera diminuée, entraînant une extraction plus importante et donc une diminution du contenu veineux en oxygène [51, 52]. De cette façon, la quantité d'oxygène atteignant les tissus pourra être maintenue jusqu'à un certain point. Lors d'une anémie grave, le volume d'éjection systolique sera augmenté ainsi que le rythme cardiaque. Aussi, le flux sanguin sera distribué de manière à privilégier un apport aux tissus cardiaques et cérébraux [53]. L'ensemble des processus compensateurs cardiaques est associé à une augmentation de la fréquence des dysfonctions cardiaques [54]. Lorsque les mécanismes compensateurs ne suffisent plus, la respiration cellulaire aérobie est entravée et une ischémie tissulaire peut survenir.

Chez des patients hospitalisés présentant une anémie aiguë, lorsque le débit cardiaque est normal, que la saturation en oxygène et la pression partielle sont assurées par l'assistance respiratoire mécanique, la concentration en hémoglobine peut devenir un déterminant important de l'apport en oxygène aux tissus.

1.1.5 Coûts associés

La hausse de l'utilisation des ressources et des frais associés au traitement des patients présentant une anémie comparativement aux patients non anémiques a été observée dans plusieurs populations, avec une augmentation des actes médicaux et des durées de séjours [55-57]. Chez des patients hospitalisés aux États-Unis, la présence d'une anémie a entraîné en une augmentation de 1,1 jour de la durée de séjour hospitalier et une hausse de 1400 \$ des coûts des soins de santé [55]. Ainsi, le traitement adéquat de l'anémie revêt une importance tant d'un point de vue individuel que de l'ensemble du système de santé.

1.2 Culots globulaires

Dans le milieu médical, l'utilité des transfusions de composants sanguins est étudiée depuis le 17^e siècle [58]. Alors que les pratiques ont été peaufinées au fil des années, la pertinence et la sécurité associées à l'usage de produits sanguins dans la prise en charge des patients demeurent un sujet d'étude important. L'administration de tissu sanguin d'un donneur à un receveur engendre une réponse inflammatoire dont l'envergure sera plus ou moins grande en fonction de facteurs liés au

donneur, au receveur, ainsi qu'au processus de préparation du produit [59]. Alors que les transfusions peuvent s'avérer grandement bénéfiques dans certaines situations cliniques, il arrive qu'elles soient délétères.

1.2.1 Préparation

Les produits sanguins labiles proviennent de dons de sang d'origine humaine. Au Québec en 2014-2015, 35 % du sang prélevé lors de don constituait du sang total, et 65 % étaient des dons de sang par aphérèse (circulation extracorporelle) [60]. Au Canada, le tissu sanguin ainsi recueilli lors de collectes de sang est ensuite traité par des laboratoires de la *Société canadienne du sang* ou *Héma-Québec*. Suivant le dépistage systématique de maladies infectieuses transmissibles par le sang, celui-ci sera décomposé en différents produits sanguins allogéniques partiellement déleucocytés, tels que culots globulaires, plasma frais et concentrés de plaquettes [60, 61].

Les culots globulaires sont un concentré érythrocytaire, préparé à partir d'environ 480 mL de sang entier, et dont la quantité en hémoglobine est d'au moins 35 g/culot pour une moyenne de 53 g/culot (± 11) [61, 62]. Ce concentré est obtenu par centrifugation, permettant la réduction du plasma et des plaquettes, puis filtration permettant de réduire encore la concentration de plaquettes et leucocytes. Des solutions nutritives et agents anticoagulants y sont ajoutés. Les culots globulaires doivent être conservés à des températures variant entre 1 et 6 degrés Celsius et utilisés à l'intérieur d'un délai maximal de 42 jours [61, 62].

1.2.2 Pourquoi transfuser ?

La transfusion de culots globulaires vise à augmenter la masse de globules rouges et ainsi améliorer les capacités sanguines de transport d'oxygène. Cette approche thérapeutique présente donc un intérêt lorsqu'un processus pathologique diminue la capacité de transport d'oxygène via une réduction des globules rouges circulant ou une défectuosité de ces derniers. Les concentrés érythrocytaires permettront d'augmenter la quantité d'oxygène en circulation.

1.2.3 Risques associés aux transfusions de culots globulaires

L'augmentation générale de la morbidité et de la mortalité suivant la transfusion de culots globulaires a été démontrée dans plusieurs études [3, 63, 64]. Les réactions indésirables survenant à la suite de transfusion varient en fréquence (Tableau 1) et en gravité, allant de mineures à fatales [62, 65].

Tableau 1. Réactions indésirables possibles à la suite de transfusion de produits sanguins

Adapté de : Circular of Information For the Use of Human Blood and Blood Components. Ottawa: Canadian Blood Services, October 2012 et Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Québec, Canada: Héma-Québec, 2014.

Complications	Fréquence selon Héma-Québec	Fréquence selon Canadian Blood Services (après RBC composants transfusion)
Maladies infectieuses		
VHB	1 / 941 000	1 / 153 000
VHC	1 / 35 700 000	1 / 2 300 000
VIH	1 / 29 900 000	1 / 7 000 000
HTLV	< 1 / 5 380 000	1 / 4 300 000
Bactériémie*	< 1 / 100 000	1 / 50 000
Immunologiques		
Allergies	plus de 1 % des receveurs selon le type de produit transfusé	Légère : 1 / 100 Choc anaphylactique : rare
Réaction hémolytique transfusionnelle	—	Immédiate : 1 / 40 000 Retardée : 1 / 7000
Allo-immunisation du receveur	—	(thrombocytopénie alloimmune) rare
Purpura post-transfusionnel	—	Rare
Réactions fébriles non hémolytiques	> 1 / 100 selon produit	1 / 500
TRALI†	—	1 / 5000
Physiologiques et métaboliques		
Surcharge circulatoire	—	1 / 700

* Observé avec l'utilisation de plaquettes principalement

† Observé plus fréquemment avec les produits plasmatiques que les culots globulaires

Lors d'un don de sang, le donneur sera interrogé quant à ses facteurs de risque d'infections transmissibles par le sang. Aussi, avant leur administration aux patients, plusieurs agents infectieux (VIH, VHB, VHC, CMV, syphilis, etc.) sont recherchés afin de réduire le risque de transmission lors de transfusions. Malgré tout, certains cas de séroconversion peuvent être observés, quoique rarement, lorsqu'un don a été réalisé dans la période aiguë de l'infection, au moment où les marqueurs ne sont pas encore détectables.

Les complications infectieuses d'origine bactérienne constituent une menace réelle suivant une transfusion, et peuvent être fatales. Des pathogènes contaminants peuvent provenir du donneur et ne pas avoir été détectés ou encore provenir de l'environnement de traitement des culots. Les cas d'infection d'origine bactérienne menant au décès surviennent à raison d'environ 1 cas sur 500 000 culots transfusés [65].

Des complications d'origine immunologique sont aussi possibles. Des incompatibilités de groupe sanguin ABO ou autres incompatibilités sérologiques peuvent entraîner une réaction hémolytique transfusionnelle aiguë. Les erreurs de compatibilité sérologique surviennent à environ 1 culot sur 14 000; 1 culot sur 38 000 constitue une erreur de compatibilité ABO; et les erreurs fatales représentent 1 culot sur 1 800 000 transfusés. Avec la transfusion de culot, il est aussi possible que survienne l'allo-immunisation du receveur. Lors de transfusions subséquentes, pourrait en résulter une réaction hémolytique transfusionnelle tardive. La recherche d'anticorps avant la transfusion de produits sanguins permet d'en réduire le risque.

Les culots globulaires peuvent aussi contenir des antigènes plaquettaires. Lors d'une transfusion subséquente, il est possible qu'un patient sensibilisé à un antigène développe un purpura post-transfusionnel, une réaction immunologique caractérisée notamment par une destruction des plaquettes. La fréquence, très faible, en est peu connue. La Société canadienne du sang fait état d'environ 300 cas rapportés dans la littérature médicale [65].

Les allergies aux produits sanguins, pouvant se traduire par une urticaire, voire un choc anaphylactique, surviennent chez environ 1 % des patients. Les causes précises en sont généralement inconnues.

Les procédés de préparation des culots globulaires viseront à épurer le produit sanguin afin de ne conserver que les parties désirées. Un procédé de déleucocytation visera à diminuer drastiquement la quantité de leucocytes. Toutefois, ceux-ci n'étant pas entièrement retirés, il est possible qu'une quantité infime de leucocytes circulants entraîne des conséquences majeures sur le plan inflammatoire.

Les leucocytes et autres facteurs solubles provenant du donneur augmentent le risque d'événements indésirables. Les leucocytes en provenance du donneur pourront entraîner la lyse des érythrocytes et ainsi participer à l'amoncèlement de débris dans les culots ou encore stimuler la production de médiateurs bioactifs qui s'accumuleront dans les globules rouges. Les cytokines et autres produits inflammatoires ou pro-inflammatoires présents dans les culots globulaires peuvent entraîner une réaction fébrile non hémolytique. Lors de la transfusion, les lymphocytes du donneur - s'ils sont viables - peuvent s'attaquer aux cellules du receveur immunocompromis, entraînant une réaction de greffon contre l'hôte. Lorsque des antigènes ou anticorps du donneur sont transmis au receveur, il

est possible qu'en résultent des troubles de la microcirculation pulmonaire, avec pour conséquences le développement de lésions pulmonaires aiguës ou TRALI (*transfusion related acute lung injury*).

Par ailleurs, la surcharge circulatoire, lorsque de grands volumes de sang sont administrés sur un court laps de temps, peut causer un œdème pulmonaire. Cette complication survient chez un patient transfusé sur 700, et la fréquence est encore plus élevée chez les patients de chirurgie orthopédique, de même que chez les patients âgés, les enfants, les femmes et les patients présentant une anémie chronique grave. Lors de transfusion de grandes quantités de produits sanguins, il est aussi possible que d'autres désordres métaboliques se développent tels qu'une diminution de la température corporelle lorsque le sang transfusé est trop froid, une hyperkaliémie, une intoxication au citrate, et une surcharge en fer. Le changement de volume entraînera aussi dans certains cas une réduction significative des concentrations de thrombocytes et de protéines liées à la coagulation avec pour conséquence une augmentation du risque de saignement.

1.2.4 Impact de l'âge du sang

Considérant que les produits sanguins se détériorent avec le temps avec pour résultat des modifications biomécaniques et morphologiques ainsi qu'une augmentation de médiateurs bioactifs, il a été postulé que l'utilisation de produits sanguins « jeunes » (ayant une durée d'entreposage plus courte) permettrait de réduire le risque de réactions immunitaires et inflammatoires qui pourrait en découler. Malheureusement, des essais cliniques récents sur le sujet n'ont pu démontrer un avantage à l'utilisation de produits sanguins jeunes comparativement à des produits plus vieux (durée d'entreposage plus longue) chez des nouveau-nés prématurés et chez des patients adultes des soins intensifs [66, 67]. Une revue systématique récente sur l'impact de l'âge du sang chez les patients de traumatologie n'a pu tirer de conclusions en raison du manque de données probantes et de la divergence de résultat entre les études [68]. Deux revues systématiques récentes, dont une revue Cochrane, n'ont pas observé d'avantage à l'utilisation de culots frais en regroupant les données d'études de diverses populations [69, 70].

En fait d'efficacité du système de santé, le fait que les culots entreposés sur une plus longue période ne semblent pas augmenter significativement la fréquence des issues défavorables s'avère une bonne nouvelle. Il serait en effet coûteux de mettre en place un système d'utilisation de culots frais uniquement chez certaines populations plus à risque de complications. Il est aussi possible que le

nombre de culots périmés et non utilisés augmenterait, exerçant ainsi une plus grande pression sur les instances d'approvisionnement en produits sanguins.

1.2.5 Coûts associés

Plusieurs études ont pu observer une augmentation de l'utilisation des ressources chez les patients transfusés. Les durées de séjour hospitalier et durées de séjour aux unités de soins intensifs sont plus longues chez les patients transfusés et le risque de complications est plus grand [3, 34, 71, 72]. [73] Les coûts associés à la transfusion d'un culot globulaire ont été estimés à 264,81 \$ US au Canada [4]. Des coûts encore plus élevés ont été observés aux États-Unis chez des sous-populations de patients d'oncologie présentant une anémie due à la chimiothérapie [74], soit 596,49 \$ US par culot transfusé.

Une revue récente de la littérature internationale a identifié l'**optimisation de l'utilisation** et de la gestion des produits sanguins comme mode le plus efficient de réduction des coûts associés à la médecine transfusionnelle [75].

1.3 Taux d'hémoglobine et transfusions à l'unité de soins intensifs

1.3.1 Que savons-nous ?

Environ 40 % des patients des soins intensifs présentent une anémie au moment de leur admission et cette proportion atteint 95 % après 2 jours d'hospitalisation [76]. Les pratiques transfusionnelles chez ces patients ont été préalablement décrites de manière détaillée [1, 30].

Seuils restrictifs ou libéraux : ce que les études nous ont appris

En 1999, Hébert et coll. ont réalisé un essai clinique à répartition aléatoire, l'étude *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC), évaluant les risques et bénéfices associés aux transfusions de culots globulaires chez les patients admis dans des unités de soins intensifs médicaux généraux [5]. L'étude visait à comparer des stratégies transfusionnelles restrictives et libérales, c.-à-d. des stratégies visant à maintenir l'hémoglobine entre 70 et 90 g/L ou entre 100 et 120 g/L respectivement. L'issue principale évaluée était la mortalité à 30 jours suivant la répartition aléatoire. Un tiers des patients du groupe ayant une stratégie restrictive n'a pas reçu de transfusion au cours

de la période d'étude, alors que tous furent transfusés dans le groupe ayant une stratégie libérale. Le nombre de culots transfusés dans le groupe à stratégie restrictive était aussi de moitié celui du groupe à stratégie libérale. Aucune différence significative ne fut observée quant à la mortalité.

De manière similaire, en 2007, Lacroix et coll. ont effectué un essai clinique à répartition aléatoire de non-infériorité chez les patients d'unités de soins intensifs pédiatriques, l'étude *Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units* (TRIPICU) [77]. Les patients pédiatriques furent alors répartis aléatoirement à être soumis à une stratégie restrictive (transfusés lors du passage de l'hémoglobine sous un seuil de 70 g/L) ou libérale (transfusés à un seuil de 95 g/L). Considérant un seuil de 10 % de différence absolue du risque de survenue ou progression d'une défaillance viscérale comme indicateur d'un changement cliniquement significatif, le risque d'issue étudié se montra non supérieur chez les patients du groupe à stratégie transfusionnelle restrictive par rapport à ceux du groupe à stratégie libérale.

D'autres essais et études observationnelles ont été réalisés au fil des ans, visant à évaluer les seuils d'hémoglobine guidant les pratiques transfusionnelles chez les patients des unités de soins intensifs et ont démontré la sécurité des stratégies restrictives (seuils variant entre 70 et 90 g/L) par rapport aux stratégies libérales (seuils variant entre 90 et 120 g/L) [3, 6]. La revue systématique de l'ensemble des études comparatives [6] n'a pu mettre en évidence de bénéfice ou d'effet indésirable des stratégies restrictives par rapport aux stratégies libérales en termes de mortalité, mais des durées de séjour hospitalier légèrement réduites ont été observées lors de l'adoption de stratégies restrictives (Tableau 2). Par ailleurs, une revue récente a pu mettre en évidence une réduction des infections nosocomiales lors de l'adoption de stratégies restrictives [63].

Tableau 2. Risques relatifs comparant l'adoption d'une stratégie transfusionnelle restrictive ou libérale.

Adapté de: Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD002042.

Effet	RR [IC à 95 %]*	I ² (%)	Nombre d'études	Nombre de participants
Mortalité				
≤14 jours	0.44 [0.06, 2.96]	0	2	821
30 jours	0.85 [0.70, 1.03]	0	11	4979
60 jours	0.88 [0.72, 1.06]	0	3	2938
Hospitalisation	0.77 [0.62, 0.95]	0	5	3411
Soins intensifs	1.15 [0.59, 2.23]	0	3	736
Événements indésirables				
Événement cardiaque	0.96 [0.70, 1.32]	64	7	4048
Infarctus du myocarde	0.88 [0.38, 2.04]	33	8	3884
Œdème pulmonaire	0.72 [0.31, 1.70]	65	5	3649
Accident vasculaire cérébral	0.84 [0.47, 1.49]	0	5	2760
Pneumonie	0.93 [0.76, 1.15]	0	5	3695
Thromboembolie	0.71 [0.32, 1.59]	0	3	2220
Resaignement	0.42 [0.03, 4.99]	82	2	552
Infection	0.81 [0.66, 1.00]	12	6	4306
Défaillance rénale	1.10 [0.56, 2.18]	6	3	1567
Confusion mentale	1.86 [0.63, 5.44]	25	2	247
Durées de séjour				
Hospitalier†	0.11 [-0.16, 0.38]	0	8	4226
Unité de soins intensifs†	-0.15 [-0.66, 0.37]	0	5	2114

* Stratégie restrictive (groupe expérimental) comparée à stratégie libérale (groupe contrôle)

† Différence moyenne [IC à 95 %]*

1.3.1.1 Sous-populations de patients admis à l'unité de soins intensifs

La majorité des études cliniques à répartition aléatoire réalisées ont recruté des patients des soins intensifs généraux en excluant ou sous-représentant des sous-groupes de patients plus spécifiques, tels que ceux présentant des troubles cardiovasculaires ou des lésions neurologiques aiguës. La dernière revue publiée par la collaboration Cochrane à propos des pratiques transfusionnelles fait état de la rareté des données concernant les patients à risque élevé, par exemple les patients âgés, présentant des syndromes coronariens aigus, une coagulopathie, un choc hémorragique, ou un traumatisme craniocérébral [6].

Les patients présentant des lésions cérébrales traumatiques sont un sous-groupe particulier en raison de leur jeune âge en comparaison à la moyenne des patients des soins intensifs, et de ce fait présentent relativement rarement des comorbidités.

1.3.2 Limites des connaissances actuelles

Ainsi, les conséquences de l'adoption de stratégies transfusionnelles restrictives ou libérales sont peu connues et leurs bénéfices demeurent incertains chez certaines sous-populations de patients admis à l'unité de soins intensifs, dont les victimes de traumatismes craniocérébraux. Les données chez ces sous-populations admises aux unités de soins intensifs demeurent somme toute rares [16]. En conséquence, les guides de pratique clinique demeurent silencieux ou circonspects et ne formulent aucune recommandation ferme concernant les pratiques transfusionnelles optimales chez ces patients [14-18].

1.4 Trauma et produits sanguins

De nombreux patients polytraumatisés sont admis avec des hémorragies importantes, voire en choc hémorragique [78]. Couplées à des anomalies de coagulation induites par le traumatisme, les hémorragies graves augmentent significativement le risque de décès, et constituent la principale cause de décès, par exsanguination, dans les premières heures suivant un traumatisme majeur [78, 79].

En effet, à la suite d'un traumatisme les saignements majeurs seront fréquents, entraînant une perte de facteurs de coagulation par réduction du volume sanguin et une diminution de leur circulation en raison de leur consommation lors de l'activation du processus de coagulation [80]. Le choc hypovolémique est possible et peut entraîner une acidose [81, 82]. Par ailleurs, l'immobilisation et les altérations des mécanismes de thermorégulation suite au traumatisme tendent à diminuer la température corporelle [83, 84]. Hypothermie et acidose sont associées à l'activation de cellules endothéliales et des dysfonctions de la coagulation [41, 85-88]. Aussi, les lésions traumatiques des tissus activent le système immunitaire, avec pour résultat une réponse inflammatoire et une activation de la cascade de coagulation [89]. L'ensemble de ces processus pourra favoriser et aggraver la coagulation intravasculaire disséminée observée à la suite d'un traumatisme [82].

Les transfusions sanguines dans ce contexte viseront entre autres à rétablir rapidement le volume circulatoire. Aussi, les pratiques relatives à la prise en charge des hémorragies chez ces patients ont changé au fil des dernières décennies [80]. Alors que des quantités importantes de cristalloïdes et colloïdes afin d'assurer un remplissage volémique adéquat étaient administrées, l'observation de

troubles de coagulation résultant d'une dilution des facteurs de coagulation a remis en cause ces pratiques. Tel qu'observé dans d'autres populations, les transfusions peuvent augmenter la mortalité et les infections chez les patients traumatisés [90-93]. Les données actuelles pointent vers une amélioration de la survie avec l'adoption de ratios élevés de plasma:érythrocytes [94, 95]. Toutefois ces données proviennent principalement d'études observationnelles, comportant un risque de biais de survie, les patients décédant rapidement ayant peu de chance de recevoir du plasma [96]. Des essais cliniques en cours pourront éclaircir l'effet d'un ratio plaquettes:plasma:érythrocytes 1:1:1 comparativement à 1:1:2.

Tout aussi important que le ratio de transfusion de produits sanguins, la rapidité à laquelle les produits sont administrés contribue significativement à une amélioration de la survie. Des protocoles de transfusions massives ont été établis afin de répondre adéquatement à cette urgence médicale et fournir les produits sanguins dans des proportions optimisant la survie des patients. Néanmoins, les ratios optimaux de produits sanguins sont toujours inconnus.

1.5 Traumatismes craniocérébraux et pratiques transfusionnelles : l'absence de consensus clinique

Alors que les données probantes ont permis d'établir des guides de pratique transfusionnelle chez les patients admis dans les unités de soins intensifs suivant l'observation de la non-infériorité des stratégies restrictives par rapport à des stratégies libérales, plusieurs experts ont exprimé des doutes relatifs aux pratiques optimales chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. L'insuffisance des données probantes chez certains groupes spécifiques de patients présentant des lésions neurologiques aiguës a été soulignée vigoureusement à travers des lettres et commentaires publiés au cours des quelques dernières années [7, 10-13].

D'abord, les traumatismes craniocérébraux peuvent être de gravité variable, généralement évaluée à l'aide de l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS), allant de léger à grave (voir la section 2.3.2 pour plus de détails sur le pointage de l'échelle de coma de Glasgow). Le traumatisme initial pourra découler d'une contusion ou encore d'une accélération-décélération et entraîner des lésions cérébrales focales ou diffuses. Aussi, les traumatismes craniocérébraux représentent une cause de mortalité et de morbidité importante chez les jeunes adultes à travers le monde [97-106]. Leur incidence est estimée à environ 150 à 300 par 100 000 personnes/années en Amérique du

Nord et en Europe [107]. Les traumatismes dans leur ensemble représentent la première cause de mortalité chez les moins de 45 ans au Canada [108], et 20 à 30 % des décès suivant un traumatisme sont dus à un traumatisme à la tête [104, 109]. Chez une proportion importante des victimes de traumatismes crâniocérébraux, des déficits fonctionnels importants persisteront [99, 103, 110]. Globalement, une invalidité découlant d'un traumatisme crâniocérébral est observée chez 1 à 2 % de la population nord-américaine et européenne [107]. Dans un contexte médical où les capacités d'évaluation pronostique sont limitées et que les conséquences à long terme sont significatives, les proches des victimes sont fréquemment confrontés à des décisions relatives au niveau d'intensité des soins, voire d'arrêt de maintien des fonctions vitales [106, 111-113].

Les traumatismes des tissus cérébraux engendrent une vulnérabilité accrue aux lésions secondaires hypoxiques (insuffisance de l'apport en oxygène au tissu), ce qui soulève des doutes quant à la sécurité et la non-infériorité de stratégies transfusionnelles restrictives dans la prise en charge thérapeutique des victimes de traumatismes crâniocérébraux [7, 8]. Des concentrations d'hémoglobine basses dans le contexte de ces traumatismes neurologiques pourraient donc entraîner de l'hypoxémie dans certaines régions cérébrales lésées, générer de l'hypoxie cellulaire cérébrale et affecter le pronostic neurologique du patient [7, 10]. Considérant que les transfusions de culots globulaires augmentent le taux d'hémoglobine, l'apport cérébral en oxygène pourrait être amélioré par des stratégies transfusionnelles libérales. Tel que mentionné précédemment, les essais cliniques et études de cohortes antérieurs ont évalué l'effet de stratégies transfusionnelles chez des populations générales des soins intensifs et des patients traumatisés, mais les victimes de traumatismes crâniocérébraux étaient sous-représentées, voire exclues, de ces études. Un seul essai clinique à répartition aléatoire a été réalisé chez cette population à ce jour [114], mais n'a pu observer un effet statistiquement significatif sur la mortalité ou le devenir neurologique. Le devis de cette étude présentait par contre une faible puissance statistique.

1.5.1 Effet de la concentration en hémoglobine sur le tissu cérébral

L'apport en oxygène cérébral est régulé par des mécanismes complexes. Ne disposant pas de voies anaérobies, le métabolisme neuronal dépend inévitablement de l'oxygène. En conséquence, des mécanismes compensateurs variés permettent au cerveau de maximiser l'apport en oxygène [115]. Alors que le débit cardiaque est généralement un facteur important de l'apport en oxygène aux organes, lorsqu'on s'attarde au tissu cérébral spécifiquement, la formule présentée précédemment

doit être révisée pour inclure le flux sanguin cérébral (CBF) comme déterminant critique de l'apport en oxygène.

$$DO_2 = (CBF \times Hb \times O_2 \text{ saturation} \times 1,39) + 0,003 \times PaO_2$$

Ce paramètre repose pour sa part sur la pression de perfusion cérébrale (CPP) et la résistance cérébrovasculaire (CVR); cette dernière dépend de la pression artérielle moyenne (MAP) et de la pression intracrânienne (ICP).

$$CBP = CPP / CVR = (MAP - ICP) / CVR = \Delta P \pi r^4 / (8 L n)$$

où L= longueur de vaisseau, n = viscosité, r = radius des vaisseaux, P = pression

Le flux sanguin cérébral est ainsi un facteur déterminant des lésions secondaires telles que l'hypoxémie, et des études antérieures ont démontré que l'hypertension est associée à des issues cliniques défavorables chez les victimes de traumatismes craniocérébraux [7].

Les mécanismes d'homéostasie permettent le maintien d'un apport en oxygène adéquat, et ce dans un ensemble de conditions physiologiques sous-optimales, par le biais d'adaptations métaboliques, neuronales, et chimiques et de changements de pression [116]. L'apport cérébral en oxygène est ainsi généralement nettement supérieur aux besoins du métabolisme cérébral [117]. Cet excès d'oxygène disponible par rapport à la quantité nécessaire permet d'éviter l'hypoxie à moins de déséquilibres très importants. À la suite de lésions cérébrales traumatiques, les mécanismes régulateurs sont toutefois possiblement défectueux, augmentant le risque de lésions secondaires du tissu cérébral.

1.5.2 Impact du traumatisme sur les mécanismes régulateurs et l'apport cérébral en oxygène

Différents types de lésions découlant d'un traumatisme craniocérébral entraînent un bris de la barrière hématoencéphalique [118]. Cette barrière agit en tant que médiateur entre les pressions systémiques et la pression de perfusion cérébrale. Aussi, en présence d'un bris découlant de lésions cérébrales telles qu'une hémorragie, une contusion ou un œdème, des inquiétudes surgissent quant au maintien de la capacité du tissu cérébral à réguler les pressions. Le cerveau peut ainsi devenir plus vulnérable aux lésions secondaires en raison d'un apport insuffisant en oxygène [8].

Alors que les transfusions de culots globulaires visent à augmenter la concentration d'hémoglobine dans le sang, tel que mentionné précédemment, il importe de noter que l'hémoglobine demeure un facteur ayant un impact limité sur l'oxygénation cérébrale. Les études antérieures ont obtenu des résultats mitigés en termes de changement de la pression de perfusion cérébrale en oxygène (PbtO₂) à la suite des transfusions chez les victimes de traumatismes craniocérébraux graves [119-123]. Alors que de petites études de cohortes ont obtenu une amélioration de la PbtO₂ après transfusion, aucun changement dans le métabolisme cérébral n'a pu être observé par le biais de microdialyse cérébrale [119, 120, 122]. Même en présence de PbtO₂ élevée, un tel marqueur substitut ne peut assurer que la consommation cellulaire d'oxygène est augmentée et qu'un bénéfice clinique puisse en résulter. Une détresse métabolique et une dysfonction mitochondriale peuvent engendrer une consommation inadéquate d'oxygène et des troubles de régulation de l'oxygène dans le cerveau lésé, malgré un apport suffisant en oxygène [8, 124, 125]. Il est donc possible que la transfusion de culots globulaires échoue à augmenter le métabolisme cérébral de l'oxygène.

1.5.3 Guides de pratiques et opinions d'experts

Peu de guides de pratique clinique formulent des recommandations claires quant aux stratégies transfusionnelles à adopter chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. Le guide de pratiques cliniques de la *Brain Trauma Foundation* contient des chapitres portant sur la tension artérielle et l'oxygénation (*Blood pressure and Oxygenation*), ainsi que sur la surveillance de l'oxygène cérébral et seuils (*Brain Oxygen Monitoring and Thresholds*), mais ne fait aucune mention de recommandation relative à la concentration d'hémoglobine ou aux pratiques transfusionnelles [14]. En 2009, dans des lignes directrices émises par un groupe italien, une approche libérale chez les patients présentant un traumatisme craniocérébral modéré ou grave [15]. La recommandation était catégorisée de niveau 2. Aucune spécification supplémentaire sur les pratiques optimales n'était rapportée. Pour leur part, la rareté des données chez certaines populations spécifiques des soins intensifs qui pourraient présenter des besoins transfusionnels différents a été soulignée dans les lignes directrices émises par l'American Association of Blood Banks (AABB) :

The strength of the recommendations included in these guidelines is limited by the paucity of clinical trial data in certain patient populations. The results of the 3 largest trials (TRICC [50], TRIPICU [52], and FOCUS [32]) have not been replicated and do not include patients from many other populations who frequently receive transfusions. Clinical trials are needed in other patient populations that include (but are not limited to) patients with the acute coronary syndrome, elderly medical patients recovering from illnesses that result in hospitalization, patients with

gastrointestinal bleeding, transfusion-dependent patients, patients with coagulopathy or hemorrhagic shock, and **patients with traumatic brain injury**. [16]

[emphase de l'auteure de la thèse]

Récemment, des lignes directrices émises ont signalé de nouveau le manque de données probantes relatives à l'impact de niveau d'hémoglobine et aux transfusions sanguines chez les victimes de traumatismes craniocérébraux a été de nouveau souligné dans les lignes directrices émises par le *British Committee for Standards in Haematology*. [17]. Se basant sur des études observationnelles et des opinions d'experts, ils ont mis de l'avant une recommandation de maintien d'une concentration en hémoglobine de 70 à 90 g/L chez ces patients, et supérieure à 90 g/L chez ceux présentant des signes d'ischémie cérébrale. Se basant sur les données de l'unique essai clinique randomisé (comparant un seuil de 70 g/L à 100 g/L) réalisé spécifiquement chez les victimes de traumatismes craniocérébraux [114], l'American College of Surgeons a récemment recommandé l'adoption d'un seuil de 70 g/L malgré le niveau de preuve limité [18].

1.5.4 En résumé

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour guider la pratique clinique transfusionnelle auprès des victimes de traumatismes craniocérébraux admis aux soins intensifs. Certaines informations permettent de penser qu'une augmentation de la concentration d'hémoglobine sanguine par le biais de la transfusion de culots globulaires permettrait d'améliorer l'oxygénation cérébrale. Toutefois, l'atteinte de certains mécanismes compensateurs et la présence possible de dysfonctions mitochondriales permettent de suspecter une efficacité limitée des transfusions. Par ailleurs, le contexte traumatique est un élément supplémentaire éveillant des doutes quant aux bénéfices potentiels de la transfusion de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. De nombreuses interrogations demeurent donc en suspens. Dans un tel contexte, les approches cliniques sont variables et laissent place au maintien de pratiques délétables.

1.6 Stratégies transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux

1.6.1 Pertinence d'une étude dans cette sous-population

Malgré la publication de nombreux éditoriaux, lettres, rapports et tentatives de consensus, le débat relatif aux pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux demeure ouvert. Des avis partagés ont été exprimés par des experts dans le domaine, tant en faveur de stratégies restrictives que libérales. Compte tenu de la rareté des données probantes, **aucun consensus n'a été atteint quant aux stratégies transfusionnelles optimales chez les victimes de traumatismes craniocérébraux** [16] et une **incertitude clinique persiste**. Dans ce contexte, les guides de pratique clinique demeurent prudents quant à leurs recommandations en matière de transfusion. L'absence de données probantes fiables et solides ainsi que de recommandations cliniques sont susceptibles d'entraîner une variation importante des pratiques cliniques et la mise en place de soins à la fois coûteux et non bénéfiques, voire néfastes. La communauté scientifique a exprimé **la nécessité urgente d'études rigoureuses et de l'obtention de données de qualité** sur les pratiques transfusionnelles dans cette population [6, 10, 12, 16, 19, 20]. Les études présentées dans le cadre de cette thèse s'inscrivent dans un programme de recherche plus large visant à **améliorer la compréhension des pratiques cliniques optimales en matière de transfusion de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves**.

Aussi, dans ce contexte, il importe de décrire les pratiques cliniques actuelles et de mieux connaître la fréquence des transfusions chez les victimes de traumatismes craniocérébraux de manière à acquérir les connaissances nécessaires au développement d'un devis d'essai clinique à répartition aléatoire multicentrique rigoureux et adéquat pour l'évaluation de stratégies transfusionnelles.

1.6.2 Programme de recherche

Ce projet doctoral est une composante d'un programme de recherche portant sur les stratégies transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux (*Transfusion Strategies in Traumatic Brain Injury* [TSiTBI]) développé par l'auteure et Dr Alexis Turgeon (annexe 1). Le programme de recherche vise à identifier les pratiques optimales en fait de stratégie transfusionnelle chez les victimes de traumatismes craniocérébraux admis aux unités de soins intensifs. Le

programme est développé en partenariat avec le plus vaste réseau de collaboration de recherche en soins intensifs, soit le *Canadian Critical Care Trials Group* (CCCTG).

1.6.3 Recherche antérieure

Précédemment, nous avons réalisé précédemment une revue systématique des études cliniques comparant les stratégies transfusionnelles restrictives et libérales chez les patients présentant des lésions cérébrales aiguës [126]. La rareté des données dans cette population n'a pas permis de tirer des conclusions quant aux stratégies les plus bénéfiques. Ce projet de doctorat, et le programme de recherche dans lequel il s'inscrit, constituent quelques pas de plus vers une meilleure compréhension des pratiques actuelles et l'optimisation des stratégies chez les patients présentant des lésions neurologiques aiguës d'origine traumatique.

1.6.4 Question de recherche

Le programme de recherche vise à identifier la stratégie de transfusion de culots globulaires optimale chez les victimes de traumatismes craniocérébraux en ce qui a trait aux issues cliniques (mortalité et fonction neurologique à long terme). Le projet doctoral présenté ici constitue le travail en amont d'un éventuel essai clinique à répartition aléatoire qui tentera de répondre à cette question, par l'acquisition d'information nécessaire à la production d'un devis d'étude rigoureux et ayant les meilleures chances de répondre à la question. Le projet doctoral vise à répondre aux questions suivantes:

- 1) quelles sont les pratiques actuelles en matière de transfusion de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves admis dans une unité de soins intensifs, quel est le nombre d'unités ou le volume transfusés et quels sont les seuils prétransfusionnels d'hémoglobine ?
- 2) quels sont les déterminants des décisions transfusionnelles ?
- 3) quelles sont les issues cliniques associées à la concentration d'hémoglobine dans le sang et aux transfusions de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux ?

1.6.5 Hypothèses

Considérant l'absence de consensus d'experts concernant les pratiques transfusionnelles optimales chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, nous émettons l'hypothèse d'une grande

variabilité des pratiques. Nous estimons que l'âge, la gravité des lésions, la présence de comorbidités, la présence de trauma extracérébral et les chirurgies sont des déterminants des décisions de transfusion de culots globulaires. Malgré l'importance de l'apport en oxygène au tissu cérébral, nous estimons que les issues cliniques sont associées aux concentrations d'hémoglobine et aux transfusions de culots globulaires de manière similaire à ce qui est observé dans la population générale de patients admis dans des unités de soins intensifs. Nous émettons l'hypothèse que les concentrations d'hémoglobine et la transfusion de culots globulaires soient interreliées de manière complexe et soient associées aux issues cliniques chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, la transfusion de patients à des seuils d'hémoglobine élevés (>100 g/L) ou l'absence de transfusion à des seuils bas (<70 g/L) étant associés à des issues cliniques défavorables.

1.6.6 Objectifs

Ce projet doctoral est composé de 3 volets :

- 1) Revue systématique dont les objectifs sont l'estimation de la fréquence des transfusions de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, l'évaluation de l'association entre les pratiques transfusionnelles et leurs potentiels déterminants, ainsi que les issues cliniques par le biais du rassemblement de l'ensemble des données publiées provenant d'études de cohortes ou d'essais cliniques.
- 2) Étude de cohorte rétrospective pancanadienne estimant la fréquence et la variation inter hospitalière de la fréquence des transfusions de culots globulaires, des potentiels déterminants et des issues cliniques associées chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves.
- 3) Étude de cohorte rétrospective évaluant les seuils d'hémoglobine prétransfusionnelle et les issues cliniques associées aux niveaux d'hémoglobine et pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves.

2 Méthodologie

La méthodologie de chacune des études a été rapportée sommairement dans les articles insérés dans cette thèse. Aussi, la présente section vise à détailler certains aspects méthodologiques qui n'ont pu être approfondis dans ces articles.

Le cadre conceptuel de l'ensemble du projet de recherche, avec graphes orientés acycliques, est présenté en annexe 2. L'équipe de recherche et le comité d'experts sont détaillés en annexe 3.

2.1 Sources de données et devis d'étude

Considérant l'absence de données probantes relatives aux pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, nous avons d'abord voulu tirer profit de l'ensemble des données actuellement disponibles dans la littérature, les registres nationaux et les bases de données hospitalières. Considérant notre objectif premier d'évaluation de la fréquence des transfusions, l'utilisation de devis d'études observationnelles longitudinales s'imposait afin d'observer la distribution naturelle de l'exposition. Il en allait de même de l'observation de la distribution des concentrations d'hémoglobine en lien avec les pratiques transfusionnelles.

2.1.1 Revue de littérature

Dans un premier temps, nous avons voulu synthétiser les connaissances rapportées dans les écrits scientifiques en réalisant une revue systématique des études de cohorte et des essais cliniques effectués dans la population de victimes de traumatismes craniocérébraux et présentant des données sur les transfusions. Nous avons aussi interrogé les bases de données bibliographiques médicales (Medline, Embase, BIOSIS et Cochrane Library), et le comité d'experts a identifié une liste de conférences importantes dans le domaine des soins intensifs neurologiques desquelles nous avons épluché les résumés publiés dans ces conférences au cours des 5 dernières années.

Le protocole de la revue systématique réalisée dans le cadre de ce projet doctoral est enregistré dans *PROSPERO* (www.crd.york.ac.uk/prospero) CRD42014007402, et a été publié dans la revue scientifique avec comité d'évaluation par les pairs *Systematic Review* (annexe 4). Nous ne développerons donc pas davantage dans ce chapitre la méthodologie spécifique de cette étude.

2.1.2 Cohorte 1 : Bases de données administratives pancanadiennes

Nous avons identifié le registre national des traumatismes du Canada (RNT, *National Trauma Registry – NTR*) comme une source d'information permettant de caractériser les pratiques transfusionnelles à travers le pays et disposant d'information suffisante pour établir une approximation de la proportion des victimes d'un traumatisme craniocérébral qui sont transfusées et d'estimer les corrélations entre certains déterminants potentiels des transfusions et les issues cliniques associées.

Le registre de traumatismes canadien, créé en 1994-1995, est maintenu par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS, *Canadian Institute for Health Information – CIHI*). Le registre contient des données provenant des registres provinciaux ou soumis directement par les hôpitaux d'Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Québec, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Terre-Neuve et Labrador. Il collecte l'information démographique et diagnostique, ainsi que les procédures liées aux hospitalisations de 114 centres de traumatologie à travers le Canada. Le jeu de données minimal contient des informations relatives à l'ensemble des admissions hospitalières pour traumatisme en période aiguë. Le jeu de données complet contient l'information relative aux patients gravement traumatisés, définis comme un score de gravité des blessures (*Injury Severity Score – ISS*) supérieur à 12 et admis à un centre de traumatologie de niveau I ou II (annexe 5). De l'information supplémentaire relative aux variables et à leur encodage est disponible dans le dictionnaire fourni par le registre national des traumatismes du Canada [127].

Des informations supplémentaires à propos des admissions hospitalières à travers le Canada sont aussi collectées dans le cadre du maintien de la base de données sur les congés des patients (*Discharge Abstract Database – DAD*). Cette base de données administrative a été développée en 1963 et capte l'information relative à l'ensemble des congés hospitaliers en centre de soins aigus dans toutes les provinces canadiennes à l'exception du Québec.

L'information incluse dans les bases de données est transcrite par des professionnelles de l'information (archivistes) ou par du personnel formé aux besoins spécifiques des registres à partir des données disponibles dans les dossiers médicaux. Des dictionnaires d'encodage sont remis aux instances gérant les bases de données et registres contribuant aux bases administratives nationales

afin d'assurer une standardisation de l'information. Aussi, les données sont saisies dans des logiciels spécialisés ou des logiciels maison. Certains mécanismes de détection automatique d'erreurs sont disponibles dans ces logiciels. Par ailleurs, l'ICIS a mis en place des processus permettant d'assurer la qualité des données. Ceux-ci sont construits autour de 5 dimensions, soit la justesse, la temporalité, l'utilisabilité, la pertinence, la comparabilité [128].

Les données de 1994-1995 à la dernière année fiscale complétée sont disponibles pour la recherche. L'ICIS a annoncé l'arrêt du maintien du registre à partir d'avril 2013 [129].

2.1.3 Cohorte 2 : Base de données hospitalière et registre national

Nous avons aussi voulu tirer profit de la disponibilité de données hospitalières informatisées, incluant les valeurs des examens de laboratoire. Après une vérification auprès de nos collaborateurs de recherche, nous avons pu identifier une base de données hospitalières électronique incluant de l'information relative aux produits sanguins provenant de la banque de sang, et pouvant aussi être aisément couplée aux données de traumatologie provenant d'un registre provincial. Nous avons établi une collaboration avec le Queen Elizabeth II Health Sciences Centre d'Halifax en Nouvelle-Écosse, un centre de traumatologie de niveau I qui admet approximativement 31 000 patients chaque année, et les gestionnaires du registre du programme de traumatologie de Nouvelle-Écosse.

La base de données de laboratoire et pathologie du Queen Elizabeth II Health Sciences Centre a été mise en place en 2009 et recueille notamment de l'information relative aux transactions de produits sanguins et aux examens de laboratoire. Toutes les mesures réalisées au cours du séjour hospitalier sont rapportées dans la base de données. Les résultats des formules sanguines complètes effectuées de manière routinière en contexte hospitalier y sont donc enregistrés. Les données hématologiques sont mesurées selon des processus de laboratoire standardisés. Par ailleurs, les données sont colligées en temps-réel et la base de données est autocomplétée réduisant ainsi la quantité de données saisies manuellement et le risque d'erreurs.

La base de données provinciale de traumatologie a été créée en 1994 et est devenue un registre complet en 2000. Le registre recueille les données des dossiers médicaux de l'ensemble des patients admis à un des centres de traumatologie de la province pour un traumatisme majeur (annexe 6), et contribue au registre national canadien. Des professionnels formés spécifiquement

aux besoins du registre saisissent l'information des dossiers médicaux. Avec plus de 2200 variables, le registre provincial fournit de l'information détaillée sur l'ensemble des cas de traumatologie.

Certaines mesures permettant d'assurer la qualité des données sont en place. Les données sont ajoutées au registre en utilisant le logiciel Collector (Digital Innovations, Inc.; Forest Hill, USA), disposant de certains processus de vérification automatique des erreurs, entre autres relatives aux dates et heures saisies. Tous les cas soumis au registre sont par ailleurs contre-vérifiés manuellement par les coordonnatrices du registre du programme de traumatologie de Nouvelle-Écosse. De plus, chaque année, 10 % des observations ajoutées au registre sont de nouveau extraites à partir des dossiers médicaux, de manière à assurer la validité des données.

Tant dans le registre que la base de données hospitalières, un identifiant unique est assigné automatiquement lorsqu'un patient est admis dans un centre hospitalier. Ce numéro permet de lier les informations provenant des deux bases et concernant un même événement traumatique nécessitant une hospitalisation.

2.2 Population d'étude

Nous avons défini la population étudiée, soit les victimes de traumatismes craniocérébraux, à l'aide des codes internationaux des maladies (CIM-10 ou *International Disease Codes – ICD-10*), soit S06. Aussi, nous avons ciblé les patients présentant un traumatisme grave ou modéré selon un score inférieur à 13 à l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale – GCS*). Comme il est connu que ce score est fréquemment manquant dans les bases de données administratives [130-132], nous avons considéré comme aussi éligible un patient intubé à l'arrivée dont le score serait manquant.

Certains chercheurs utilisent l'échelle abrégée de gravité des traumatismes (*Abbreviated Injury Scale – AIS*) de la tête pour évaluer la gravité et l'éligibilité d'un patient ayant subi un traumatisme craniocérébral. Alors que l'AIS, classification lésionnelle internationale, offre la possibilité de qualifier la gravité d'un traumatisme, cette évaluation est basée sur des éléments anatomiques et est rarement utilisée par les cliniciens, n'étant pas mesurée de manière prospective dans les bases de données canadiennes. Il s'agit d'une mesure généralement ajoutée au dossier par le personnel entraîné à la saisie des informations ou par les gestionnaires de la base de données. Comme les études présentées ici visaient entre autres à fournir de l'information pour le développement du devis

d'un essai clinique, nous avons cru plus cohérent de baser nos critères d'éligibilité sur des variables utilisées cliniquement, assurant la possibilité d'identifier de manière prospective notre population d'étude.

2.3 Variables

2.3.1 Exposition

L'exposition d'intérêt principale de ce projet est la transfusion de culots globulaires. L'information disponible dans les bases de données à ce propos est variable.

Ainsi dans le registre national des traumatismes du Canada, seul un indicateur dichotomique est disponible et permet de décrire l'exposition – ou non – aux culots globulaires à un quelconque moment au cours du séjour hospitalier. La variable doit obligatoirement être présente dans le registre, assurant ainsi une plus grande validité de l'estimation de la fréquence des transfusions à travers les centres de traumatologie canadiens.

En contrepartie, la base de données de laboratoire et pathologie contient les données recueillies par la banque de sang. Y sont donc colligés les numéros des produits sanguins, les dates et heures de commandes des produits, les dates et heures de réception, les volumes et nombres d'unités transfusés, etc. L'exposition aux produits sanguins peut donc être conceptualisée de diverses manières, en tenant compte de la quantité et du moment de la transfusion.

En parallèle des transfusions, une variable indépendante d'importance été identifiée, soit la concentration d'hémoglobine. En effet, les transfusions de culots globulaires sont prescrites afin de corriger une diminution du taux d'hémoglobine. Il nous importait donc d'étudier cette exposition.

Malheureusement, les données de laboratoire ne sont pas disponibles dans le registre des traumatismes du Canada ou la base de données des congés hospitaliers, restreignant l'information relative à la concentration en hémoglobine au simple diagnostic d'anémie. Nous avons donc considéré le diagnostic de l'anémie à l'arrivée ou en cours d'hospitalisation dans nos modèles d'étude de la cohorte pancanadienne.

Dans le contexte de l'utilisation de la base de données de laboratoire et pathologie, il est alors possible de peaufiner l'étude de l'exposition à une concentration en hémoglobine variable. Aussi, la

base de données de laboratoire et pathologie du Queen Elizabeth II Health Sciences Centre enregistre les dates et heures des prélèvements sanguins et les résultats des hémogrammes. Il est ainsi possible de construire une variable décrivant les concentrations en hémoglobine prétransfusionnelles ou encore d'utiliser le maximum d'information tenant compte des mesures répétées.

2.3.2 Variables indépendantes

Dans toutes les bases de données utilisées, les variables « âge » et « sexe » sont disponibles. L'âge est disponible sous forme continue. Pour les besoins des analyses, la transformation de la variable sous forme catégorielle est commune en recherche en traumatologie. Les écrits scientifiques actuels soutiennent que la formation de 4 à 5 catégories d'une variable continue fournit un ajustement adéquat [133, 134]. Par ailleurs, pour les besoins de certaines analyses stratifiées, considérant la fragmentation de la population, nous avons utilisé les catégories « inférieur à 55 ans » et « plus grand ou égal à 55 ans ».

Pour ce qui est de la variable « sexe », elle est généralement constituée de 2 valeurs possibles (« homme » ou « femme »). L'ICIS considère maintenant aussi une catégorie « autre ». Comme le nombre de patients s'inscrivant dans cette catégorie « autre » est actuellement extrêmement faible, ceux-ci n'ont pu être conservés dans les analyses. Nous reconnaissons les limites de cette décision méthodologique. Toutefois, la conservation de ces observations ne nous aurait pas permis un ajustement adéquat.

Jusqu'à 25 variables des registres décrivent les divers diagnostics présents à l'arrivée d'un patient. Les comorbidités sont encodées à l'aide des CIM, permettant ainsi d'utiliser des listes de comorbidités préalablement identifiées en traumatologie [135]. Considérant que l'ajustement pour les comorbidités spécifiques n'apporte que peu d'information par rapport à une considération globale de la présence d'une ou plusieurs comorbidités [135], nous avons préféré utiliser une variable dichotomique (présence ou absence de comorbidités) ou multicatégorielle (aucune, une ou plusieurs comorbidités) afin d'obtenir des modèles plus stables. Aussi, le comité d'experts a identifié certaines comorbidités spécifiques pour l'exploration d'une potentielle interaction. Ces comorbidités ont pour caractéristiques d'entraîner une plus grande susceptibilité à l'anémie et pourraient modifier l'association entre les transfusions de culots globulaires et les issues cliniques chez les victimes de

traumatismes craniocérébraux. À titre d'exemple, les mécanismes d'adaptation physiologique à l'anémie entraîneront une augmentation du débit cardiaque, exerçant ainsi un stress supplémentaire sur le tissu cardiaque pouvant accentuer les dysfonctions en présence de cardiopathies. Aussi, dans le contexte de choc septique, il est connu que le métabolisme est augmenté et ainsi la demande en oxygène est accrue. La capacité des tissus à extraire l'oxygène est réduite en partie en raison de changements de la microcirculation, avec augmentation de l'hétérogénéité du flux, réduction de la densité fonctionnelle des capillaires et augmentation du détournement de la délivrance en oxygène (DO₂) des artéioles vers les veinules [136]. Ainsi, alors que la DO₂ critique augmente, la VO₂ augmente aussi, avec pour conséquence une plus grande vulnérabilité à l'hypoxémie. Nous avons listé des codes supplémentaires correspondant à chacune des pathologies identifiées comme facteur potentiellement modifiant (annexe 7).

Les blessures traumatiques sont pour leur part détaillées par les codes AIS. Jusqu'à 27 variables dans le registre national des traumatismes décrivent l'ensemble des blessures, par région anatomique et gravité. L'échelle de gravité de l'AIS va de 1 à 6 (une valeur supplémentaire désigne les cas de gravité non spécifiée, tableau 3). Nous avons pu construire des variables décrivant la présence de blessures de gravité sérieuse à la tête et dans les régions extracérébrales.

Tableau 3. Structure générale des codes AIS

Région anatomique	Type de structure anatomique	Structure anatomique spécifique	Gravité
1 Tête	1 Région complète	02 abrasion de la peau	1 Mineur
2 Visage	2 Vaisseaux	04 contusion	2 Modéré
3 Cou	3 Nerfs	06 lacération	3 Sérieux
4 Thorax	4 Organes	08 avulsion	4 Severe
5 Abdomen	5 Squelette	10 amputation	5 Critique
6 Colonne vertébrale	6 Perte de conscience (tête)	20 brûlure	6 Maximum
7 Extrémités supérieures		30 compression	9 Non spécifié
8 Extrémités inférieures		40 dégantage	
9 Autres		50 blessure – non spécifié	
		60 pénétrant	

Les blessures traumatiques peuvent ainsi être décrites par plusieurs variables ou encore peuvent être traitées par le biais de scores généraux, tels le score de gravité des blessures (*Injury Severity Score – ISS*) ou l'AIS maximal. Dans les projets présentés, nous avons utilisé l'AIS de la tête séparément des autres régions (dichotomisé selon que la gravité était supérieure à 2 ou inférieure ou égale à 2) et avons considéré l'utilisation de l'AIS maximal extracérébral, de la présence d'un AIS

maximal extracérébral sérieux, de l’AIS maximal par région du corps et de la présence d’un AIS sérieux par région du corps.

Par ailleurs, le GCS, échelle d’évaluation de l’état de conscience et indicateur de la gravité clinique d’un traumatisme craniocérébral (tableau 4), est aussi disponible dans les registres de traumatologie. Les catégories « grave » (GCS < 9) et « modéré » (GCS de 9 à 12) ont été considérées.

Tableau 4. Composantes de l’échelle de coma de Glasgow

<u>Ouverture des yeux</u>	<u>Réponse verbale</u>	<u>Réponse motrice</u>
1 aucune	1 aucune	1 aucune
2 à la douleur	2 incompréhensible	2 extension stéréotypée
3 à la demande	3 inappropriée	3 flexion stéréotypée
4 spontanée	4 confuse	4 orientée
	5 normale	5 adaptée
		6 sur demande

En raison de l’impact potentiel des chirurgies sur les risques de saignement, le comité d’experts a identifié cette variable parmi les potentiels déterminants des transfusions et facteurs de confusion de l’association entre transfusion et issues cliniques. Les registres contiennent des codes de classification canadienne des interventions en santé [137]. De cette liste de codes, le comité d’experts en a identifié un ensemble correspondant à des interventions invasives comportant un risque de saignement (annexe 8). Une variable dichotomique décrivant la présence ou l’absence de telles interventions au cours du séjour hospitalier a été créée.

2.3.3 Issues

L’issue d’intérêt principale dans le cadre de ce projet doctoral est la mortalité, plus spécifiquement la mortalité hospitalière. Le moment d’arrivée et de sortie des unités de soins intensifs et de l’hôpital ainsi que le statut à la sortie sont enregistrés dans les bases de données administratives permettant d’obtenir les durées de séjour. Les durées de séjour hospitalier et les durées d’assistance respiratoire mécanique suivent généralement des distributions asymétriques à droite. Une transformation log a donc été appliquée.

En plus des temps de congé hospitalier, les informations relatives à la destination à la sortie sont aussi recueillies dans les registres et ont été considérées comme variables dichotomiques traduisant

approximativement un niveau de récupération fonctionnelle supérieure (c.-à-d., retour à la maison) ou moindre (autres destinations).

Les complications constituent une issue d'importance clinique. De la même façon que les comorbidités, les complications sont aussi encodées via les CIM-10. Jusqu'à 35 variables permettent de recueillir l'information relative aux complications développées en cours de séjour hospitalier dans les registres canadiens. Les codes désignant les complications d'importance en traumatologie précédemment identifiées par les travaux de notre groupe [138] ont été utilisés. Nos travaux récents ont aussi permis d'affiner cette liste afin de distinguer les complications neurologiques des complications non neurologiques dans le contexte de traumatismes craniocérébraux [139]. Aussi, les complications ont été considérées en terme dichotomiques, soit par l'absence ou la présence d'au moins une complication parmi celles préidentifiées. La liste des codes utilisés est disponible en annexe 9. Il est à noter qu'aucune donnée relative à la temporalité de mesure ou observation des complications n'est disponible dans les registres nationaux.

2.3.4 Traitement des données manquantes

En présence de données manquantes, un traitement spécifique a été prévu.

Dans les bases de données administratives, les données relatives à l'évaluation de la gravité du traumatisme craniocérébral avec l'échelle de coma de Glasgow sont connues pour être fréquemment absentes du dossier médical [130-132, 140]. Aussi, une des raisons d'un score manquant est le fait que le patient soit intubé à l'arrivée [132]. Si tel est le cas, la réponse verbale ne peut être évaluée. Les valeurs manquantes de GCS peuvent prendre diverses valeurs, manquantes aléatoirement (*missing at random*). En effet, le fait qu'un score soit manquant ne dépend pas du score en lui-même, mais pourra être corrélé avec les valeurs observées d'autres variables à l'étude telles que l'intubation. En présence d'une intubation à l'arrivée, le score de coma de Glasgow non mesuré peut donc potentiellement prendre toutes les valeurs possibles. Nous avons donc prévu réaliser des analyses en utilisant des modèles d'imputation multiple pour conserver les observations présentant des données manquantes dans nos analyses des issues associées aux transfusions de culots globulaires.

L'imputation des données manquantes a été réalisée à l'aide de la procédure MI de SAS. La méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov a été utilisée en se basant sur des distributions

normales et en fixant le nombre d'itérations à 100. Les modèles d'imputation incluaient toutes variables auxiliaires préalablement identifiées comme étant potentiellement associées à la variable imputée, ainsi que les covariables et issues étudiées afin de maintenir la covariance dans l'ensemble des analyses subséquentes. Nous avons vérifié les graphiques de séries chronologiques et les fonctions d'autocorrélation des fonctions linéaires pour assurer la convergence vers une distribution stable. Dix jeux de données imputées ont ainsi été créés.

Les modèles d'analyse statistique ont d'abord été créés avec les jeux de données complètes, puis réitérés en utilisant les jeux de données imputées. Les résultats des analyses de jeux de données imputées ont été regroupés à l'aide de la procédure MIANALYZE de SAS, permettant d'assembler les estimations d'effet et mesures de variabilité obtenues dans chacun des jeux de données.

2.4 Analyses statistiques

2.4.1 Modèles d'analyse de fréquence

La fréquence des transfusions de culots globulaires est estimée par des incidences cumulatives au cours du séjour hospitalier ou du séjour aux unités de soins intensifs. Lorsque des données étaient disponibles dans plusieurs centres, un modèle avec distribution binomiale, lien logit et ordonnée à l'origine aléatoire a été utilisé afin de prendre en compte la variabilité intercentre dans le calcul de l'intervalle de confiance.

2.4.2 Modèles de calcul de poids relatifs

Ce type de modèle a été utilisé afin d'évaluer l'importance des déterminants potentiels. L'évaluation des poids relatifs repose sur la quantification de la variabilité expliquée par chacune des variables indépendantes ou groupes de variables indépendantes insérées dans le modèle [141]. La méthode d'estimation des poids relatifs a été préférée à une analyse de la dominance en raison du nombre important de déterminants potentiels. En effet, les deux mesures permettent d'obtenir de l'information sur l'importance relative des variables indépendantes, en prenant en compte la multicolinéarité possible entre certaines variables. Les résultats des deux méthodes sont généralement similaires. Le calcul des poids relatifs est basé sur la création de prédicteurs orthogonaux optimisés pour l'ensemble des déterminants potentiels, le calcul des coefficients unissant les déterminants potentiels à ces nouveaux prédicteurs ainsi que ceux-ci à l'issue d'intérêt, et enfin en ramenant les mesures à

une métrique propre aux déterminants initiaux. L'ensemble des calculs a été réalisé à l'aide d'un programme SAS écrit par Scott Tonidandel (Davidson College Davidson, North Carolina) en collaboration avec John E. Overall (University of Texas - Houston, Health Sciences Center), basé sur des modèles de régression logistique.

Les variables identifiées comme potentiels déterminants des décisions transfusionnelles ont été considérées individuellement ainsi que par groupement selon qu'elles sont des caractéristiques initiales des patients, caractéristiques du traumatisme.

Comme la temporalité des interventions n'est pas notée dans les registres, nous avons d'abord construit des modèles ne contenant que les variables d'information à l'admission. Nous avons par la suite construit des modèles supplémentaires dans lesquels un indicateur de la présence d'interventions potentiellement associées à un risque de saignement a été ajouté.

Une analyse exploratoire supplémentaire évaluant le poids relatif des transfusions de culots globulaires dans la variation expliquée de la mortalité a été réalisée (annexe 10).

2.4.3 Modèles d'analyse des variables dépendantes dichotomiques

2.4.3.1 *Modèles de Poisson*

Des modèles d'analyse multivariés des potentiels déterminants des transfusions ont été utilisés. Plus précisément, nous avons construit des modèles linéaires généralisés basés sur une distribution de Poisson et un lien log avec ordonnée à l'origine aléatoire pour le centre. Considérant que nous prévoyons une fréquence non rare des transfusions, l'estimation de l'association à l'aide d'un modèle de régression logistique aurait pu surestimer la mesure d'effet. Un modèle de régression binomiale aurait pu permettre d'estimer un rapport d'incidences cumulatives plutôt qu'un rapport de cotes, mais un tel modèle peut présenter des difficultés de convergences. Les modèles de Poisson sont aussi utilisés pour estimer des mesures d'effet basées sur des données binomiales, en donnant toutefois une estimation de variance conservatrice. Aussi, un modèle de Poisson robuste permet de calculer des rapports d'incidences cumulatives avec une correction de l'estimation de la variance [142]. Le calcul de la variance est ici basé sur un estimateur sandwich, fournissant des mesures d'effet et intervalles de confiance valides [142].

Comme la mortalité et la présence d'au moins une complication sont des issues cliniques dichotomiques, un rapport d'incidences cumulatives peut être estimé. En raison de difficulté de convergences des modèles binomiaux, nous avons choisi de nouveau d'utiliser des modèles mixtes linéaires généralisés basés sur une distribution de Poisson, un lien log et une ordonnée à l'origine aléatoire au niveau du centre de soins pour évaluer l'association entre transfusions de culots globulaires et mortalité.

La formule de tels modèles est :

$$\log(E(Y|X)) = \alpha + \beta'X$$

ou plus précisément un modèle de la mortalité pourrait être:

$$\log(E(mortality)) = \alpha + \beta_1 AGE + \beta_2 SEX + \beta_3 comorbidities + \beta_4 GCS + \beta_5 hAIS + \beta_6 max\ extracerebral\ trauma\ AIS + \beta_7 interventions + \beta_8 RBC$$

*
les covariables sont modélisées telles que présenté plus haut

2.4.3.2 Modèles de taux instantanés avec variables dépendantes du temps

La temporalité des expositions est une préoccupation importante de notre sujet d'étude. Les patients survivants hospitalisés plus longtemps sont plus à risque de recevoir de multiples transfusions ou de voir leur concentration d'hémoglobine diminuer et développer une anémie. Nous avons donc voulu utiliser une approche de survie. Nous avons prévu construire des modèles de taux instantanés pour la mortalité hospitalière.

Comme l'ensemble des mesures de concentration d'hémoglobine et des actes transfusionnels sont disponibles dans la base de données hospitalières en tant qu'entrées distinctes avec leur date de mesure ou d'administration, ces expositions seront considérées comme dépendantes du temps. À ce titre, plusieurs possibilités de modélisation s'offrent à nous. Aussi, nous avons considéré les mesures de la concentration en hémoglobine et les actes transfusionnels sur une base quotidienne. Les concentrations d'hémoglobines ont été utilisées de manière continue ainsi que par construction d'une variable catégorielle, avec des seuils basés sur la littérature et un nombre de catégories permettant d'avoir un nombre d'observations dans chacun des groupes suffisant pour assurer la convergence des modèles (soit <75 g/L, 75-90 g/L, >90 g/L). Pour chaque jour sans transfusion, la concentration

en hémoglobine la plus basse a été conservée pour les analyses. En présence de transfusion d'au moins un culot globulaire, la concentration en hémoglobine prétransfusionnelle (la dernière mesure avant la transfusion) a été considérée.

Les transfusions de culots globulaires ont été considérées en tant que variable dichotomique (présence ou absence de transfusion à un moment du séjour à l'unité de soins intensifs ou au cours d'une journée) et en tant que variable continue (nombre total d'unités ou volume total par jour).

Un premier modèle simple considéra les variations d'expositions jusqu'au moment de la première transfusion, après quoi le patient est considéré exposé aux transfusions et au niveau d'hémoglobine prétransfusionnelle pour l'ensemble de la durée du séjour restante.

On obtient aussi le modèle (1) suivant :

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1 age + \beta_2 sex + \beta_3 comorbidities + \beta_4 GCS + \beta_5 hAIS + \beta_6 max\ extracerebral\ trauma\ AIS + \beta_7 interventions + \beta_8(t)RBC + \beta_9(t)Hb]$$

*les covariables sont modélisées tel que présenté plus haut

où RBC désigne les transfusions de culots globulaires en tant que variable dichotomique avec RBC = 0 si $t < t_{transfusion}$ et RBC = 1 si $t \geq t_{transfusion}$;

où Hb désigne les concentrations d'hémoglobine traitées en tant que mesures répétées, avec Hb égal à l'hémoglobine la plus basse quotidiennement pour $t < t_{transfusion}$ et Hb est égal à l'hémoglobine prétransfusionnelle si $t \geq t_{transfusion}$.

Dans un deuxième modèle, les expositions aux transfusions et à différentes concentrations d'hémoglobine ont été toutes deux considérées comme des mesures répétées, soit (2) :

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1 age + \beta_2 sex + \beta_3 comorbidities + \beta_4 GCS + \beta_5 hAIS + \beta_6 max\ extracerebral\ trauma\ AIS + \beta_7 interventions + \beta_8(t)RBC + \beta_9(t)Hb]$$

*les covariables sont modélisées tel que présenté plus haut

où RBC = 0 et Hb est égal à l'hémoglobine la plus basse si aucune transfusion n'a été administrée au temps t, et RBC = 1 et Hb est égal à l'hémoglobine prétransfusionnelle si le patient a été transfusé à t.

Considérant un effet potentiellement cumulatif des transfusions, l'exposition transfusionnelle a été évaluée à l'aide d'une variable continue, incrémentant le nombre d'unités d'exposition en fonction de l'exposition quotidienne. La distribution du nombre de culots étant asymétrique à gauche, après vérification de l'ajustement du modèle, une transformation log du nombre d'unités a été utilisée.

Le modèle (3) est donc écrit de la même façon que précédemment:

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1 age + \beta_2 sex + \beta_3 comorbidities + \beta_4 GCS + \beta_5 hAIS + \beta_6 max\ extracerebral\ trauma\ AIS + \beta_7 interventions + \beta_8(t) \ln(RBCunit) + \beta_9(t) Hb]$$

*les covariables sont modélisées telles que présenté plus haut.

mais dans ce cas, RBC désigne le logarithme du nombre de culots globulaires total transfusés à t (valeur incrémentée avec le temps);

et Hb désigne les concentrations d'hémoglobine à t si $t < t_{transfusion}$ et Hb prétransfusionnel $t \geq t_{transfusion}$, où i désigne un événement transfusionnel et j l'événement transfusionnel suivant.

Un tel modèle suppose que l'effet des produits transfusés est cumulatif et varie linéairement en fonction de la quantité de culots transfusés. Nous pouvons douter d'une telle relation. Aussi, comme l'information relative à la forme de la relation est méconnue, nous avons réalisé des analyses exploratoires supplémentaires dont les résultats ne se retrouvent pas dans l'article présenté, mais en annexe 11.

Un processus d'énumération des profils a été utilisé pour le traitement des mesures répétées [143, 144].

Les covariables incluses dans le modèle ont été considérées comme fixes dans le temps, en raison de l'absence d'information plus détaillée relative au moment de leur mesure ou survenue. Par ailleurs, les complications n'ont pu être étudiées à l'aide d'un modèle de taux instantanés, car nous ne disposons pas d'information quant au moment de leur survenue.

2.4.4 Modèles d'analyse des variables dépendantes continues

2.4.4.1 Modèles log-linéaires

Tel que mentionné précédemment, les durées de séjour ont subi une transformation logarithmique. Considérant que nous avons utilisé des modèles log-linéaires à effets aléatoires pour tenir compte de l'effet de grappe au niveau centre, nous avons obtenu des rapports de moyennes géométriques. Comme d'autres mesures d'effet relatif, la valeur nulle d'un rapport de moyennes géométriques est de 1. Plus le rapport est supérieur à 1, plus la durée de séjour du groupe exposé est grande par rapport à celle du groupe de référence. À l'inverse, un rapport inférieur à 1 indique que la durée de séjour chez les exposés est inférieure à celle du groupe de référence.

2.4.4.2 Modèles de taux instantanés

Comme les durées sont dépendantes de la survie, et qu'une durée de séjour courte en étant vivant ou mort à la sortie n'est pas équivalente, les durées de séjour sont souvent étudiées uniquement chez les survivants. L'issue devient alors conditionnelle à la survie [145]. Comme le décès est une issue compétitive au congé hospitalier vivant, nous avons considéré que l'exclusion des patients décédés nous priverait d'une part importante d'information relative à l'impact des transfusions sur le devenir des patients. Une durée de séjour longue est considérée cliniquement plus négative qu'une durée de séjour courte chez un patient survivant. Afin d'éviter l'exclusion des patients décédés en cours d'hospitalisation, nous leur avons attribué une durée de séjour supérieure à 30 jours d'hospitalisation aux unités de soins intensifs et 60 jours d'hospitalisation, ou la durée maximale de séjour hospitalier observée si celle-ci était supérieure dans l'échantillon [146]. Nous avons construit des modèles de taux proportionnels de l'issue « congé hospitalier vivant » et avons considéré les décès comme des censures [147].

Les différents modèles d'analyse des durées de séjour hospitalier ont aussi été réalisés avec et sans ajustement pour la destination à la sortie sachant que ce facteur peut influencer la durée lorsqu'un patient est en attente d'une place en hébergement ou réadaptation par exemple [148].

2.4.5 Analyses additionnelles

Des analyses stratifiées explorant de potentiels effets modifiants ont été réalisées en fonction de l'âge, de la gravité du traumatisme craniocérébral (selon le GCS), de la présence ou non de

comorbidités ou de la présence de comorbidités spécifiques (anémie, sepsis, saignements, maladie cardiaque ischémique, maladie cérébrovasculaire, coagulopathie, choc hypovolémique) tels qu'identifiés par le comité d'experts. Un âge avancé est associé à la présence d'un plus grand nombre de comorbidités. Nous suspectons que la présence d'un plus grand nombre de comorbidités a un impact sur la relation entre transfusions de culots globulaires et issues cliniques. Plus d'information à propos des potentiels facteurs modifiants est disponible dans la section 2.3.2. Ces analyses visent à identifier des groupes de patients chez qui des seuils transfusionnels différents devraient être utilisés.

Tous les modèles d'analyse des issues cliniques ont été ajustés pour l'âge, le sexe, les comorbidités présentes à l'admission, la sévérité physiologique (GCS) et anatomique (AIS) du traumatisme craniocérébral et la sévérité des traumatismes extracérébraux (AIS). Des analyses de sensibilité ont été réalisées en ajoutant un indicateur de procédures invasives à risque de saignement.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel statistique SAS (Version 9.3, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). L'erreur de type I a été fixée à 5 %.

3 Revue systématique de la littérature / Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis

Amélie Boutin^{a,b} MSc PhD candidate, Michaël Chassé^c MD MSc FRCPC, Michèle Shemilt^a MSc, François Lauzier^{a,c,d} MD MSc FRCPC, Lynne Moore^{a,b} PhD, Ryan Zarychanski^e MD MSc FRCPC, Donald Griesdale^f MD MSc FRCPC, Philippe Desjardins^c MD FRCPC, Jacques Lacroix^g MD FRCPC, Dean Fergusson^h PhD, Alexis F Turgeon^{a,c} MD MSc FRCPC

^a CHU de Québec – Université Laval Research Center (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, Université Laval, Québec City, QC, Canada

^b Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada

^c Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Division of Critical Care Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

^d Department of Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada

^e Department of Internal Medicine, Sections of Critical Care Medicine and of Haematology & Medical Oncology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

^f Department of Anesthesia, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

^g Department of Pediatrics, Critical Care Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

^h Clinical Epidemiology Unit, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada

3.1 Résumé

Nos objectifs étaient d'évaluer la fréquence des transfusions de culots globulaires chez les victimes de traumatismes craniocérébraux (TCC), de même que les déterminants potentiels et les issues cliniques associées aux transfusions dans cette population.

Nous avons réalisé une revue systématique d'études de cohorte et d'essais cliniques randomisés réalisés auprès de victimes de TCC. Nous avons interrogé les bases de données bibliographiques Medline, Embase, Cochrane Library et BIOSIS pour les publications référencées jusqu'à avril 2015. Nous avons sélectionné les études d'adultes présentant un TCC aigu et rapportant des données relatives aux transfusions de culots globulaires. Les incidences cumulatives des transfusions ont été regroupées à l'aide de modèles à effets aléatoires en utilisant l'approche de DerSimonian. Afin d'évaluer l'association entre les transfusions et leurs déterminants potentiels ou les issues cliniques, nous avons regroupé les rapports de risque ou les différences moyennes à l'aide de modèles à effets aléatoires et la méthode Mantel-Haenszel.

Nous avons identifié 24 études éligibles (17 414 patients). Après le regroupement des données de 23 études (7 524 patients), environ 36 % (IC à 95 %: 28 à 44 %; I²: 98 %) des patients ont reçu des culots globulaires à un moment au cours de leur séjour hospitalier. Les seuils d'hémoglobine pour la transfusion étaient rarement rapportés (9 études en font mention) et variaient de 6 à 10 g/dL. Les scores à l'échelle de coma de Glasgow à l'admission étaient plus faibles chez les patients ayant été transfusés comparativement à ceux qui ne l'ont pas été (3 études; 1371 patients; différence moyenne de 1,38 point [IC à 95 % 0,86 à 1,89]; I² = 12 %). La mortalité n'était pas significativement différente chez les patients transfusés et non transfusés dans les méta-analyses d'effets bruts et ajustés. La durée de séjour à l'hôpital était plus longue chez les patients ayant reçu des transfusions comparativement aux non transfusés (3 études; 455 patients; différence moyenne 9,58 jours [IC à 95 % 3,94 to 15,22]; I² = 74 %). Les résultats doivent être considérés avec prudence en raison de l'hétérogénéité statistique élevée et du risque important de confusion propre à la nature observationnelle des études incluses.

Les transfusions de culots globulaires sont fréquentes chez les victimes de TCC et les pratiques transfusionnelles varient grandement entre les études. Les données actuellement publiées mettent

en évidence le manque de données probantes guidant les stratégies transfusionnelles dans les soins apportés aux victimes de TCC.

3.2 Abstract

Our objectives were to evaluate the frequency of red blood cells (RBC) transfusion in patients with traumatic brain injury (TBI) as well as potential determinants and outcomes associated with RBC transfusion in this population.

We conducted a systematic review of cohort studies and randomized trials of patients with TBI. We searched Medline, Embase, the Cochrane Library and BIOSIS databases from their inception up to April 2015. We selected studies of adult patients with acute TBI reporting data on RBC transfusions. Cumulative incidences of transfusion were pooled using random effect models with a DerSimonian approach. To evaluate the association between RBC transfusion and potential determinants or clinical outcomes, we pooled risk ratios or mean differences with random effect models and the Mantel-Haenszel method.

We identified 24 eligible studies (17,414 patients). After pooling data from 23 studies (7524 patients), approximately 36% (95% CI: 28 to 44; I^2 : 98%) of patients received RBC transfusion at some point during their hospital stay. Hemoglobin thresholds for transfusion were rarely available (reported in 9 studies) and varied from 6 to 10 g/dL. Glasgow Coma Scale scores at admission were lower in patients who were transfused than those who were not (3 cohort studies; 1371 patients; mean difference of 1.38 points [95%CI 0.86 to 1.89]; I^2 = 12%). Mortality was not significantly different among transfused and non-transfused patients in univariate and multivariate meta-analyses. Hospital length of stay was longer among patients receiving RBC transfusion compared to those who did not (3 studies; n = 455; mean difference 9.58 days [95%CI 3.94 to 15.22]; I^2 = 74%). Results should be considered cautiously due to the high heterogeneity and high risk of confounding from the observational nature of included studies.

RBC transfusion is frequent in patients with TBI and transfusion practices varied widely between studies. Current published data highlights the lack of clinical evidence guiding transfusion strategies in TBI.

3.3 Keywords

Red blood cell transfusion, traumatic brain injury, systematic review

3.4 Introduction

Evidence for red blood cell transfusions continues to be subject to discussion in critical care medicine. Despite a high incidence of anemia in patients admitted to intensive care units (ICU) [1], guidelines remain cautious or silent regarding best transfusion practices in neurocritically ill patients [2-5]. The American College of Surgeons [6] recently recommended to maintain a hemoglobin level greater than 7 g/dL based on data from one recent trial [7]. While low hemoglobin levels have been shown to be potentially harmful in many situations, correction with allogeneic red blood cell transfusions have also been associated with adverse clinical outcomes, such as higher mortality, infection, multi-organ dysfunction syndrome and acute respiratory distress syndrome [8, 9]. In addition, the high cost of blood products [10] further spurs rational use of this scarce resource.

Transfusion practices in the general non-bleeding medical and surgical ICU population have been extensively described [1, 11] and have demonstrated that restrictive strategies (lower hemoglobin thresholds) and liberal strategies (greater hemoglobin thresholds) are generally equally safe [12-14]. However, neurocritically ill patients were underrepresented in these studies, and data remain scarce regarding best transfusion practices in this population [13].

Given the vulnerability of the brain to secondary hypoxic insults, concerns have been raised regarding the safety and efficacy of restrictive transfusion strategies in acute neurologic conditions [15]. A recent systematic review of comparative studies highlighted the paucity of data regarding the adoption of liberal or restrictive strategies in this specific population [16]. At present, no consensus has still been reached on appropriate transfusion thresholds in neurocritically ill patients [7, 17, 18].

Considering the clinical equipoise regarding optimal transfusion strategies in the subpopulation of patients with traumatic brain injury, current practices must first be described in order to inform future clinical trials evaluating transfusion strategies. We aim to estimate the frequency of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury. We also seek to describe transfusion thresholds, and evaluate potential determinants and outcomes associated with red blood cell transfusion through a systematic review of cohort studies and randomized controlled trials of patients with traumatic brain injury.

3.5 Methods

We conducted a systematic review of cohort studies and randomized control trials reporting transfusions of red blood cell in patients with acute traumatic cerebral lesions admitted to an ICU.

3.5.1 Protocol and registration

The protocol has been published previously [19]. This review has been registered in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero) CRD42014007402.

3.5.2 Eligibility criteria

We included prospective and retrospective cohort studies as well as randomized controlled trials of adult patients (at least 80% over 18 years of age) suffering from traumatic brain injury (as reported by authors). Reported data on red blood cell transfusion were required for study inclusion. We contacted authors when “blood transfusions” were reported, without specification on the type of blood product or frequency of red blood cell transfusions.

3.5.3 Information sources

We systematically searched Medline, Embase, BIOSIS and the Cochrane Library (from their inception up to April 2015) for eligible studies. We also reviewed the references of included studies and abstracts presented at major conferences (Neurocritical Care Society, Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress, Society of British Neurological Surgeons, National Neurotrauma Symposium).

3.5.4 Search Strategy

A team of clinicians, investigators with expertise in transfusion or neurocritical care or both, as well as an information specialist, identified keywords and index terms related to transfusion, anemia and traumatic brain injury. Our search was limited to human studies [20]. No language or date of publication restriction was used. Our search strategy for Medline using PubMed is available in Appendix A. Reference management was performed using EndNote (version X5, Thomson Reuters, 2011).

3.5.5 Study selection

Two independent reviewers (AB and MS) screened all references to determine eligibility. Initially, titles and abstracts were assessed; full texts of studies still considered potentially eligible were then reviewed. In case of disagreement, a third reviewer (AFT) was consulted. Translation was obtained for articles in languages other than English, French, Spanish or Italian.

3.5.6 Data collection process

Two independent reviewers (AB and MC) abstracted data using a standardized abstraction form. In case of discrepancy, consensus was reached through discussion or the involvement of a third reviewer (AFT). Authors were contacted if relevant data were missing or clarification was needed.

3.5.7 Data items

We extracted data pertaining to study characteristics (design, date of conduction, funding sources, etc.), clinical baseline characteristics (age, gender, severity of injury upon admission, etc.), clinical management (surgical, pharmacological), anemia and hemoglobin levels, blood products (type of products received, timing, quantity, repetition, thresholds, etc.), any interventions reported by transfusion status (type, timing), and clinical outcomes (mortality and withdrawal of life-sustaining therapies and their timing, length of hospital and ICU stay, neurological outcome, infections and other complications).

3.5.8 Risk of bias of individual studies

We had initially planned to adapt a pilot tool of the Cochrane's Non-Randomized Studies of Interventions Methods Group to evaluate the risk of bias of individual studies. However, due to the descriptive nature of our review design and specific needs, we chose 3 domains (participants selection, transfusion data and completeness of data) to assess each study's validity, both internal and external, in regards to our main study question. Risk of bias was assessed in terms of low, high or unclear risk of biased estimation of the frequency of red blood cell transfusions.

We evaluated if the study population corresponded to our target population, i.e. adult patients with moderate or severe traumatic brain injury. We also assessed if red blood cell transfusion status was measured objectively with a low risk of error (e.g., blood bank electronic databases were considered

at low risk of bias [21]; while chart reviews, without further information such as the training of data abstractors, at high risk of bias). In addition, the period of observation was also considered in our evaluation (e.g., ICU stay or longer was considered at low risk of bias; if only emergency department transfusions were reported, we considered the frequency of transfusion being potentially underestimated and thus at high risk of bias). Studies with 10% of missing data or less were considered at low risk of bias. Publication bias was assessed visually through funnel plot analysis.

3.5.9 Statistical analyses

We pooled cumulative incidences of patients transfused in the course of their hospital stay. Variances of cumulative incidences of transfused patients from all studies were stabilized using a Freeman-Tukey transformation [22] and proportions were pooled with DerSimonian and Laird random effects approach [23] using R statistical software (version 2.15.1, June 2012). We performed a qualitative analysis of reported transfusion thresholds and of mean numbers of units transfused.

We pooled mean differences or risk ratios (RR) to evaluate the association between red blood cell transfusions and potential determinants or patient-oriented outcomes (mortality, length of stay, complications, etc.). Mean differences were pooled using the inverse variance method with random effects; and RR analyses, using Mantel-Haenszel random-effect models. We conducted these analyses with Review Manager (version 5.1, The Cochrane Collaboration, 2011). Pooled effect sizes and their 95% confidence limits (CI) are reported.

Statistical heterogeneity was measured using the I^2 statistics [24], being interpreted as low from 0 to 40%, moderate from 30 to 60%, substantial from 50 to 90% and considerable from 75 to 100% [20].

3.5.10 Additional analyses

A priori planned subgroup and sensitivity analyses were conducted to explore potential statistical and clinical heterogeneity according to severity of injury, year of conduction (before or after the TRICC trial [12]), timing of intervention (emergency room, ICU, overall hospital stay or other timing) and risk of bias. Subgroup analysis taking into account whether red blood cell transfusion was specifically reported as a studied exposure or outcome were conducted, as we considered these studies might have more complete data pertaining to red blood cell transfusions.

Considering the publication of numerous studies since our previous systematic review on comparative studies of hemoglobin levels in neurocritically ill patients[16], we repeated the previous analyses, without the ICU admission inclusion criteria.

All analyses were based on raw data unless otherwise specified.

3.5.11 Methodological quality of the review

Our systematic review was performed in accordance with The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [20] methodological recommendations and reported according to PRISMA guidelines [25].

3.6 Results

From 5,574 references identified, after removal of duplicates, 27 [7, 17, 26-50] were included in our systematic review (Figure 1). Two reports [26, 46] presented the results of studies conducted on a subset of patients enrolled in an ongoing prospective observational study and were therefore considered as a single study. Two other reports [40, 41] presented data from studies conducted by the same research group using a hospital trauma registry with the same eligibility criteria and were considered to be one study. A study[50] reported results from a post-hoc analysis of an included trial[7]. Therefore, 24 studies enrolling a total of 17,414 patients (range: 67 to 10,201) were included.

3.6.1 Study characteristics

Twenty-two were cohort studies, one was a randomized controlled trial [7] (200 patients) and one [37] was a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial (67 patients) (Table 1). Most studies (n=14) were conducted in the United States. Three were conducted in Canada, two in Taiwan, and others in either China, Columbia, Germany, Switzerland, Tunisia or United Kingdom. Two studies [35, 37] were completed before 1999, year of the publication of the TRICC trial [12], 19 were conducted after its publication [7, 17, 26-31, 33, 34, 36, 38, 39, 41, 42, 45, 47-49] and two started before and ended after its publication [32, 44]. One study did not report a specific timeframe [43]. Seventeen studies [7, 17, 26, 27, 29, 30, 32-34, 37-39, 43-45, 47, 48] had red blood cell transfusion as an exposure or outcome of interest. Other studies reported data on red blood cell transfusion for descriptive purposes or as a covariate. Five studies[29, 32, 44, 47, 48] excluded

patients with multiple trauma. All studies were published in English, except one in Chinese [48]. One study [34] reported the number of patients transfused on a daily basis. Given the absence of the overall number of transfused patients, we included only data on the frequency of transfusion on day 1 in the analysis.

3.6.2 Risk of bias within and across studies

We evaluated the validity of estimates of red blood cell transfusion frequency in each study (Figure 2) with respect to our review question. Two studies [38][7] were considered to have an overall low risk of biased estimate. Four studies [7, 26, 27, 38] had selected a sample of patients reflecting a valid estimate (external validity in regards to our question). Twelve studies [7, 17, 26, 32, 33, 37, 39, 41-45] reported information on the way they collected transfusion data that was concordant with a low risk of measurement error. Fifteen studies [7, 26-28, 32, 33, 36-38, 41-43, 45, 47, 48] collected data on red blood cell transfusion during ICU stay or full hospitalization. Eighteen studies [7, 17, 28-39, 41, 45, 47, 49] reported a proportion of missing data lower than 10%.

Visual exploration of a funnel plot did not yield evidence of publication bias. Studies were distributed equally on both sides of the mean cumulative incidence of red blood cell transfusions (Appendix B).

3.6.3 Results of individual studies and synthesis of results

3.6.3.1 *Cumulative incidence*

Red blood cell transfusions were reported at various time intervals ranging from the first 24 hours to the entire hospital stay. Cumulative incidences (23 studies, n = 7,524) were highly heterogeneous ($I^2 = 98\%$), ranging from 9 to 82%, with a pooled frequency of 36% (95%CI 28 to 44%) (Figure 3). One study [39] having reported data on number of units of red blood cell transfused and frequency of transfusion of any blood product could not be included in the analyses.

Heterogeneity remained high in all sensitivity and subgroup analyses (Table 2). Red blood cell transfusion occurred less frequently in the emergency department and hospital stay (includes general ward stay with or without ICU transition) than in the ICU. It was also less frequent in studies of patients with mild traumatic brain injury as the minimal inclusion criteria, as compared to moderate or severe traumatic brain injury. The study conducted before the publication of the TRICC trial reported more red blood cell transfusions than studies conducted after its publication or studies that covered a

period starting before and ending after the publication of this landmark study. Study designs and consideration of red blood cell transfusion as exposure or outcome of interest did not yield significantly different estimates. Other sensitivity and subgroup analyses could not be conducted due to the paucity of data. Data from one study presenting a post-hoc analysis of a randomized controlled trial comparing restrictive to liberal transfusion strategies required hemoglobin levels lower than 9 g/dL for inclusion, meaning all patients were transfused in one group. In this study, 82% of patients received red blood cell transfusions [37].

3.6.3.2 Thresholds

Nine studies [7, 28, 31, 32, 37, 38, 43, 44, 48] reported information on pre-transfusion hemoglobin levels (Table 3). Hemoglobin thresholds for transfusion varied from 6 g/dL [48] to 10 g/dL [7]. Two studies reported using a threshold of 7g/dL [38, 43]. In a randomized controlled trial[7] and a post-hoc analysis[19] of the TRICC trial comparing restrictive and liberal strategies, thresholds of 7 and 10 g/dL were compared. In one study [20], a hematocrit level < 28% was used as the cut-off value. In another report [32], most patients (56%) were transfused between 8 and 10 g/dL, and 31% were transfused at hemoglobin level < 8 g/dL. A majority (76%) of patients were transfused at hemoglobin levels of 9 g/dL or lower in another study [44]. Results from two other studies reported the distribution of pre-transfusion hemoglobin levels. A majority of patients were transfused at hemoglobin level below 8 g/dL [45] or a median pre-transfusion hemoglobin level of 8.1 g/dL[17], most patients being transfused between 7 and 9 g/dL.

3.6.3.3 Quantity

Fifteen studies [7, 17, 27, 29, 30, 32, 35, 37, 39, 43, 45-49] reported data on the quantity of red blood cell units transfused. The mean number of units varied between 1.8 and 6.1 units/transfused patient (Table 3). The volume was reported in two studies, one [46] with a mean of 1.69 Litre (SD 1.68) and the other [35] with a mean of 0.54 Litre (SD 0.28).

3.6.3.4 Potential determinants

Due to the paucity of information related to potential determinants according to transfusion status, few analyses could be performed. In univariate analyses, age (3 studies; n = 1371; mean difference 2.14 years [-4.10 to 8.38]; I²: 69%), sex (3 studies; n = 1651; RR 0.90 [0.72 to 1.11]; I²: 61%) and

Injury Severity Score (3 studies; n = 1371; mean difference 4.04 [-0.08 to 8.17]; I²: 93%) were not significantly associated with red blood cell transfusions. However, patients who were transfused had lower GCS scores than those who were not (3 studies; 1371 patients; mean difference 1.38 points [95%CI 0.86 to 1.89]; I² = 12%).

3.6.3.5 Outcomes

We could not evaluate the association between red blood cell transfusions and neurological outcome through a meta-analysis considering the sparse data available and the various formats of reporting. In one study, significantly worse neurological outcome at 6 months was observed in patients with moderate anemia who were transfused compared to those who were not [26, 46]. The same was observed in another study [30], but only in the stratum with initial hemoglobin > 10 g/dL. A worse neurological status at hospital discharge, but not at 6 months, was observed with multivariate linear regressions in patients who were transfused as compared to non-transfused patients, in another study [27]. In counter-part, three studies [17, 31, 38] showed no association between transfusion and the GOS, but only one was adjusted for predictors of unfavourable outcome in traumatic brain injury [17].

Ten studies [30-33, 36, 38, 44-47] reported data on mortality according to transfusion requirements. Crude results from eight studies were pooled and showed no significant association between red blood cell transfusions and mortality (n = 2,764; RR 1.54 [95%CI 0.96 to 2.45]; I² = 86%). Summary estimates from adjusted logistic regression models were reported in 4 studies [30, 36, 44] and from log-binomial regression models in one study [45]. Two of them [30, 44] reported a significant increase in mortality in transfused patients, taking into account their initial hemoglobin level or anemic status. When stratified according to initial hemoglobin level, the association remained significant only for patients with hemoglobin > 10g/dL [30]. In counterpart, this association between transfusion and in-hospital mortality was not observed in the two others [36, 45]. An additional study [32] did not observe an association between RBC transfusion and mortality through multivariate logistic regression, but did observe a significant increase in mortality following RBC transfusion in a multivariate Cox regression (effect size not reported, p value=0.043).

Data were scarce regarding length of ICU stay, with three studies [31, 32, 47] reporting data, among which one only for transfused patients, and meta-analysis was impossible. Three studies [32, 46, 47]

reported length of hospital stay according to transfusion status. In a univariate analysis, patients who were transfused stayed on average 9.58 more days in hospital than those who were not (n = 455; [95%CI 3.94 to 15.22]; I² = 74%).

Insufficient data pertaining to complications precluded qualitative or quantitative analysis.

3.6.3.6 Additional analyses

We did not observe a significant change in mortality between patients who had higher vs. lower hemoglobin levels neither through univariate (9 studies; RR 0.81 [95%CI 0.58 to 1.14]; I² = 77%) nor adjusted analyses (5 studies; OR 1.05 [95%CI 0.70 to 1.58]; I² = 71%). No significant impact on neurological outcome could be observed either (4 studies; multivariate OR 1.08 [95%CI 0.57 to 2.04]; I² = 66%).

ICU length of stay was shorter in patients with higher hemoglobin levels than those who were exposed to lower hemoglobin levels (3 studies; mean difference -3.50 days [95%CI -6.97 to -0.02]; I² = 96%). Differences in hospital length of stay were highly heterogeneous. In a trial[37] reporting medians, hospital length of stay was comparable between groups. In counter part, it was significantly longer in patients with lower hemoglobin levels (p<0.001) in two studies[27, 44] and shorter in another[47].

Three studies reported cumulative incidences of any infections and two others reported data on specific types of infections. When considering the highest numbers of patients with any type of infections in the latter, the pooled risk of any infection was not significantly associated with hemoglobin levels (5 studies; OR 0.59 [95%CI 0.26 to 1.31]; I² = 81%). For pneumonia, the risk ratio was also non-significant (3 studies; RR 0.65 [95%CI 0.31 to 1.33]; I² = 82%). Other outcomes could not be evaluated due to paucity of data.

3.7 Discussion

In this systematic review, we observed that approximately one third of patients with traumatic brain injury enrolled in cohort studies received red blood cell transfusions. The severity of the traumatic brain injury based on the initial GCS was associated with red blood cell transfusion in univariate meta-analysis. We observed no significant association between red blood cell transfusion and

hospital mortality except in presence of adjustment or stratification for hemoglobin level. When analyses were stratified according to the hemoglobin levels, increased risks of unfavourable outcome following transfusion were observed in higher hemoglobin strata. Pre-transfusion hemoglobin level was observed as a potentially important predictor of clinical outcomes including mortality and neurological outcome following red blood cell transfusion.

The global cumulative incidence of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury observed in our study is similar to that observed in the general medical ICU population [1, 11, 51]. As mentioned in a review of cohort studies conducted in ICUs [8], anemia could be considered an indicator of the severity of a patient's pathological state. Anemia and red blood cell transfusions are intimately related and their respective independent effects on clinical outcomes of patients with traumatic brain injury are unclear. Few data are currently available on the benefit or harm resulting from red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury and optimal red blood cell transfusion strategies have yet to be identified [5]. The lack of evidence regarding best transfusion practices is highlighted by the wide variations in clinical management observed in our study, with different thresholds use and proportions of patients transfused. Furthermore, the only randomized controlled trial of transfusion strategies specifically conducted in this population[7] was not designed to ensure equivalency of transfusion strategies in terms of neurological outcome, as shown by the large confidence intervals surrounding the effect measure observed in this study.

Authors have stressed the vulnerability of the injured brain to secondary insults such as hypoxemia and the risk associated with restrictive transfusion strategies in the context of acute neurological lesions [15, 52]. Suboptimal hemoglobin levels could lead to unfavorable neurological outcome [52, 53]. While we cannot draw definitive conclusions, our results suggest a potential association between neurological harm and red blood cell transfusion in presence of high hemoglobin levels. Even if red blood cell transfusions could enhance cerebral tissue oxygenation, the inflammatory process and coagulopathy associated with a trauma may contribute to the development of complications associated with the use of blood products reducing the potential benefit of enhanced oxygenation [54]. This process may mitigate any benefit in increased oxygen delivery even more in patients with higher hemoglobin levels. In addition, studies have been contradictory in terms of the change in PbtO₂ after transfusion of red blood cell in patients with traumatic brain injury [55-59]. Surrogate

endpoints do not measure effectively oxygen consumption, which could be altered by mitochondrial dysfunction and metabolic distress following brain lesions [15].

3.7.1 Limitations and strengths

Various factors could affect the validity of our summary frequency estimates. Since we did not restrict eligibility to ICU admission and to severe or moderate traumatic brain injury, we suspect that some patients included in our review were less severely injured. Those patients might not have been admitted to an ICU over the course of their hospital stay. In consequence, the overall frequency of transfusion could be underestimated. Furthermore, we could not properly evaluate the impact of extra-cerebral injuries on the frequency of red blood cell transfusions, nor could we differentiate red blood cell transfusion given in the context of acute resuscitation of multiple trauma patients, or operative interventions. Some studies excluded patients who died early after admission. This exclusion criterion could have impacted on the frequency estimates and effect sizes of the association between transfusions and clinical outcomes. Our systematic review is also limited by the quality of included studies and the heterogeneity of their research objectives and topics. Variability in study samples and duration of observation might in part explain the broad spectrum of observed cumulative incidences of red blood cell transfusion. Since sensitivity and subgroup analyses were conducted on small numbers of studies, we could not further stratify for two variables or more nor conduct a meta-regression. In this context, the variability of the frequency estimate is unsurprising. Since all pooled studies are observational, raw data analyses of associations between red blood cell and their potential determinants or clinical outcomes are potentially affected by confounding. Only four studies reported adjusted effect sizes of the association between red blood cell transfusion and mortality (adjustment included at least age and severity of the cerebral lesion). Furthermore, the study of red blood cell transfusion in a cohort design implies accounting for possible survival bias [60]. Patients who died before having the possibility to receive red blood cell transfusions would likely bias the association between transfusions and mortality. Additionally, very few studies reported specific information on blood products, such whether they were leukoreduced or not, or the quantity of blood products with regard to outcomes, precluding the evaluation of these characteristics. As we could not stratify red blood cell transfusion analyses by hemoglobin level due to the limited number of studies contributing to subgroups, high or low hemoglobin level could reflect a balance between the general severity of pathological status and the reception of blood product in order to increase

hemoglobin levels. The results of our analyses must be interpreted with caution and considered as indication of the potential association between red blood cell transfusion and determinants, or clinical outcomes. For feasibility reasons, we limited our search strategy to title and abstract fields and may thus have missed potentially eligible studies. However, it is unlikely to represent a significant impact considering the exhaustiveness of the strategy, the number of studies retrieved and the number of patients represented in the included studies. Despite its limitations, this review has many strengths starting with its exhaustiveness and rigorous methodology based on guidelines for conducting systematic reviews. We also registered our protocol in PROSPERO and published this protocol prior to the conduction of our systematic review [19] in order to increase result transparency and to guarantee our methodological excellence. We thoroughly gathered descriptive data on thresholds and quantity of red blood cell transfusions used over the last years in studies of patients with traumatic brain injury, and aggregated published data on potential determinants and outcomes associated with transfusions.

3.7.2 Conclusions

Red blood cell transfusions are frequent in patients with traumatic brain injury but transfusion practices varied widely between studies. Current published data highlights the lack of clinical evidence guiding transfusion strategies in traumatic brain injury. High quality studies evaluating the relationship between red blood cell transfusion and outcomes in patients with traumatic brain injury while considering hemoglobin levels are needed in order to identify optimal transfusion practices in this population.

3.8 Competing interests

All authors declare no conflict of interest.

3.9 Funding

Ms. Boutin is recipient of a Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarships Doctoral Award from the *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR). Drs Turgeon and Lauzier are recipients of a research career award from the *Fonds de Recherche Québec - Santé* (FRQS) and are supported by the Traumatology Research Consortium of the FRQS. Drs Moore and Zarychanski are recipients of a New Investigator award from the CIHR.

3.10 Acknowledgments

We want to thank Marie-Joelle Poitras-Parizeau for her help in the development of the search strategy, as well as Ekaterina Skoblina, Elias Djemil, Xiaoqiang Wang and Sharon Hadar, for their help in the treatment of articles written in languages other than English, French, Spanish or Italian.

3.11 References

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
2. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):i-S106.
3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.
4. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
5. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):445-64.
6. American College of Surgeons. ACS TQIP Best practices in the management of traumatic brain injury. Chicago: American College of Surgeons; 2015.
7. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):36-47.
8. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
9. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):664-8.
10. Amin M, Fergusson D, Wilson K, Tinmouth A, Aziz A, Coyle D, et al. The societal unit cost of allogeneic red blood cells and red blood cell transfusion in Canada. *Transfusion*. 2004;44(10):1479-86.
11. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
12. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
13. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.

14. Hebert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter--the new normal. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1459-61.
15. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care.* 2009;13(3):R89.
16. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care.* 2012;16(2):R54.
17. Griesdale DE, Sekhon MS, Menon DK, Lavinio A, Donnelly J, Robba C, et al. Hemoglobin Area and Time Index Above 90 g/L are Associated with Improved 6-Month Functional Outcomes in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2014.
18. Gruenbaum SE, Ruskin KJ. Red blood cell transfusion in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(5):470-3.
19. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, et al. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2014;3:66.
20. Higgins JPT, (editors) GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.*
21. McQuilten ZK, Schembri N, Polizzotto MN, Akers C, Wills M, Cole-Sinclair MF, et al. Hospital blood bank information systems accurately reflect patient transfusion: results of a validation study. *Transfusion.* 2011;51(5):943-8.
22. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;296(6):679-90.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
26. Anglin CO, Spence JS, Warner MA, Paliotta C, Harper C, Moore C, et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg.* 2013;118(3):676-86.
27. Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma.* 2006;61(3):567-71.
28. Chelly H, Chaari A, Daoud E, Dammak H, Medhioub F, Mnif J, et al. Diffuse axonal injury in patients with head injuries: An epidemiologic and prognosis study of 124 cases. *J Trauma.* 2011;71(4):838-46.

29. Duane TM, Mayglothling J, Grandhi R, Warriar N, Aboutanos MB, Wolfe LG, et al. The Effect of Anemia and Blood Transfusions on Mortality in Closed Head Injury Patients. *J Surg Res.* 2008;147(2):163-7.
30. Elterman J, Brasel K, Brown S, Bulger E, Christenson J, Kerby JD, et al. Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(1):8-14; discussion
31. Fluckiger C, Bechir M, Brenni M, Ludwig S, Sommerfeld J, Cottini SR, et al. Increasing hematocrit above 28% during early resuscitative phase is not associated with decreased mortality following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(4):627-35.
32. George ME, Skarda DE, Watts CR, Pham HD, Beilman GJ. Aggressive red blood cell transfusion: No association with improved outcomes for victims of isolated traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):337-43.
33. Glass NE, Kaltenbach LA, Fleming SB, Arbogast PG, Cotton BA. The impact of beta-blocker therapy on anemia after traumatic brain injury. *Transfusion (Malden).* 2012;52(10):2155-60.
34. Huang SJ, Chen YS, Hong WC, Chang L, Han YY, Kao MC, et al. Clinical experience of hydroxyethyl starch (10% HES 200/0.5) in cerebral perfusion pressure protocol for severe head injury. *Surg Neurol.* 2006;66 Suppl 2:S26-31.
35. Kalb DC, Ney AL, Rodriguez JL, Jacobs DM, Van Camp JM, Zera RT, et al. Assessment of the relationship between timing of fixation of the fracture and secondary brain injury in patients with multiple trauma. *Surgery.* 1998;124(4):739-45.
36. Kesinger MR, Nagy LR, Sequeira DJ, Charry JD, Puyana JC, Rubiano AM. A standardized trauma care protocol decreased in-hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury at a teaching hospital in a middle-income country. *Injury.* 2014;45(9):1350-4.
37. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care.* 2006;5(1):4-9.
38. Muehlschlegel S, Carandang R, Ouillette C, Hall W, Anderson F, Goldberg R. Incidence and impact of intensive care unit complications on moderate-severe traumatic brain injury-early results of the outcome prognostication in traumatic brain injury (Optimism) study. *Neurocrit Care.* 2012;17:S67.
39. Mutschler M, Nienaber U, Wafaisade A, Brockamp T, Probst C, Paffrath T, et al. The impact of severe traumatic brain injury on a novel base deficit- based classification of hypovolemic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:28.
40. Nishijima DK, Sena MJ, Holmes JF. Identification of low-risk patients with traumatic brain injury and intracranial hemorrhage who do not need intensive care unit admission. *J Trauma.* 2011;70(6):E101-E7.

41. Nishijima DK, Shahlaie K, Echeverri A, Holmes JF. A clinical decision rule to predict adult patients with traumatic intracranial haemorrhage who do not require intensive care unit admission. *Injury*. 2012;43(11):1827-32.
42. Nishijima DK, Sena M, Galante JM, Shahlaie K, London J, Melnikow J, et al. Derivation of a clinical decision instrument to identify adult patients with mild traumatic intracranial hemorrhage at low risk for requiring ICU admission. *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):448-56.
43. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1497-504.
44. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2008;207(3):398-406.
45. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16(4):R128.
46. Warner MA, O'Keeffe T, Bhavsar P, Shringer R, Moore C, Harper C, et al. Transfusions and long-term functional outcomes in traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2010;113(3):539-46.
47. Yang CJ, Hsiao KY, Su IC, Chen IC. The association between anemia and the mortality of severe traumatic brain injury in emergency department. *J Trauma*. 2011;71(6):E132-E5.
48. Yang TJ, Fei MM, Ye W, Pan AJ, Liu B. Effect of albumin and hemoglobin level on prognosis of patients with uncomplicated severe traumatic brain injury: A retrospective cohort study. *Chinese Crit Care Med*. 2013;25(5):301-5.
49. Baltazar GA, Pate AJ, Panigrahi B, Sharp A, Smith M, Chendrasekhar A. Higher haemoglobin levels and dedicated trauma admission are associated with survival after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015:1-5.
50. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ, et al. Effect of Hemoglobin Transfusion Threshold on Cerebral Hemodynamics and Oxygenation. *J Neurotrauma*. 2015.
51. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(5 Suppl):S96-101.
52. Bellapart J, Boots R, Fraser J. Physiopathology of anemia and transfusion thresholds in isolated head injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):997-1005.
53. Kramer AH, Le Roux P. Red Blood Cell Transfusion and Transfusion Alternatives in Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(2):150-63.
54. Kumar MA. Red blood cell transfusion in the neurological ICU. *Neurotherapeutics*. 2012;9(1):56-64.

55. Figaji AA, Zwane E, Kogels M, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, et al. The effect of blood transfusion on brain oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):325-31.
56. Leal-Noval SR, Munoz-Gomez M, Arellano-Orden V, Marin-Caballos A, Amaya-Villar R, Marin A, et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1290-6.
57. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marin-Caballos A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1733-40.
58. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1104-8.
59. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1074-8.
60. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Jr., Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*. 2009;66(2):358-62; discussion 62-4.

Table 1. Characteristics of included studies

Studies	N	Country	Years of conducti on	Design	Exposure / intervention	Male: Female	Age, mean (SD)	Baseline GCS
Anglin et al., 2013 (Warner et al., 2011)	480	USA	2005-2009	Cohort (retrospective)	Platelets, FFP and RBC transfusion	348:132	38.1 (18.5); median 34 (range 14 to 92)	9.9 (2.3); median 13 (range 3 to 15)
Baltazar et al., 2015	147	USA	2010-2012	Cohort (retrospective)	Hb concentration and dedicated trauma admission	98:49	54.1 (3.7)	NR
Carlson et al., 2006	169	USA	2002-2003	Cohort (retrospective)	Anemia and transfusion	130:39	32.7 (16.2)	5.0 (3.09)
Chelly et al., 2011	124	Tunisia	2004-2007	Cohort (retrospective)	Posttraumatic diffuse axonal injury	100:24	28 (15.8)	6.6 (2.5)
Duane et al., 2008	788	USA	2001-2006	Cohort (retrospective)	Anemia, FFP and RBC transfusion	NR	47.8 (22.1)	12.6 (4.1)
Elterman et al., 2013	1186	USA & Canada	2006-2009	Cohort (retrospective)	RBC transfusion	899:287	39.4 (18.7)	5.2 (2.6)
Flückiger et al., 2010	139	Switzerland	2004-2006	Cohort (retrospective)	Hematocrit	108:31	NR	6 (NR)
George et al., 2008	Final sample: 82 Data on RBC transfusion: 289	USA	1998-2002	Cohort (retrospective)	Agressive RBC transfusion	54:28	NR	NR
Glass et al., 2012	419	USA	2004-2005	Cohort (retrospective)	Beta blockers	266:153	41.8 (NR)	NR
Griesdale et al., 2014	116	UK	2006-2013	Cohort (retrospective)	Hb level	94:22	38 (16)	Median 6 (IQR 4 to 7)
Huang et al., 2006	78	Taiwan	2001-2005	Cohort (retrospective)	HES	52:26	45.61 (21.80)	6.35 (1.38)
Kalb et al., 1998	123	USA	1990-1997	Cohort (retrospective)	Timing of fracture fixation	85:38	32 (16)	9.8 (4.8)*
Kesinger et al., 2014	108	Columbia	2010-2012	Cohort (retrospective)	Standardized trauma protocol	94:14	37.7 (18)	Median 7
McIntyre et al., 2006	67	Canada	1994-1997	RCT, sub-group post-hoc analysis	Restrictive RBC transfusion strategy	54:13	NR	NR

Muehlschleger et al., 2013	213	USA	2009-2012	Cohort (retrospective)	Pre-specified medical and neurological ICU complications	149:64	53 (22)	Median 5 (IQR 3 to 8); GCS≤8 = 162
Mutschler et al., 2014	10201	Germany	2002-2011	Cohort (retrospective)	Novel base deficit-classification applicability	7352:2849	48.20 (21.4)	Median 3
Nishijima et al., 2012 (Nishijima et al., 2011)	432	USA	2006-2008	Cohort (retrospective)	Potential predictors of ICU admission requirement	299:133	Median 48 (IQR 30 to 63)	Median 14 (IQR 11 to 15)
Nishijima et al., 2014	600	USA	2009-2013	Cohort (prospective)	Clinical decision instrument to identify low risk for requirement of acute critical care intervention	425:175	52 (22)	Median 15 (IQR 14 to 15)
Oddo et al., 2012	80	USA	NR (4 years period)	Cohort (prospective)	Hemoglobin and PbtO ₂	62:18	44 (20)	Median 4 (IQR 3 to 7)
Robertson et al., 2014	200	USA	2006-2012	RCT	Restrictive vs. liberal RBC transfusion strategy (and erythropoietine vs. placebo)	173:27	median(IQR) 28(21-48) n=99, 31(24-45) n=101	GCS 3-5: n = 66; GCS6-8: n = 45; GCS>8: n = 89
Salim et al., 2008	1150	USA	1998-2005	Cohort (retrospective)	Anemia and blood transfusion	859:502	40 (21)	9.6 (4.8)
Sekhon et al., 2012	169	Canada	2000-2006	Cohort (retrospective)	Albumin and hemoglobin levels	131:38	38 (17)	Median 6 (IQR 5 to 7)
Yang et al., 2011	234	Taiwan	2003-2008	Cohort (retrospective)	Anemia and blood transfusion	NR	52.0 (17.9)	5.4 (2.0)*
Yang et al., 2014	109	China	2009-2012	Cohort (retrospective)	Albumin and hemoglobin levels	NR	NR	NR

AIS= abbreviated injury score; CNS= central nervous system; CT=computed tomography; DAI= diffused axonal injury; ED=emergency department; GCS= Glasgow coma scale; hAIS= head abbreviated injury score; Hb= hemoglobin; HES= hydroxyl-ethyl-starch; ICH= intracranial hemorrhage; ICP= intracranial pressure; ICU=intensive care unit; ISS= injury severity scale; LOS= length of hospital stay; MRI= magnetic resonance imaging; NUH= Neiva University Hospital; PbtO₂= partial pressure of oxygen in brain tissue; RBC= red blood cell; SICU= surgical intensive care unit; TBI= traumatic brain injury

* Estimated from data reported

Table 2. Sensitivity and subgroup analyses of cumulative incidence* of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury

Subgroups	n	Cumulative incidence (95 % CI)	I²
Design			
RCT	2	0.72 [0.52 to 0.89]	90%
Prospective	2	0.36 [0.00 to 0.94]	99%
Retrospective	19	0.32 [0.25 to 0.39]	97%
Year of conduction			
Before 1999	2	0.43 (0.00 to 1.00)	99%
After 1999	18	0.33 (0.25 to 0.42)	98%
Before and after 1999	2	0.36 (0.18 to 0.56)	98%
Minimal severity of injury for inclusion (GCS)			
Mild	3	0.27 (0.05 to 0.56)	99%
Moderate	3	0.48 (0.26 to 0.72)	99%
Severe	11	0.39 (0.30 to 0.48)	95%
Other scales	6	0.29 (0.14 to 0.47)	99%
Interest for RBC as exposure or outcome			
Yes	16	0.40 (0.31 to 0.49)	98%
No	7	0.27 (0.14 to 0.41)	97%
Period of observation			
Emergency department or <48hours after trauma	6	0.28 (0.15 to 0.42)	99%
ICU	8	0.46 (0.31 to 0.60)	97%
Hospital stay	9	0.33 (0.21 to 0.46)	98%
Anemic patients only			
Yes	1	0.82 (0.72 to 0.90)	-
No	22	0.34 (0.26 to 0.41)	98%
Risk of bias			
Low	2	0.48 (0.20 to 0.76)	97%
High	20	0.34 (0.26 to 0.42)	98%
Unclear	1	0.46 (0.43 to 0.49)	-
Risk of bias by domain			
<i>Population</i>			
Low risk	4	0.36 (0.20 to 0.53)	97%
<i>Measurement error</i>			
Low risk	11	0.43 (0.30 to 0.56)	99%
<i>Period of observation</i>			
Low risk	15	0.41 (0.30 to 0.53)	98%
<i>Missing data</i>			
Low risk	17	0.37 (0.28 to 0.46)	98%

* estimated using random effect models with DerSimonian approach after a Freeman-Tuckey arcsine transformation of variances

Table 3. Characteristics of reported red blood cell transfusions

Study	Hb threshold reported	Mean number of units transfused/transfused patient (SD)	Mean volume of blood transfused/patient, L (SD)
Anglin et al., 2013 (data in Warner et al., 2011)	-	-	1.69 (1.68)
Baltazar et al., 2015		0.4 (NA)*	
Carlson et al., 2006	-	2.5 (4.2) [§]	-
Chelly et al., 2011	"Transfusion was indicated when necessary to keep hemoglobin >9 g/dL, prothrombin time >50%, and platelets >100 g/L."	-	-
Duane et al., 2008	-	2.2 (2.5); median 2 (range: 0 to 12)*	-
Elterman et al., 2013	-	5.2 (6.1)	-
Flückiger et al., 2010	"Transfusion requirements were guided by hematocrit determined by regular blood gas analysis and changes in coagulation parameters (platelets, international normalized ratio (INR), partial thromboplastin time (PTT), and fibrinogen) assessed by routine laboratory analysis. According to the local standards, hematocrit target was ≥28%"	-	-
George et al., 2008	"Neither hospital has formal transfusion protocols; however, one institution has liberal indications for RBCT for trauma patients (minimum hemoglobin levels in ICU patients are usually maintained at 10 g/dl) while the other has adopted a more conservative RBCT practice (patients in the ICU tend not to be transfused until hemoglobin levels fall below 8 g/dl)"	2.8 (1.6)	-
Glass et al., 2012	-	N=86; median 4 (IQR 2 to 7.3) N=106; median 5 (IQR 3 to 7) §	-
Griesdale et al., 2014		1.8 (NA); median 2 (IQR 1 to 2)	
Huang et al., 2006	-	-	-
Kalb et al., 1998	-	-	0.54 (0.28)
Kesinger et al., 2014	-	-	-

McIntyre et al., 2006	"Physicians caring for patients who were allocated to the restrictive red blood cell transfusion strategy were instructed to transfuse one red cell unit when hemoglobin concentrations decreased to less than 7.0 g/dL and maintain hemoglobin concentrations between 7.0 and 9.0 g/dL. In the liberal red blood cell group, hemoglobin concentrations were maintained between 10.0 and 12.0 g/dL, and a blood transfusion was administered when hemoglobin values decreased to less than 10.0 g/dL."	3.2 (2.5)	-
Muehlschleger et al., 2013	"Patients are transfused for hemoglobin levels ≤ 7 mg/dL unless they have ongoing hemorrhage or an acute myocardial infarction, with a hemoglobin goal of 9–10 mg/dL for the latter."	-	-
Mutschler et al., 2014		2.7 (10.9)*	-
Nishijima et al., 2012	-	-	-
Nishijima et al., 2014	-	-	-
Oddo et al., 2012	"Hemoglobin concentration was measured at least twice per day and the decision to transfuse blood was based on the discretion of the clinician in charge and the patient's clinical status when Hgb was 7–10 g/dl. Blood transfusion was given if hemoglobin was less than 7 g/dl."	median 2 (range 1 to 13)	-
Robertson et al., 2014		6.1 (range 1 to 22)	
Salim et al., 2008	"The decision to transfuse blood was at the discretion of the trauma attending physician, typically occurring in response to significant hemorrhage, in an effort to correct anemia or to increase oxygen delivery."	-	-
Sekhon et al., 2012		5 (NA); median 8 (IQR 5 to 12)	-
Yang et al., 2011	-	at ED: 2.6 (5.2)*	-
Yang et al., 2013	Hb<60g/L	3.8 (NA)	-

Hb or Hgb= hemoglobin; HCT= hematocrit; ICU= intensive care unit; NA= not available; RBC= red blood cell; SD= standard deviation
* units/patient (including not transfused)

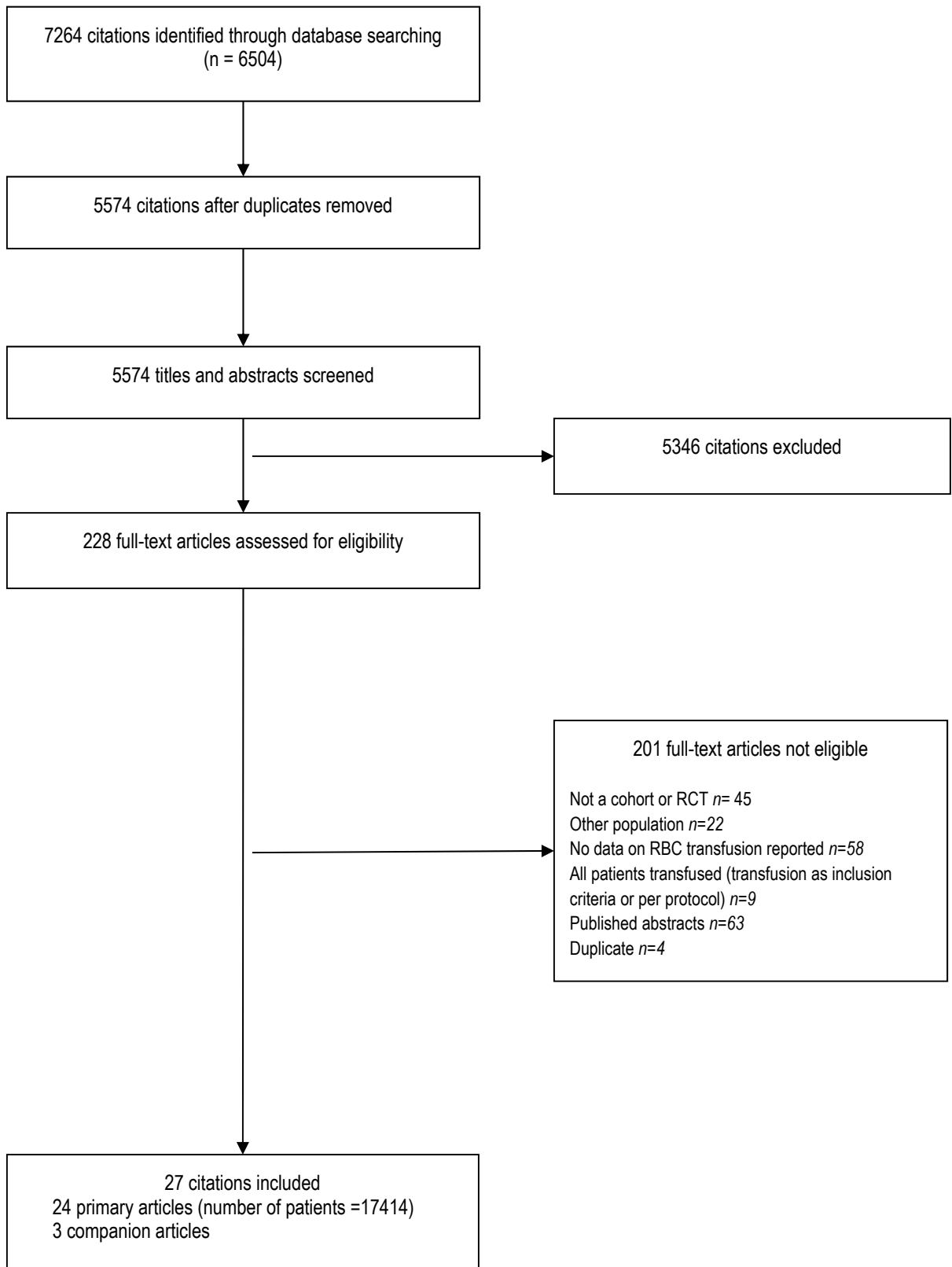


Figure 1. Flow diagram of studies

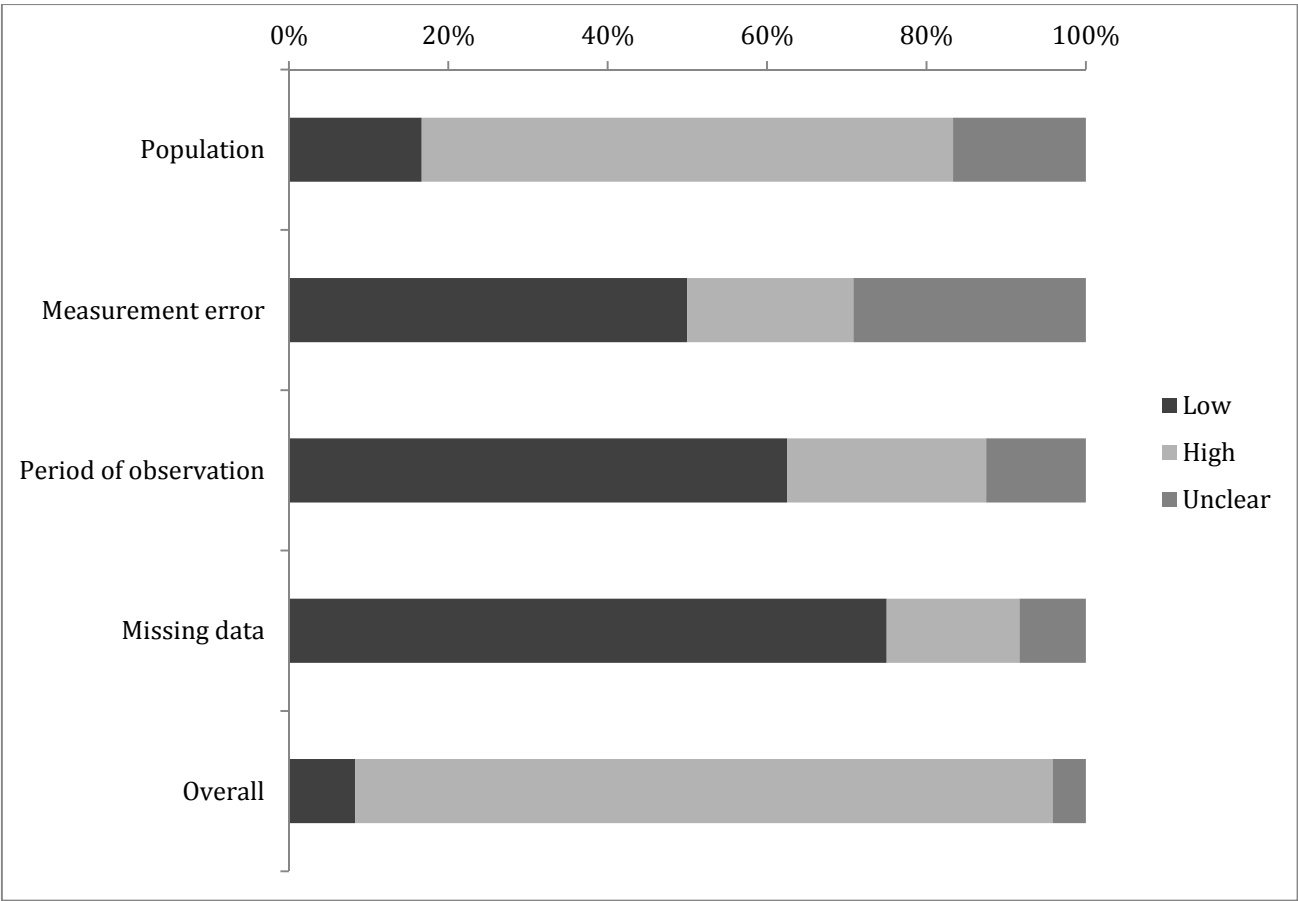


Figure 2. Risk of bias in the estimation of the frequency of red blood cell transfusion in patients with TBI from included studies

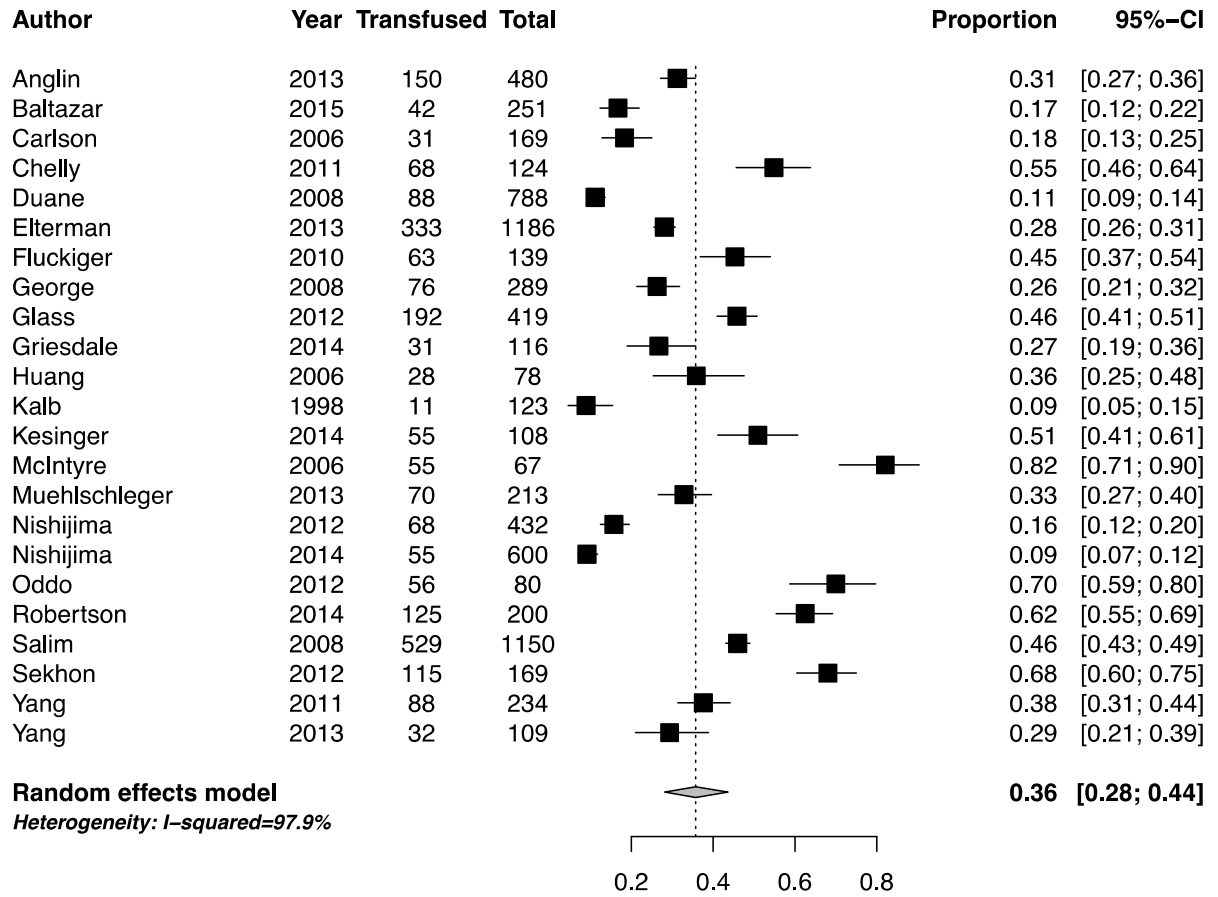


Figure 3. Cumulative incidence of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury

Appendix A. Search strategy for MEDLINE/PubMed

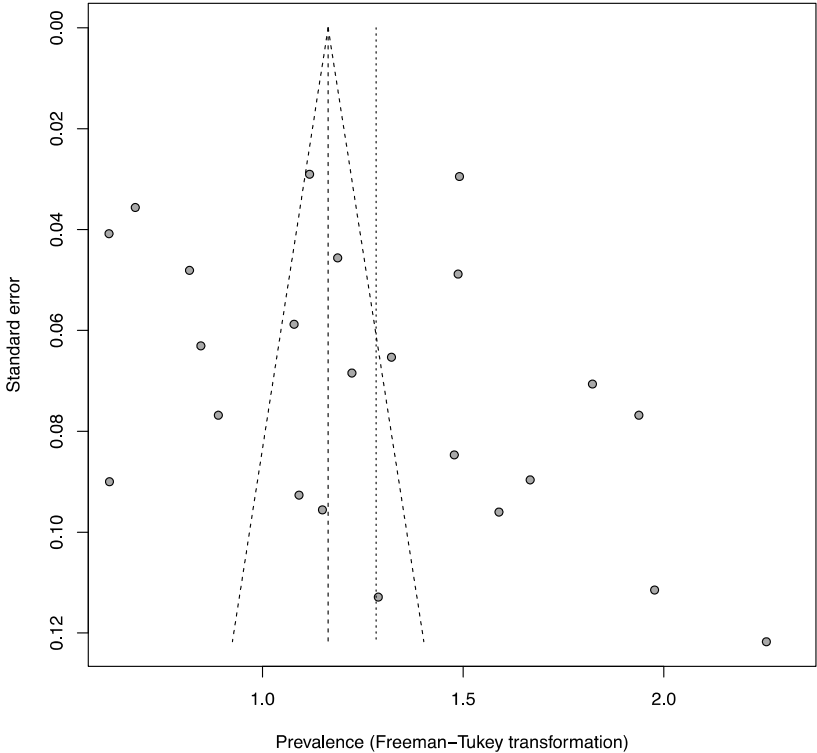
1. neurocritic*[TIAB] OR neurointensive[TIAB] OR neurotrauma*[TIAB] OR neurosurg*[TIAB] OR ((brain[TIAB] OR brainstem*[TIAB] OR head[TIAB] OR craniocerebral*[TIAB] OR intracrani*[TIAB] OR intra-crani*[TIAB] OR intercrani*[TIAB] OR inter-crani*[TIAB] OR cerebr*[TIAB] OR intracerebral[TIAB] OR cerebel*[TIAB] OR forebrain*[TIAB] OR neurologic*[TIAB] OR subarachnoid*[TIAB] OR subdural[TIAB] OR epidural[TIAB] OR extradural[TIAB] OR parenchymal[TIAB] OR intraparenchymal[TIAB] OR subcortical[TIAB]) AND (injury[TIAB] OR injuries[TIAB] OR injured[TIAB] OR trauma[TIAB] OR traumas[TIAB] OR traumatic*[TIAB] OR traumato*[TIAB] OR damag*[TIAB] OR hemorrhage*[TIAB] OR haemorrhage*[TIAB] OR hematoma*[TIAB] OR haematoma*[TIAB] OR contusion*[TIAB] OR laceration*[TIAB] OR lesion*[TIAB] OR infarction*[TIAB] OR occlusion[TIAB] OR thrombosis[TIAB] OR embolus[TIAB] OR ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB] OR "Critical Care"[MeSH:NoExp] OR "Intensive Care"[MeSH:NoExp])) OR TBI[TIAB] OR skull fracture[TIAB] OR skull fractures[TIAB] OR traumatic encephalopath*[TIAB] OR "diffuse axonal injury"[TIAB] OR "diffuse axonal injuries"[TIAB] OR DAI[TIAB] OR "diffuse axonal damage"[TIAB] OR "diffuse axonal damages"[TIAB] OR SAH[TIAB] OR SDH[TIAB] OR ASDH[TIAB] OR EDH[TIAB] OR "brain vascular accident"[TIAB] OR "brain vascular accidents"[TIAB] OR cerebrovascular accident*[TIAB] OR cerebrovascular apoplexy[TIAB] OR CVA[TIAB] OR stroke[TIAB] OR "Craniocerebral Trauma"[MeSH:NoExp] OR "Brain Injuries"[MeSH:NoExp] OR "Diffuse Axonal Injury"[MeSH:NoExp] OR "Coma, Post-Head Injury"[MeSH:NoExp] OR "Head Injuries, Closed"[MeSH:NoExp] OR "Brain Hemorrhage, Traumatic"[MeSH] OR "Skull Fractures"[Mesh] OR "Cerebrovascular Trauma" [MeSH] OR "Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Intracranial Embolism and Thrombosis"[Mesh] OR "Intracranial Arterial Diseases"[Mesh] OR "Brain Ischemia"[Mesh] OR "Stroke"[MeSH] OR ("Central Nervous System Diseases"[MeSH] AND (acute OR intensiv* OR critical* OR ICU))

2. transfusion*[TIAB] OR (rbc therapy [TIAB] OR rbc therapies [TIAB] OR rbc management [TIAB] OR rbc level* [TIAB] OR rbc target* [TIAB] OR rbc concentrate*[TIAB]) OR (red cell therapy [TIAB] OR red cell therapies [TIAB] OR red cell management [TIAB] OR red cell level*[TIAB] OR red cell concentrate*[TIAB]) OR (red cells therapy [TIAB] OR red cells therapies [TIAB] OR red cells management [TIAB] OR red cells level*[TIAB] OR red cells concentrate*[TIAB]) OR (red blood cell therapy[TIAB] OR red blood cell therapies[TIAB] OR red blood cell management[TIAB] OR red blood cell level*[TIAB] OR red blood cell concentrate*[TIAB]) OR (red blood cells therapy[TIAB] OR red blood cells therapies[TIAB] OR red blood cells management[TIAB] OR red blood cells level*[TIAB] OR red blood cell concentrate*[TIAB]) OR (blood therapy[TIAB] OR blood therapies[TIAB] OR blood management[TIAB]) OR (erythrocyte therapy[TIAB] OR erythrocyte therapies[TIAB] OR erythrocyte management[TIAB] OR erythrocyte level*[TIAB] OR erythrocyte concentrate*[TIAB]) OR (erythrocytes therapy[TIAB] OR erythrocytes therapies[TIAB] OR erythrocytes management[TIAB] OR erythrocytes level*[TIAB] OR erythrocytes concentrate*[TIAB]) OR (haemoglobin trigger*[TIAB] OR haemoglobin threshold*[TIAB] OR haemoglobin management[TIAB] OR haemoglobin level*[TIAB] OR haemoglobin target*[TIAB]) OR (hb trigger*[TIAB] OR hb threshold*[TIAB] OR hb management[TIAB] OR hb level*[TIAB] OR hb target*[TIAB]) OR (hemoglobin trigger*[TIAB] OR hemoglobin threshold*[TIAB] OR hemoglobin management[TIAB] OR hemoglobin level*[TIAB] OR hemoglobin target*[TIAB]) OR (hct trigger*[TIAB] OR hct threshold*[TIAB] OR hct management[TIAB] OR hct level*[TIAB] OR hct target*[TIAB]) OR (haematocrit trigger*[TIAB] OR haematocrit threshold*[TIAB] OR haematocrit management[TIAB] OR haematocrit level*[TIAB] OR haematocrit target*[TIAB]) OR (hematocrit trigger*[TIAB] OR hematocrit threshold*[TIAB] OR hematocrit management[TIAB] OR hematocrit level*[TIAB] OR hematocrit target*[TIAB]) OR Blood Transfusion [MeSH] NOT (sickle[TIAB] OR glyated[TIAB] OR glycosylated[TIAB])

3. Animals[MeSH] NOT Humans[MeSH]

4. #1 AND #2 NOT #3

Appendix B. Funnel plot of the cumulative incidences of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury



4 Étude de cohorte 1 / Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centers: a multicenter cohort study

Amélie Boutin^{1,2} MSc PhD candidate, Lynne Moore^{1,2} PhD, François Lauzier^{1,3,4} MD MSc, Michael Chasse^{1,3} MD PhD, Shane English⁵ MD MSc, Ryan Zarychanski⁶ MD MSc, Donald Griesdale⁷ MD MSc, Dean A Fergusson⁵ PhD, Alexis F Turgeon^{1,3} MD MSc

1 CHU de Québec – Université Laval Research Center, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit (Trauma - Emergency - Critical Care Medicine Research Group), Université Laval, Québec, QC, Canada

2 Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

3 Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Division of Critical Care Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

4 Department of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

5 Clinical Epidemiology Unit, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada

6 Department of Internal Medicine, Sections of Critical Care Medicine, of Haematology and of Medical Oncology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

7 Department of Anesthesia, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

4.1 Résumé

L'optimisation des soins de santé chez les victimes de traumatismes craniocérébraux (TCC) est une préoccupation majeure en raison de l'incidence élevée de décès et de handicaps permanents. Considérant la fragilité du tissu cérébral à l'ischémie, les stratégies de soins ont mis l'accent sur l'amélioration de l'oxygénation du sang vers le cerveau lésé, entre autres par le biais de transfusions de culots globulaires. Toutefois, les stratégies transfusionnelles optimales demeurent un sujet de débats. Nous avons donc voulu évaluer la fréquence des transfusions de culots globulaires, leurs déterminants, ainsi que les issues cliniques associées.

Méthodologie: Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique en utilisant les données du registre national des traumatismes du Canada. Les patients admis dans l'un des 114 centres participants entre avril 2005 et mars 2013 avec un TCC modéré ou grave étaient éligibles. Le registre contient de l'information relative à l'âge, au sexe, à la gravité du traumatisme, au statut et à la destination à la sortie. L'information relative aux transfusions de produits sanguins, aux comorbidités, aux interventions et aux complications provenant de la base de données des congés hospitaliers a été liée aux observations du registre national des traumatismes. Des analyses de poids relatifs ont été réalisées pour déterminer la contribution des différents déterminants potentiels ou groupes de déterminants. Nous avons construits des modèles de Poisson robuste multivariés avec effets aléatoires au niveau du centre afin d'étudier l'association entre les déterminants potentiels et les transfusions globulaires ou entre les transfusions et la mortalité, les complications et le retour à la maison. Nous avons aussi utilisé des modèles de rapports de taux instantanés pour évaluer la sortie de l'unité de soins intensifs et de l'hôpital.

Résultats: Au cours de leur séjour hospitalier, 1991 patients (28 %; IC à 95 % 27 à 29) ont reçu des transfusions parmi 7062 victimes de TCC. Le sexe féminin, l'âge, l'anémie, les coagulopathies, le sepsis, les saignements, le choc hypovolémique, les comorbidités autres, les traumatismes importants (visage, thorax-abdomen, colonne vertébrale, extrémités supérieures et inférieures) étaient associés significativement à l'incidence de transfusions de culots globulaires. Les blessures extracérébrales importantes expliquaient 61 % de la variation observée dans la réception de culots globulaires. La mortalité, les complications et la destination à la sortie autre que la maison étaient augmentées chez les patients ayant reçu des transfusions de culots globulaires. Les durées de

séjour à l'hôpital et à l'unité de soins intensifs étaient plus longues chez les patients ayant été transfusés.

Conclusion: Les transfusions de culots globulaires constituent une intervention commune chez les victimes de TCC et sont potentiellement associées à des issues cliniques défavorables. La présence de traumatismes extracérébraux est un déterminant important des transfusions chez les victimes de TCC. Nos observations devront être confirmées via des collectes de données prospectives rigoureuses et suggèrent la nécessité de la poursuite d'une évaluation plus poussée des stratégies transfusionnelles dans cette population.

4.2 Abstract

Background: Optimization of health care practices in patients sustaining a traumatic brain injury is of major concern due to the high incidence of death and long-term disabilities. Considering the susceptibility of the brain to ischemia, management strategies are focusing on improving blood oxygenation to the injured brain. Such strategies include the administration of red blood cell (RBC) transfusion. However, the most effective RBC transfusion strategies remain a subject of debate. We aimed to evaluate RBC transfusion frequency, their determinants and associated clinical outcomes.

Methods: We conducted a retrospective multicenter cohort study using data from the National Trauma Registry of Canada. Patients admitted with a moderate or severe traumatic brain injury to one of the 114 participating hospitals between April 2005 and March 2013 were eligible. Patient data from the Discharge Abstract Database containing information on blood products, comorbidities, interventions and complications were linked to National Trauma Registry data. Relative weights analyses were used to evaluate the contribution of each potential determinants or groups of determinants. We conducted multivariate robust Poisson regression with a random effect at the center level to evaluate the association between potential determinants and RBC transfusion or between transfusions and mortality, complications or discharge home. We also used proportional hazard models to evaluate discharge from ICU and hospital.

Results: Among the 7062 patients with traumatic brain injury identified, 1991 patients (28%) received at least one RBC transfusion over the course of their hospital stay. Female sex, age, anemia, coagulopathy, sepsis, bleeding, hypovolemic shock, other comorbid illnesses, serious extracerebral trauma injuries (facial, thoracoabdominal, spine, upper and lower extremities) were all significantly associated with RBC transfusions. Serious extracerebral injuries altogether explained 61% of the observed variation in RBC usage. Mortality, trauma complications and discharge elsewhere than home were increased in patients who received RBC transfusions. Discharge from ICU and hospital were also delayed in patients who received RBC transfusions.

Conclusion: RBC transfusions are common in patients with traumatic brain injury and potentially associated with unfavourable outcomes. Unexpectedly, trauma severity showed as an important determinant of RBC transfusions. Our observational findings have to be confirmed through refined

prospective data collection and suggest the need for further evaluation of optimal transfusion strategies.

4.3 Introduction

Traumatic brain injury is a major cause of death and long-term disabilities [1-6]. The most severe cases, which are usually admitted to the intensive care unit (ICU), are associated with important use of health care resources and costs [1, 7-9]. Therefore, health care provided to this specific ICU population is the subject of significant research with the aim to optimize the provision of care.

Blood products are frequently administered to patients who have sustained a traumatic brain injury, with approximately a third of patients receiving red blood cells according to our previous systematic review [10]. However, clinical equipoise over best transfusion strategies exists in this population [4, 11-17]. Brain oxygenation is a determinant of secondary brain injuries [14, 18], and increase of cerebral oxygen delivery through maintenance of higher levels of hemoglobin has been advocated [18, 19]. Yet, the benefits from red blood cell transfusion might be counterbalanced by its cost [20] and potential harms due to inflammatory, thrombotic and immunological reactions, which are not well understood [14, 21]. Furthermore, red blood cell transfusion has been observed to be an important determinant of ICU and hospital lengths of stay [7, 22-25], even after adjustment for age, trauma severity and comorbidities. In the overall critically ill population, large randomized clinical trials have failed to demonstrate benefit of a liberal strategy (transfusion at a high hemoglobin level) as compared to a restrictive strategy (low hemoglobin level) [26, 27]. There are few trials specifically in patients with traumatic brain injury [28, 29] and results have failed to show significant differences in patient-oriented outcomes in regards to transfusion strategies. Therefore, best practices allowing optimal use of red blood cell transfusion in this population remain unclear. This uncertainty is reflected in our previous work, which demonstrated a lack of consensus over the optimal use of red blood cell transfusion and important variations in practices [10, 30].

Given this uncertainty, we aimed to estimate the frequency of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury across Canadian health centers. Our secondary aim was to explore potential determinants of and outcomes associated with transfusion. Finally, we wanted to examine effect modification by age, comorbidities and severity of traumatic brain injury on these associations.

4.4 Methods

4.4.1 Study design and setting

We conducted a retrospective cohort study of patients with a moderate to severe traumatic brain injury admitted to Canadian trauma centers. The study was performed in accordance to the Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement [31]. Patients were selected from the Canadian *National Trauma Registry*, which is maintained by the *Canadian Institute for Health Information*.

4.4.2 Participants

Adult patients (aged ≥ 18 years old) with a moderate or severe traumatic brain injury defined using *International Classification of Diseases* codes (ICD-10 S06), and Glasgow Coma Scale scores (< 13) or intubated on admission, admitted to one of the participating centers between 2005-2006 and 2012-2013 were eligible.

4.4.3 Data sources

The *National Trauma Registry* contains data submitted either from provincial trauma registries or directly by trauma hospitals of Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Quebec, New Brunswick, Nova Scotia and Newfoundland and Labrador. The registry collects information on demographics, diagnostics and procedures related to hospitalization from 114 trauma centers throughout Canada, and has been active since 1994 to 2013. The complete dataset contains information on patients with severe traumatic injuries, defined as an Injury Severity Score [32] > 12 admitted to all level I and most level II trauma centers across the country (see **appendix A** for eligibility criteria of the *National Trauma Registry*).

Data pertaining to transfusions and other characteristics of hospital admissions were collected in the *Discharge Abstract Database*, also maintained by the *Canadian Institute for Health Information*. This database does not include Quebec data.

In each provincial trauma registry, data are collected using specialized trauma software or house software; registries being constituted of data collected from patient's records by trained data collectors. The *Canadian Institute for Health Information's* quality assurance process is constructed

around five dimensions (timeliness, usability, relevance, accuracy and comparability) with a 19 item list [33]. Data dictionaries are provided to trauma centers and registries contributing to the national registry in order to ensure standardization of data.

4.4.4 Variables

Red blood cell transfusions were categorized as a dichotomous variable indicating if a patient had received or not received a transfusion at any time during hospitalization. Variables related to age, sex, brain injury severity (Glasgow Coma Scale scores), extracerebral injuries (presence or absence of injury by body region and their maximal severity scores measured by the Abbreviated Injury Scale [AIS] [34]), comorbidities (presence of 0, 1, 2 or more comorbidities identified according to the literature [35, 36]), and surgical procedures (indicator of occurrence of surgeries or interventions associated with bleeding identified using *Canadian Classification of Health Interventions* [CCI] codes, as determined by an expert committee) were also extracted and considered as potential determinants. Clinical outcomes measured included mortality, complications (presence of any trauma complications defined previously in the literature [37, 38] using ICD-10 codes), discharge destinations (home or elsewhere), length of hospital stay, length of ICU stay and duration of mechanical ventilation.

When a patient had been admitted to more than one center for the same injury (e.g., transferred from one hospital to another), we aggregated data from both hospital stays and considered it as one trauma hospital stay. For descriptive purposes and when considering cluster effects related to hospitals, we used data from the center with the highest level of care.

4.4.4.1 Treatment of missing data

Multiple imputation was used for the treatment of missing Glasgow Coma Scale data. We considered data to be missing at random. Since missing Glasgow Coma Scale values in patients who were intubated were not expected to be missing because of the risk of being transfused or the risk of death or because of the value but mainly because of intubation [39], we considered data to be missing at random. Ten datasets per imputation process were created. We used Markov chain Monte Carlo method, based on a multivariate normal model with 1000 chain iterations. Since Glasgow Coma Scale is an ordinal variable, we created dummy variables, imputed their values, and transformed them back into an ordinal scale by comparing them to the observed distribution of Glasgow Coma

Scale scores [40, 41]. For this model, all variables to be included in the primary analysis and any auxiliary variables previously identified as being associated with the Glasgow Coma Scale were included. Missing data on Glasgow Coma Scale was imputed using separate imputation models for each outcome. Analyses were conducted on each imputed dataset and parameters estimates and their variances were pooled using PROC MIANALYZE.

4.4.5 Sample size

Sample size was determined by observations available in the registry from 2005-2006 up to the most recent complete data available (2012-2013). We estimate that at least approximately 4000 patients with head trauma (defined with an Injury Severity Score > 12 according to the *Canadian Institute for Health Information*) are included in the registry each year, based on the *National Trauma Registry's* August 2006 report of 3880 cases in 2000-2001 and 5660 cases in 2003-2004 [42]. However, considering our definition of traumatic brain injury is different and that a proportion of the records from the *National Trauma Registry* would not be linked to the *Discharge Abstract Database*, we estimated that the sample size would be lower [42], though the number of observations would be sufficient to construct a multilevel model with adequate precision and statistical power [43].

4.4.6 Statistical analyses

4.4.6.1 *Primary endpoint: Frequency of red blood cell transfusion*

We computed the overall incident proportion of receiving at least one red blood cell transfusion and its 95% confidence interval.

4.4.6.2 *Secondary endpoints: Potential determinants*

The project expert committee, informed by the literature, identified potential determinants. Multivariable analyses were conducted to identify baseline factors associated with red blood cell transfusion including age, sex, comorbidities, traumatic brain injury severity (Glasgow Coma Scale and head AIS), and serious extracerebral injuries. We constructed robust Poisson models, with log link and random intercept at the center level. A Poisson model allowed for the estimation of risk ratios instead of odds ratios. Considering we were expecting relatively non-rare outcomes, risk ratios represented a better effect measure than odds ratios. Robust standard errors allowed overcoming violation of the assumption of equal mean and variance in Poisson distributions [44]. We evaluated

the covariance parameters for centers in order to assess the variation in transfusion practices. The final model included all identified potential determinants. We computed risk ratios and their 95% confidence intervals based on robust standard errors to assess associations.

We computed relative weight analyses based on logistic models to enable the evaluation of the relative importance of each identified determinants on transfusions [45], individually and by grouping them according to the nature of the determinants (pertaining to patient's characteristics or trauma characteristics).

Considering identified surgical procedures or interventions associated with bleeding may have occurred after transfusion or may be intermediate factors of multiple causal paths, we did not include them in our models, but we did construct alternative models adding an intervention indicator.

4.4.6.3 Secondary endpoints: Clinical outcomes

We constructed a robust generalized linear mixed model with a Poisson distribution, log link and random intercept at the center level to evaluate the association between red blood cell transfusions and mortality, presence of at least one trauma complication or discharge at home, while adjusting for the previously identified baseline factors (i.e. potential determinants of transfusion and confounders). We computed risk ratios and their 95% confidence intervals based on robust standard errors to assess the associations.

We evaluated the association between red blood cell transfusion and lengths of ICU and hospital stay. We computed crude mean differences and adjusted geometric mean ratios in survivors. In order to avoid the exclusion of patients who died with the outcome becoming contingent on survival [46], death at discharge was considered equivalent to the longest ICU stay or hospital stay observed [47, 48], i.e. 400 and 620 days respectively. We constructed proportional hazard models, censoring death [48]. We computed the inverse of hazard ratios of ICU and hospital discharge alive to obtain a measure that would be > 1 for unfavorable outcome (lower hazard of being discharged alive; longer stay), and < 1 for favorable outcome (higher hazard of being discharged; shorter stay).

We evaluated association between transfusions and mechanical ventilation duration using multivariable mixed log-linear model, taking into account the cluster effect at center level. We obtained adjusted geometric mean ratios and their 95% confidence intervals.

4.4.6.4 Additional analyses

Analyses were conducted both with multiple imputations and complete observations. Reported results are based on the final models from imputed data.

As the literature on effect modification in this context is scarce, we conducted exploratory stratified analysis according to age, comorbidities and traumatic brain injury severity (moderate [Glasgow Coma Scale 9-12] or severe [Glasgow Coma Scale 3-8]), these factors being considered potential effect modifiers of the association between red blood cell transfusion and clinical outcomes by the project expert committee. We considered specific groups of baseline comorbidities (ischemic heart disease, cerebrovascular disease, sepsis and septic shock, hypovolemic shock, bleeding, coagulopathy, anemia present on arrival identified using ICD-10 codes) in order to account, at least partially, for clinical heterogeneity of the pathological processes associated with different groups of comorbidities. Since age and groups of comorbidities are used as two ways to translate a similar concept, we alternately used an interaction term using each variable.

In a sensitivity analysis, lengths of stays were evaluated amongst survivors only and we re-conducted the analyses for binary outcomes after excluding patients who died within 24, 48 and 72 hours of trauma since most withdrawal of life-sustaining therapy happen in a short window after trauma [6] and death would therefore not be related to transfusion practices, but other factors such as goals of care for which we had no information.

All analyses were conducted using SAS statistical software packages (Version 9.3, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). A type I error of 5% was considered.

4.5 Results

The registry included 58,251 patients that could be linked to *Discharge Abstract Database* data. Among them, 7,062 were eligible (see Figure 1 – flow diagram and Table 1).

Most included patients were admitted in trauma centers situated in Ontario (n=3327; 47.1%) or Alberta (n=1809; 25.6%); others were admitted in British Columbia (n=1313; 18.6%), Nova Scotia (n=415; 5.9%), New Brunswick (n=152; 2.2%), and Saskatchewan (n=46; 0.7%). Trauma admissions from other provinces could not be linked to the *Discharge Abstract Database* data. Very few patients

were not admitted to a level I or II trauma center (4.19%). Mean age was 48.7 years old (SD 21.7) and most patients were men (73.2%). Median ISS was 26 (IQR 25 to 36). More than half of included patients were intubated on arrival (55.2%). Most patients (78.0%) did not have any identified comorbidities recorded in the registry. The vast majority of patients sustained 3 or more injuries (n=5047, 71.5%)

4.5.1 Red blood cell transfusion frequency

Overall 1991 patients (28.2%; 95%CI 27.2 to 29.3) received at least one red blood cell transfusion during their hospital stay. There was variation in the distribution of the proportion of patients receiving ≥ 1 red blood cell transfusion across centers, ranging from 0 to 43%. Level I and II trauma center admissions were associated with the highest frequencies (28.85 and 31.04%, respectively). Red blood cell transfusion frequency varied between provinces from 16.60 to 34.87%.

4.5.2 Potential determinants

Female sex, age, anemia, coagulopathy, sepsis, bleeding, hypovolemic shock, presence of other comorbidities, severe GCS, serious trauma to the face, thorax-abdomen, spine, upper and lower limbs were significantly associated with greater frequency of red blood cell transfusions (Table 2). Measures of association between determinants and transfusions remained similar when adding an indicator of interventions with bleeding risk in the model, with the exception of a reduction of the risk ratio of transfusion following serious trauma of the lower extremities. In such model, the indicator of interventions with bleeding risk was associated with a 3-fold risk of receiving a red blood cell transfusion (RR 3.00; 95%CI 2.64 to 3.41).

Collectively, serious extracerebral injuries were the most important determinant accounting for 61% of red blood cell transfusion logit variation in the model, lower extremities and thoracoabdominal being the body regions explaining respectively 28 and 24% of the variation. While baseline comorbidities altogether accounted for 26%, anemia was the most important factor with a relative weight of 14%. Traumatic brain injury physiological (GCS) and anatomical (AIS) severity explained only 7% of the variation (Figure 2). When added to the model, interventions with bleeding risk accounted for 37% of the variation. When considering the potential determinants of transfusions, the covariance parameter for center clusters was 0.96 (SD 0.30), and the magnitude of the variation was estimated to 0.10 (95% CI 0.01 to 0.67).

4.5.3 Clinical outcomes

4.5.3.1 Mortality

Patients who were transfused with at least one unit of red blood cells had a significantly greater risk of death (adjusted RR 1.23; 95%CI 1.13 to 1.33) compared to patients who were not transfused. Presence of comorbidities and traumatic brain injury severity were not statistically significant modifiers of this association. Associations between red blood cell transfusions and mortality were stronger in patients <55 than their older counterparts (Table 3).

4.5.3.2 Complications

High proportions of patients developed complications (1361 [68 %] transfused; 2386 [47%] non transfused; adjusted RR 1.38 95%CI 1.32 to 1.44). The strength of the association was greater in younger patients as well as those with moderate traumatic brain injury severity or having no comorbidity (Table 3).

Transfusions in non-anemic or non-bleeding patients on-admission were associated with higher risks of complications. The association was not significant in patients with anemia, and was weaker in patients who were bleeding on admission.

4.5.3.3 Discharge destination

Patients who were transfused were less often discharged home (RR 0.53; 95%CI 0.49 to 0.57). This association was significant in patients who did not have sepsis on arrival, but not in patients with sepsis. Patients who were bleeding on arrival showed a weaker effect of transfusion on the risk of being discharged home.

4.5.3.4 Length of stay

In survivors, ICU length of stay was longer (crude mean difference: 18.63 days [95%CI 16.64 to 20.62]) in patients who were transfused red blood cells than those who were not. After applying a correction for patients who died to the ICU length of stay, we obtained ICU stay hazard ratios of 1.63 (95%CI 1.52 to 1.75) between patients who were transfused and those who were not, meaning that patients who were transfused had longer stay durations in ICU (Table 3). The hazard ratio for hospital

length of stay was 1.56 (95%CI 1.45 to 1.67), indicating a significantly longer length of stay in patients who were transfused compared to those who were not.

ICU lengths of stay were longer following transfusion in strata of non-anemic, non-septic or non-bleeding patients. No significant differences in length of stay between transfused and non-transfused were observed in patients with anemia or sepsis. A weaker association between transfusion and ICU length of stay was seen in patients who were bleeding on admission. Hospital lengths of stay were longer following transfusion in non-anemic patients, but not in anemic patients

Patients who were transfused were ventilated for a crude mean of 4.87 more days (95%CI 4.28 to 5.46) than those who were not. The difference remained significant in adjusted models, with adjusted geometric mean ratios of 1.87 (95%CI 1.75 to 1.99).

4.5.3.5 Sensitivity analyses

All unfavourable outcomes were significantly more frequent in patients who were transfused than those who were not, even when adding an indicator of interventions with bleeding risk for adjustment. Excluding patients who died within 24, 48 or 72 hours following admission yielded stronger associations between transfusions and outcomes.

Results were similar in analyses of complete observations and multiple imputations.

4.6 Discussion

Across trauma hospitals in Canada, close to one third of patients with a moderate or severe traumatic brain injury receive red blood cell transfusion during their hospital stay. A large variation in the frequency of transfusion was observed across centers. Red blood cell transfusion was more common amongst patients with extracerebral trauma. After adjusting for confounding factors, patients who received at least one red blood cell transfusion experienced worse clinical outcomes, such as higher mortality, longer length of stay, more complications, and discharge elsewhere than home.

The frequency of red blood cell transfusion in our cohort (28%; 95% CI 27 to 29) is lower, but compatible with the lower limit of the estimation from our recent systematic review (36%; 95% CI 28 to 44)[10]. In both studies, frequencies varied greatly between healthcare settings. Since center variation remained high when evaluating determinants of red blood cell, regional practice variations

may account for a large part of variations observed in absence of clear consensus. As we observed previously in our systematic review [10], few studies have reported data on determinants of red blood cell transfusions in patients with traumatic brain injury. As expected, patients with anemia on admission were at a higher risk of receiving red blood cell transfusions. This is likely due to the fact that hemoglobin usually drops over an ICU stay and red blood cell transfusions are indicated in order to increase hemoglobin level [25, 49-52]. Active bleeding on arrival and hypovolemic shock, which can also result from major rapid blood loss, were associated with red blood cell transfusions. Although such conditions are often treated with volume replacement using crystalloids [53, 54], early red blood cell transfusion is frequent as it is included in developed protocols of care for massive transfusion following evidence of benefit from early transfusion of blood products in these situations [53]. Considering the high frequency of major bleeding from serious thoracoabdominal wounds and lower limb fractures [55, 56], it is unsurprising that those type of injuries are also associated with higher incidence proportions of red blood cell transfusion. Sepsis was also associated with transfusions in our cohort. It is another clinical condition known to be associated with anemia and with compromised oxygen delivery to end organs. In this context, higher hemoglobin levels have been advocated in this population [57]. However, no strong evidence supports this approach [58, 59]. Transfusions were also more frequent in patients with coagulopathy. Even if red blood cell preparations do not include coagulation factors and cannot treat coagulopathy, patients presenting with the latter condition tend to experience prolonged bleeding. Early red blood cell transfusion following trauma might beneficially reduce the risk of coagulopathy [60]. Furthermore, trauma induced coagulopathy increases the risk of major bleeding and use of 1:1:1 platelet: fresh frozen plasma:red blood cell as been advocated by some experts in the prevention or treatment of trauma induced coagulopathy. However, few evidence supports the use of such strategy [61, 62]. When added to the model, surgical interventions were associated with transfusions. Trauma surgeries are indeed often performed in situation of active bleeding in order to control hemorrhage. Furthermore, patients older than 75 were less likely to get a red blood cell transfusion, which could be related to a trend in lower intensity of care in older critically ill and trauma patients [63, 64].

As in previous studies [65-68], we observed worse outcomes in patients who received at least one red blood cell transfusion. Specifically, transfused patients in the non-anemic strata had significantly higher risk of worse outcome and no such relationship was observed in patients who were anemic on admission, which illustrates again the importance of considering hemoglobin levels when evaluating

the association between red blood cell and patient-oriented outcomes in the context of traumatic brain injury. A recent trial [29] failed to observe significant differences over mortality and neurological outcome but was underpowered and not designed to evaluate equivalency of such outcomes. Further analyses of the progressive decline in hemoglobin during ICU stay, pre-transfusion hemoglobin level and its impact on optimal transfusion strategies are needed.

Similarly, sepsis was also a modifying factor of the effect of red blood cell transfusion on patient-oriented outcomes. According to previous studies comparing liberal to restrictive transfusion strategies in this population, similar outcomes were observed in both groups [58] leading clinical guidelines to support restrictive use of red blood cell in the treatment of severe sepsis and septic shock [69]. According to our observations, red blood cell transfusion showed neither significant benefit nor disadvantage over clinical outcomes when patients were in septic shock (except for hospital length of stay), but tended to favour worse outcomes in patients who did not have sepsis diagnosed on arrival. As mentioned earlier, patients with sepsis often show decreasing levels of hemoglobin and a reduced ability to extract oxygen from blood. The seemingly equivalency between groups of patients who did or did not receive red blood cell in this stratum could be related to important hemoglobin depletion, requiring further investigation of hemoglobin levels.

4.6.1 Strengths and limitations

Level I and II trauma centers across the country are well represented in the registry, and patients with moderate or severe traumatic brain injury are rarely treated outside highly specialized centers [70-72]. Therefore, under-coverage from patients being treated in trauma centers that are not included in the registry or in non-trauma centers should not have had a major effect on our frequency estimate. Our study was inclusive and we had a large sample size, and therefore high power. Our statistical plan was strong, with advanced biostatistics methods and conceptual rigor. We explored a large spectrum of conceptual models of the potential relationship between transfusions and clinical variables, through multiple sensitivity and subgroup analyses. Although bias remains a concern, we optimized control for potential bias through multivariate analyses.

Secondary data use has the risk of measurement bias/misclassification and incompleteness of data. Efforts are made to limit this kind of error through quality assurance processes [33]. It is reasonable to assume that any such error or missing value is less likely to concern major comorbidities, are

random, not dependent on transfusion, and as such, any induced bias would be non-differential. For binary variables, this could lead to an underestimate of their frequency and effect size. In the relative weight analysis, it is possible that incomplete assessment of comorbidities has played in the favour of extracerebral injuries and interventions. AIS codes are usually added to patient trauma chart by medical archivist or trained personnel, and collect exhaustively the different injuries. Interventions were also coded by trained personnel. According to CIHI's data quality studies, a high reliability of data collection and encoding is ensured [73], with coding consistency ranging from 80 to 96% for interventions and significant diagnosis. Comorbidity capture, however, depends on what was noted in the hospital chart and may not represent an exhaustive account of all comorbidities present in a given patient at the time of admission. Even with the inclusion of comorbidities as potential confounders in our models of patient-oriented outcomes, residual confounding is possibly present. Similarly, complications are reported differently across trauma centers, screening and coding practices may vary greatly, causing incomplete outcome measurement. Any underreporting should not be systematically linked to transfusion practices, but may still bias our estimates. Furthermore, we had limited information on traumatic brain injury severity, as Glasgow Coma Scale scores were often missing and the registry do not contain data on clinical findings such as pupillary reflex, which is another indicator of severity and prognostic variable in traumatic brain injury. Although we endeavoured to overcome this limitation with multiple imputation and included information on seriousness of head trauma (head AIS) in our models, adjustment might still be imperfect.

We did not have data on the quantity of red blood cell units transfused or number of transfusion episodes. As such, a dose-response relationship could not be evaluated. We also did not have information on hemoglobin levels during hospitalization, which would have been a more precise measure of the status of the patient than simply the presence of anemia on admission. We could not evaluate the effect of transfusion strategies (transfusion at different hemoglobin levels). However, in presence of incompleteness of comorbidity data, we expect mild anemia to be missing more often than moderate or severe anemia.

Due to the use of secondary data, we could not properly identify and control timing and reasons for identified surgical interventions, so both causal mechanisms are plausible (i.e. interventions could increase the risk of transfusions and transfusions might increase the risk of interventions as well). For this reason, we kept adjustment to baseline variables. However, when we added the indicator of

interventions, our results remained similar. Furthermore, the registry does not contain information on timing of complications either and thus, we cannot exclude that complications might have contributed to decision to transfuse rather than resulted from it. We were also limited on variables to control for by data available in the registry (e.g., data on level of care decisions are not collected), resulting in potential residual confounding. Overall, due to our limited ability to control for factors both related to the need or decision to transfuse and clinical outcomes (such as severity of cerebral trauma and extracerebral trauma, comorbidities, complications directly related with the trauma, decisions on intensity of care, other interventions), we cannot exclude confounding by indication.

4.6.2 Conclusion

In our study, we observed that red blood cell transfusion is a frequent intervention in patients with traumatic brain injury and that trauma severity and invasive interventions are important determinants of transfusion decisions. We also observed an increased risk of death and complications in patients who received red blood cell transfusions as compared to those who did not. Although our methodology was rigorous and analyses were adjusted for potential confounders, residual confounding is possibly present and precludes firm conclusions. Further evaluation of optimal transfusion strategies is needed.

4.7 References

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):728-41.
2. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12 Suppl):S69-76.
3. Andelic N, Sigurdardottir S, Schanke AK, Sandvik L, Sveen U, Roe C. Disability, physical health and mental health 1 year after traumatic brain injury. *Disabil Rehabil*. 2010;32(13):1122-31.
4. McIntyre A, Mehta S, Janzen S, Aubut J, Teasell RW. A meta-analysis of functional outcome among older adults with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(2):409-14.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control; Division of Unintentional Injury Prevention; 2014.
6. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ*. 2011;183(14):1581-8.
7. Tardif P, Moore L, Boutin A, Dufresne P, Omar M, Bourgeois G, et al. Hospital length of stay following admission for traumatic brain injury in a canadian integrated trauma system: a retrospective multicenter cohort study. *JAMA Surg*. 2015;[Submitted].
8. Fu TS, Jing R, McFaul SR, Cusimano MD. Health & Economic Burden of Traumatic Brain Injury in the Emergency Department. *Can J Neurol Sci*. 2016:1-10.
9. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
10. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, et al. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2015:to be published.
11. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
12. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
13. Utter GH, Shahlaie K, Zwienerberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia in the setting of traumatic brain injury: the arguments for and against liberal transfusion. *J Neurotrauma*. 2011;28(1):155-65.
14. Bellapart J, Boots R, Fraser J. Physiopathology of anemia and transfusion thresholds in isolated head injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):997-1005.

15. Kramer AH, Le Roux P. Red Blood Cell Transfusion and Transfusion Alternatives in Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(2):150-63.
16. Roberts DJ, Zygun DA. Anemia, red blood cell transfusion, and outcomes after severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2012;16(5):154.
17. Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, Vincent JL, Holmes DR, Jr. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit Care.* 2015;19:202.
18. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care.* 2009;13(3):R89.
19. Sena MJ, Rivers RM, Muizelaar JP, Battistella FD, Utter GH. Transfusion practices for acute traumatic brain injury: a survey of physicians at US trauma centers. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):480-8.
20. Amin M, Fergusson D, Wilson K, Tinmouth A, Aziz A, Coyle D, et al. The societal unit cost of allogenic red blood cells and red blood cell transfusion in Canada. *Transfusion.* 2004;44(10):1479-86.
21. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest.* 2005;127(1):295-307.
22. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2010;65(4):331-6.
23. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care.* 2006;10(5):R140.
24. Andersen J, Sharkey W, Schwartz ML, McLellan BA. Injury severity score, head injury, and patient wait days: contributions to extended trauma patient length of stay. *J Trauma.* 1992;33(2):219-20.
25. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667-74.
26. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
27. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1609-19.
28. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care.* 2006;5(1):4-9.

29. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):36-47.
30. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16(2):R54.
31. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e296.
32. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187-96.
33. CIHI-ICIS. National Trauma Registry Comprehensive Data Set—Data Quality Summary for External Users. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information - Institut canadien de l'information sur la santé (CIHI-ICIS), , 2014.
34. Gennarelli TA, Wodzin E. AIS 2005: a contemporary injury scale. *Injury*. 2006;37(12):1083-91.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
36. Moore L, Lavoie A, Le Sage N, Bergeron E, Emond M, Liberman M, et al. Using information on preexisting conditions to predict mortality from traumatic injury. *Ann Emerg Med*. 2008;52(4):356-64 e2.
37. Moore L, Lauzier F, Stelfox HT, Le Sage N, Bourgeois G, Clement J, et al. Complications to evaluate adult trauma care: An expert consensus study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(2):322-9; discussion 9-30.
38. Moore L, Lauzier F, Stelfox HT, Kortbeek J, Simons R, Bourgeois G, et al. Validation of Complications Selected by Consensus to Evaluate the Acute Phase of Adult Trauma Care: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 2014.
39. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *J Trauma*. 1994;36(1):89-95.
40. Moore L, Hanley JA, Turgeon AF, Lavoie A, Emond M. A multiple imputation model for imputing missing physiologic data in the national trauma data bank. *J Am Coll Surg*. 2009;209(5):572-9.
41. Moore L, Hanley JA, Lavoie A, Turgeon A. Evaluating the validity of multiple imputation for missing physiological data in the national trauma data bank. *J Emerg Trauma Shock*. 2009;2(2):73-9.

42. CIHI-ICIS. Head Injuries in Canada: A Decade of Change (1994~1995 to 2003~2004). Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information - Institut canadien de l'information sur la santé (CIHI-ICIS), , 2006.
43. Maas C, Hox J. Sufficient sample sizes for multilevel modeling. *Methodology*. 2005;1(3):86-92.
44. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.
45. Tonidandel S, LeBreton JM. Determining the Relative Importance of Predictors in Logistic Regression: An Extension of Relative Weight Analysis. *Organizational Research Methods*. 2010;13(4):767-81.
46. Rosenbaum PR. The Place of Death in the Quality of Life. *Statistical Science*. 2006;21(3):313-6.
47. Halpern SD, editor. ICU length of stay: A new approach to a challenging outcome. *Canadian Critical Care Forum*; 2012; Toronto.
48. Brock GN, Barnes C, Ramirez JA, Myers J. How to handle mortality when investigating length of hospital stay and time to clinical stability. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:144.
49. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
50. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):664-8.
51. Canadian Blood Services. Clinical guide to transfusion medicine. 5th edition ed2013.
52. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med*. 2015:[Epub ahead of print].
53. Juffermans NP, Walsh TS. Transfusion in the intensive care unit. 2014.
54. McCullough JJ. Transfusion medicine. Chichester, West Sussex, U.K.; Malden, Mass.: Wiley-Blackwell; 2012.
55. Evans JA, van Wessel KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg*. 2010;34(1):158-63.
56. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60(6):1228-36; discussion 36-7.
57. Juffermans NP, Walsh TS. Transfusion in the intensive care unit. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-08735-1>.
58. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.

59. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*. 2014;145(6):1407-18.
60. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR, et al. Pretrauma center red blood cell transfusion is associated with reduced mortality and coagulopathy in severely injured patients with blunt trauma. *Ann Surg*. 2015;261(5):997-1005.
61. Hallet J, Lauzier F, Mailloux O, Trottier V, Archambault P, Zarychanski R, et al. The use of higher platelet: RBC transfusion ratio in the acute phase of trauma resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 2013;41(12):2800-11.
62. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-82.
63. Boumendil A, Aegerter P, Guidet B, Network CU-R. Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):88-93.
64. Ahn H, Bailey CS, Rivers CS, Noonan VK, Tsai EC, Fourney DR, et al. Effect of older age on treatment decisions and outcomes among patients with traumatic spinal cord injury. *CMAJ*. 2015;187(12):873-80.
65. Elterman J, Brasel K, Brown S, Bulger E, Christenson J, Kerby JD, et al. Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1):8-14; discussion
66. Yang CJ, Hsiao KY, Su IC, Chen IC. The association between anemia and the mortality of severe traumatic brain injury in emergency department. *J Trauma*. 2011;71(6):E132-E5.
67. Warner MA, O'Keeffe T, Bhavsar P, Shringer R, Moore C, Harper C, et al. Transfusions and long-term functional outcomes in traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2010;113(3):539-46.
68. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2008;207(3):398-406.
69. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
70. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur les critères de triage préhospitalier en traumatologie. Rapport rédigé par André Lavoie en collaboration avec Gilles Bourgeois et Jean Lapointe. ETMIS 2013. p. 1-46.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Field Triage of Injured Patients - Recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011. *MMWR* 2012. p. 23.

72. Kuimi BL, Moore L, Cisse B, Gagne M, Lavoie A, Bourgeois G, et al. Access to a Canadian provincial integrated trauma system: a population-based cohort study. *Injury*. 2015;46(4):595-601.

73. CIHI-ICIS. CIHI Data Quality Study of the 2009–2010: Discharge Abstract Database. CIHI-ICIS; 2012 [cited 2012]; Available from: https://secure.cihi.ca/free_products/Reabstraction_june19revised_09_10_en.pdf.

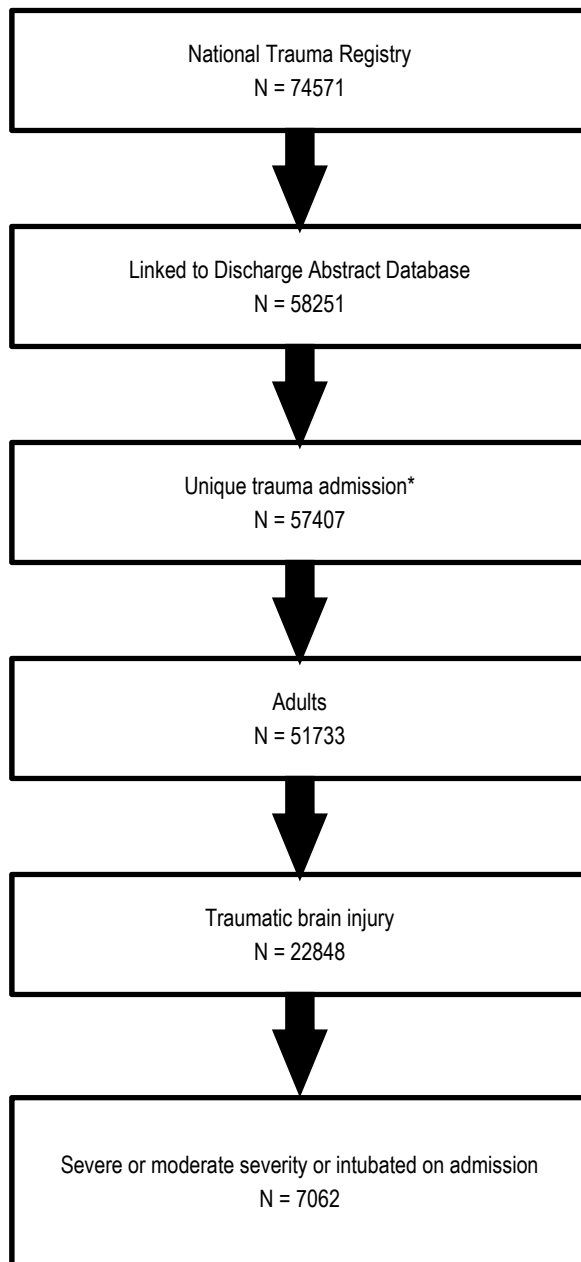


Figure 1. Flow diagram

*Admission to more than one hospital for the same injury (transfers) were combined to consider only one trauma admission

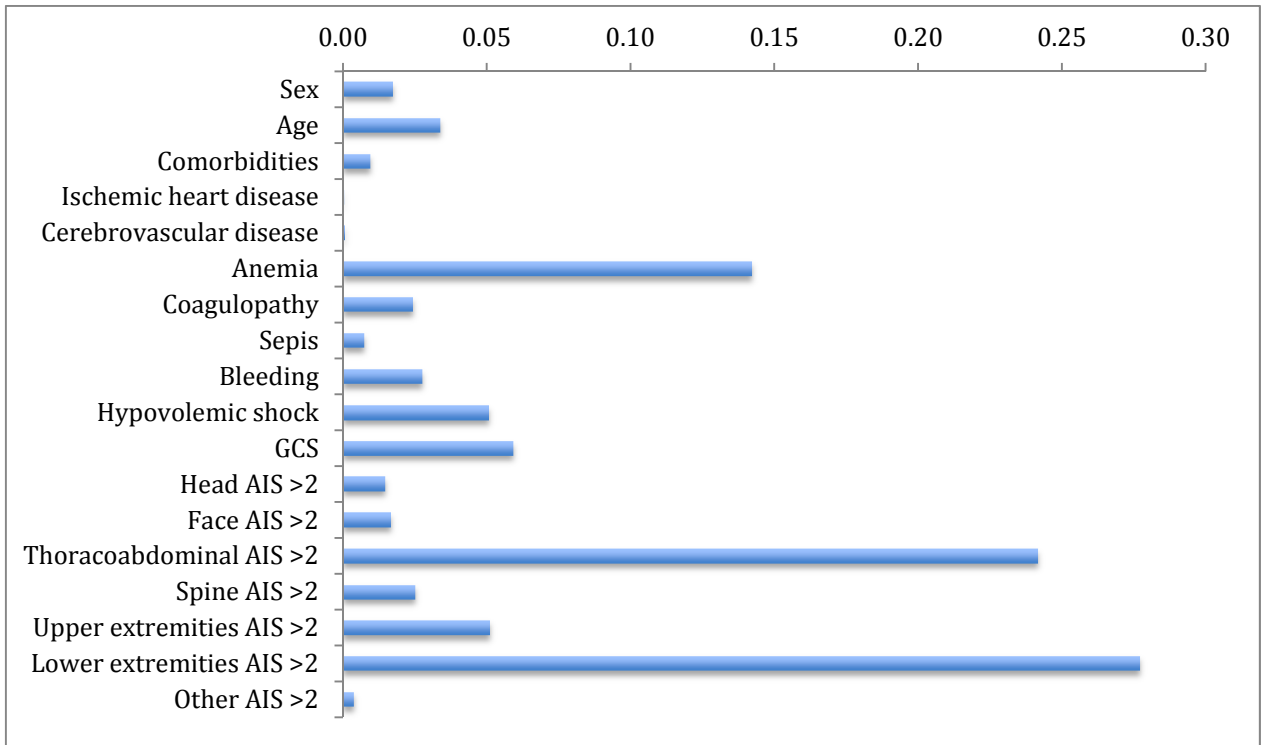


Figure 2. Relative weight of potential determinants of red blood cell transfusions

Table 1. Characteristics of participants

Variables	N (%)	Transfused with RBC
Total	7062 (100)	1991 (28.19)
Age		
<55	4336 (61.40)	1346 (31.04)
55-65	823 (11.65)	252 (30.62)
65-75	700 (9.91)	174 (24.86)
≥75	1203 (17.03)	219 (18.20)
Male gender	5168 (73.18)	1368 (26.47)
GCS on admission		
Moderate (9-12)	1509 (21.37)	278 (18.42)
Severe (3-8)	1788 (25.32)	505 (28.24)
missing	3765 (53.31)	1208 (32.08)
Intubated on arrival	3899 (55.21)	1249 (32.03)
Extracerebral trauma of serious or greater severity	3339 (47.28)	1417 (42.44)
Serious extracerebral injury by body region		
Head	6682 (94.62)	1839 (27.52)
Face and neck	598 (8.47)	237 (39.63)
Thorax and abdomen	2512 (35.57)	1140 (45.38)
Spinal	655 (9.27)	286 (43.66)
Upper extremities	479 (6.78)	257 (53.65)
Lower extremities	1001 (14.17)	635 (63.44)
Other	43 (0.61)	20 (46.51)
Invasive intervention*	4201 (59.49)	1695 (40.35)
Number of comorbidities†		
0	5505 (77.95)	1543 (28.03)
1	1214 (17.19)	334 (27.51)
≥2	343 (4.86)	114 (33.24)
Other specific comorbidities considered		
Ischemic heart disease	172 (2.44)	45 (26.16)
Cerebrovascular disease	114 (1.61)	39 (34.21)
Anemia	314 (4.45)	218 (69.43)
Coagulopathy	89 (1.26)	53 (59.55)
Sepsis	79 (1.12)	39 (49.37)
Hypovolemic shock	554 (7.84)	276 (49.82)
Bleeding/haemorrhage	1701 (24.09)	611 (35.92)
Direct admission	3586 (50.78)	1030 (28.72)
Mechanism of injury		
MVC	3162 (44.77)	1237 (39.12)
Fall	2828 (40.05)	543 (19.20)
Other	1072 (15.18)	211 (19.68)

*see appendix B for specific codes

† based on previous publication [38]

Legend: GCS Glasgow Coma Scale; MVC motor vehicle collision

Table 2. Adjusted* risk ratios and 95% CIs of the association between determinants and red blood cell receipt of at least one transfusion

Effect	Risk ratio (95%CI)
Sex	1.16 (1.10 to 1.23)
Age	
18-55	1.00
55-65	1.14 (1.04 to 1.24)
65-75	0.96 (0.84 to 1.09)
75+	0.81 (0.72 to 0.90)
Comorbidities	
None	1.00
1 comorbidity	1.11 (1.02 to 1.21)
2+ comorbidities	1.66 (1.40 to 1.97)
Other specific comorbidities considered	
Ischemic heart disease	1.19 (0.93 to 1.53)
Cerebrovascular disease	1.17 (0.95 to 1.43)
Anemia	2.10 (1.81 to 2.43)
Coagulopathy	1.37 (1.08 to 1.74)
Sepsis	1.57 (1.23 to 2.01)
Hypovolemic shock	1.33 (1.19 to 1.47)
Bleeding/haemorrhage	1.12 (1.03 to 1.22)
Moderate TBI (GCS9-12)	0.78 (0.70 to 0.87)
Extracerebral injury by anatomic region	
Head	0.93 (0.81 to 1.07)
Face	1.36 (1.22 to 1.51)
Thorax and abdomen	1.76 (1.55 to 2.00)
Spine	1.24 (1.08 to 1.43)
Upper extremities	1.25 (1.12 to 1.40)
Lower extremities	1.88 (1.75 to 2.02)
Others	1.48 (0.96 to 2.29)

* adjusted for all covariates in the table

Table 3. Adjusted* risk ratios and hazard ratios of outcomes according to transfusion status, overall and by strata

Strata	n	Mortality Adjusted risk ratios (95%CI)	Complications Adjusted risk ratios (95%CI)	ICU stay Adjusted hazard ratios† (95%CI)	Hospital stay Adjusted hazard ratios† (95%CI)	Discharged home Adjusted risk ratios (95% CI)
Overall	7062	1.23 (1.13 to 1.33)	1.38 (1.32 to 1.44)	1.63 (1.52 to 1.75)	1.56 (1.45 to 1.67)	0.53 (0.49 to 0.57)
Age						
18-55	4336 (61.40)	1.54 (1.37 to 1.73)	1.55 (1.44 to 1.66)	1.06 (0.85 to 1.33)	1.67 (1.53 to 1.81)	0.53 (0.48 to 0.58)
55-65	823 (11.65)	1.10 (0.94 to 1.28)	1.26 (1.15 to 1.38)	1.79 (1.65 to 1.94)	1.24 (1.02 to 1.50)	0.46 (0.30 to 0.71)
65-75	700 (9.91)	1.00 (0.84 to 1.19)	1.18 (1.05 to 1.32)	1.38 (1.14 to 1.68)	1.45 (1.15 to 1.83)	0.55 (0.30 to 1.02)
75+	1203 (17.03)	0.94 (0.78 to 1.13)	1.13 (1.01 to 1.26)	1.31 (1.04 to 1.66)	1.26 (1.01 to 1.58)	0.60 (0.35 to 1.03)
GCS						
Moderate	1788 (25.32)	1.21 (0.98 to 1.49)	1.55 (1.37 to 1.75)	1.80 (1.60 to 2.02)	1.61 (1.43 to 1.80)	0.53 (0.44 to 0.63)
Severe	1509 (21.37)	1.23 (1.12 to 1.36)	1.33 (1.27 to 1.39)	1.53 (1.40 to 1.67)	1.53 (1.40 to 1.67)	0.52 (0.47 to 0.59)
Comorbidities						
0	5505 (77.95)	1.27 (1.16 to 1.39)	1.42 (1.36 to 1.49)	1.67 (1.55 to 1.81)	1.60 (1.48 to 1.74)	0.51 (0.47 to 0.56)
1	1214 (17.19)	1.18 (0.98 to 1.42)	1.33 (1.19 to 1.48)	1.51 (1.28 to 1.79)	1.41 (1.20 to 1.66)	0.51 (0.37 to 0.69)
2+	343 (4.86)	0.97 (0.74 to 1.26)	1.07 (0.92 to 1.24)	1.29 (0.95 to 1.74)	1.35 (0.99 to 1.82)	0.87 (0.50 to 1.51)
Specific comorbidities						
Anemic	314 (4.45)	1.00 (0.72 to 1.40)	1.00 (0.88 to 1.13)	1.17 (0.87 to 1.57)	0.95 (0.71 to 1.28)	0.65 (0.48 to 0.88)
Non-anemic	6748 (95.55)	1.23 (1.14 to 1.33)	1.38 (1.33 to 1.44)	1.62 (1.51 to 1.75)	1.55 (1.43 to 1.67)	0.52 (0.48 to 0.57)
Septic	79 (1.12)	0.36 (0.09 to 1.46)	1.11 (0.87 to 1.42)	0.90 (0.54 to 1.50)	2.11 (1.27 to 3.51)	1.52 (0.72 to 3.19)
Non-septic	6983 (98.88)	1.23 (1.14 to 1.34)	1.37 (1.31 to 1.42)	1.61 (1.49 to 1.73)	1.50 (1.39 to 1.61)	0.52 (0.48 to 0.57)
Bleeding	1701 (24.09)	1.15 (0.93 to 1.42)	1.18 (1.08 to 1.30)	1.36 (1.20 to 1.55)	1.47 (1.29 to 1.67)	0.67 (0.55 to 0.82)
Non-bleeding	5361 (75.91)	1.25 (1.15 to 1.36)	1.44 (1.39 to 1.50)	1.68 (1.55 to 1.83)	1.52 (1.40 to 1.65)	0.50 (0.46 to 0.54)

*adjusted for sex, age, comorbidities, GCS, head AIS, square of max extracerebral AIS

†with death considered as censored at the longest length of stay; value >1 indicates that patients were at lower risk of being discharge alive (longer stays) and <1 at higher risk (shorter stays).

Multiplicative inverse of discharge alive

Appendix A. Eligibility criteria of the National Trauma Registry Comprehensive Data Set

“A trauma case is included in the NTR CDS if it

- Has an Injury Severity Score greater than 12, using AIS 1990 or AIS 2005, an international scoring system created to calculate the severity of injury;
- Has an ICD external cause of injury code that meets the definition of trauma (see Appendix B for more detail); and
- Meets one of the following criteria:
 - Admitted to a participating hospital; or
 - Treated in the emergency department of a participating hospital (not admitted); or
 - Died in the emergency department of a participating hospital after treatment was initiated (not admitted).”

Source: CIHI. National Trauma Registry Comprehensive Data Set - Data Dictionary. Ontario: Canadian Institute for Health Information, 2012. 114 pages.

Appendix B. List of interventions

Intervention	Code for type of intervention
Physical and physiological therapeutic interventions	
Immobilization	03
Control of bleeding	13
Decompression	33
Dilation	50
Occlusion	51
Drainage	52
Implantation of internal device	53
Management of internal device	54
Removal of device	55
Removal of foreign body	56
Extraction	57
Destruction	59
Incision NOS	70
Division	71
Release	72
Reduction	73
Fixation	74
Fusion	75
Bypass	76
Bypass with exteriorization	77
Repair, by decreasing size	78
Repair, by increasing size	79
Repair	80
Reattachment	82
Transfer (autotransplantation)	83
Reconstruction/construction	84
Closure fistula	86
Excision partial,	87
Excision, partial with reconstruction	88
Excision, total	89
Excision, total with reconstruction	90
Excision, radical	91
Excision, radical with reconstruction	92
Amputation	93
Other diagnostic interventions	
Biopsy	71

* Determined by the expert committee

5 Étude de cohorte 2 / Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusions in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: a retrospective cohort study

Amélie Boutin^{1,2} MSc PhD candidate, Lynne Moore^{1,2} PhD, Robert S Green^{3*} MD, Paule Lessard-Bonaventure^{1,2} MD MSc, Mete Erdogan³ PhD MHI, François Lauzier^{2,4,5} MD MSc, Michael Chasse^{1,4} MD MSc, Shane English⁶ MD MSc, Ryan Zarychanski⁷ MD MSc, Donald Griesdale⁸ MD MSc, Dean A Fergusson⁶ PhD, Alexis F Turgeon^{1,4} MD MSc

1 CHU de Québec – Université Laval Research Center, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, Trauma - Emergency - Critical Care Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

2 Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

3 Department of Critical Care, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada;

4 Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

5 Department of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

6 Clinical Epidemiology Unit, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada

7 Department of Internal Medicine, Sections of Critical Care Medicine, of Haematology and of Medical Oncology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

7 Department of Pediatrics, Critical Care Medicine, Université de Montréal, QC, Canada

8 Department of Anesthesia, Vancouver, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

* Medical Director, Nova Scotia Trauma Program

5.1 Résumé

Contexte: Les pratiques transfusionnelles restrictives sont considérées non inférieures aux pratiques libérales à l'unité des soins intensifs. Toutefois, en raison du risque important de lésions secondaires dans le contexte de traumatisme craniocérébral, des inquiétudes ont été émises quant à l'impact de concentration d'hémoglobine basse et au risque d'hypoxie dans cette population. Les données demeurent rares et une incertitude clinique persiste.

Méthodologie: Nous avons réalisé une étude de cohorte de victimes de traumatisme craniocérébral modéré ou grave admis à l'unité de soins intensifs d'un centre de traumatologie de niveau I de Nouvelle-Écosse, Canada, entre 2009 et 2013. Les données relatives aux concentrations d'hémoglobine prétransfusionnelles et aux transfusions sanguines administrées ont été recueillies. L'association entre les concentrations d'hémoglobine, les transfusions de culots globulaires et la mortalité a été évaluée en utilisant un modèle de Poisson robuste. Nous avons aussi construit des modèles de taux instantanés avec variables dépendantes du temps (hémoglobine et transfusion) afin d'évaluer la survie. Les complications neurologiques et non neurologiques, ainsi que la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital ont été considérées en issues secondaires.

Résultats: 215 patients étaient éligibles (78 % masculin; âge moyen de 45 ans). Un tiers des patients ont été transfusés pendant leur séjour à l'unité de soins intensifs (n=66; 30,7 %). La concentration en hémoglobine prétransfusionnelle médiane chez les patients transfusés était de 81 g/L (étendue interquartile 67 à 100); et la concentration en hémoglobine la plus basse au cours du séjour chez les patients non transfusés était de 110 g/L (93 à 123). Les issues défavorables étaient plus fréquentes chez les patients transfusés après ajustement des modèles (mortalité RR: 2,15 [IC95% 1,37 à 3,38] et HR: 3,06 [IC95% 1,57 à 5,97]; complications neurologiques RR: 3,40 [1,37 à 8,56]; complications traumatiques RR: 1,65 [1,31 à 2,08]). Les durées de séjour à l'unité de soins intensifs étaient plus longues chez les patients ayant reçu des transfusions de culots globulaires.

Conclusions: Au cours de leur séjour à l'unité des soins intensifs, les patients transfusés présentaient généralement des concentrations d'hémoglobine plus basses que les patients n'ayant reçu aucun culot globulaire. Les transfusions de culots globulaires sont associées à des issues cliniques défavorables et nos résultats suggèrent une augmentation du risque de décès hospitalier chez les victimes de traumatismes craniocérébraux transfusés à des concentrations d'hémoglobine

supérieures à 95 g/L. La taille limitée de notre échantillon et la présence possible de confusion résiduelle ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

5.2 Abstract

Background: In general intensive care units (ICU) population, restrictive transfusion strategies have been shown to be non-inferior to liberal transfusion strategies in terms of mortality. However, due to the risk of secondary lesions in the context of traumatic brain injury, concerns have been raised with restrictive transfusion strategies due to the potential deleterious impact of low hemoglobin and cerebral hypoxia. Data remain scarce and clinical equipoise persists.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of adult patients with moderate or severe traumatic brain injury admitted to a level I trauma center ICU in Nova Scotia, Canada, between 2009 and 2013. Data related to Hb levels and red blood cell transfusions were collected. The association between Hb level, red blood cell transfusion and mortality was evaluated using a robust Poisson model. We also constructed proportional hazard models with time-dependant variables (Hb and transfusion) to evaluate the impact of hemoglobin levels on survival. Neurological and trauma complications as well as length of stay in hospital were considered as secondary outcomes.

Results: We included 215 patients (78% male; mean age 45 years). A third of patients were transfused during the course of their ICU stay (n=66; 30.7%). The median pre-transfusion Hb amongst transfused patients was 81 g/L (IQR 67 to 100), while median nadir Hb amongst non-transfused patients was 110 g/L (IQR 93 to 123). In the adjusted models, poor outcomes were significantly more frequent in patients who were transfused (mortality RR: 2.15 [95% CI 1.37 to 3.38] and HR: 3.06 [95% CI 1.57 to 5.97]; neurological complications RR: 3.40 [95% CI 1.35 to 8.56]; trauma complications RR: 1.65 [95% CI 1.31 to 2.08]). ICU and hospital length of stay were longer in patients who were transfused.

Conclusions: Over all their ICU stay, transfused patients tend to have lower Hb levels than patients who did not receive red blood cells. Unfavourable outcomes were associated with RBC transfusion, and our results suggest an increased risk of in-hospital death in traumatic brain injury patients transfused at Hb levels greater than 95 g/L. Our limited sample size and the presence of potential residual confounding preclude our ability to draw definitive conclusions and further study is required.

5.3 Introduction

Anemia is a common condition in the intensive care unit and has been associated with poor outcomes [1, 2]. However, studies have gathered evidence supporting restrictive over liberal red blood cell transfusion practices (i.e., transfusion of red blood cells at hemoglobin levels lower than 70 g/L) [3, 4] in critically ill patients. Due to the potential adverse effects associated with blood products and the absence of benefit from liberal transfusion strategies (i.e., transfusion of red blood cells at higher hemoglobin levels), moderate anemia is generally tolerated in critically ill patients [3-5].

Such restrictive practices remain controversial in patients with traumatic brain injury. Clinicians have expressed concerns regarding the use of low hemoglobin thresholds, arguing that a greater risk of secondary cerebral lesions exists due to hypoxemia [6-8]. In counterpart, it is unclear if increasing circulating hemoglobin concentrations results in higher oxygen consumption at the cellular level. Among the limitations of cellular oxygenation are mitochondrial dysfunction and metabolic distress observed in the injured brain [8-10].

Patients with major traumatic brain injury often suffer from significant long-term neurologic sequelae necessitating specialized care [11, 12]. Optimizing oxygen delivery in order to minimize the risk of long-term sequelae is an important goal in the care of patients with traumatic brain injuries. Unfortunately, current guidelines provide few recommendations regarding transfusion strategies to adopt in such patients with neurological trauma [5, 13-16]. Further data on red blood cell and hemoglobin levels in patients with traumatic brain injuries are required to inform future trials and clinical guidelines, and to minimize potential patient harm.

The goals of this study were to describe pre-transfusion hemoglobin thresholds red blood cells in critically ill patients with traumatic brain injury and to evaluate clinical outcomes associated with pre-transfusion hemoglobin levels and transfusion practices in this population. We also aimed to evaluate the potential interaction between hemoglobin levels and red blood cell transfusions, and whether the severity of traumatic brain injury, patient age or comorbidities modifies the association between red blood cell transfusions and clinical outcomes.

5.4 Methods

5.4.1 Study design and setting

We conducted a retrospective cohort study of patients with moderate or severe traumatic brain injury admitted to the intensive care unit of a Canadian level I trauma center (Queen Elizabeth II Health Sciences Centre [QEII HSC], Halifax, Nova Scotia). The QEII HSC is a level I trauma center admitting approximately 31,000 patients each year. We selected consecutive patients admitted to the ICU of the QEII HSC between April 2009 and March 2013. This study was approved by the Research Ethics Boards of the Nova Scotia Health Authority in Halifax and of Université Laval in Quebec City.

5.4.2 Participants

Adult patients (≥ 18 years old) admitted to the intensive care unit at the QEII HSC for a moderate or severe traumatic brain injury (defined using International Classification of Diseases [ICD] codes ICD10 S06, and Glasgow Coma Scale score lower than 13 or intubation upon admission) were eligible. Patients had to be admitted to the intensive care unit during the acute phase of care and to have at least one hemoglobin measurement to be considered eligible. If a patient was discharged to another unit and re-admitted to the intensive care unit, we considered the period from hospital admission up to final intensive care unit discharge as intensive care unit stay.

5.4.3 Data sources

Patients were selected from the Nova Scotia Trauma Program Registry. This provincial trauma database was created in 1994 and became a comprehensive provincial registry in 2000. The Nova Scotia Trauma Registry includes data from medical records of all patients admitted for a major trauma to any trauma center across the province, and contributes to the National Trauma Registry maintained by the Canadian Institute for Health Information (CIHI). Trained data collectors enter data in the registry according to standardized coding protocols.

Hemoglobin and blood products administration data were retrieved from the Lab and Pathology Central Database at the QEII HSC, which is used to order and report clinical lab results, including blood products. The Lab and Pathology Central Database is in place since 2009. All laboratory measurements that are recorded during a hospital stay are reported in this database, and thus it

contains data on complete blood counts among other data elements routinely collected as part of medical monitoring. This database contains information on every blood product transaction, including the identification number of the product, donor and receiver identification, the date and time the blood product was ordered, and the date and time it was given to a patient.

Since data is collected in real-time in the Lab and Pathology Central Database, and the database is auto-populated (reducing the quantity of data entered manually and risk of typing error), no specific quality control measures (such as periodical audits) are in place to ensure the quality of these data. Through the database cleaning process, we conducted verifications of variables when feasible (e.g.: confirmation of data through verification of variables with overlapping information, such as time of injury, admission to ER, admission to hospital, etc.) and an administrator of the database was contacted to validate the specific data when needed. The variables collected from this database are measured as part of usual care or monitoring. For example, complete blood counts are routinely used in standard monitoring of hospitalised patients. These measurements are collected according to a standardized laboratory protocol, and are conducted by trained laboratory personnel.

A number of quality measures are in place for the Nova Scotia Trauma Registry. The registry uses a the software Collector (Digital Innovations, Inc.; Forest Hill, USA), which automatically checks data and identifies anomalies such as errors in date/time entered. Also, each case that is submitted to the Nova Scotia Trauma Registry is manually checked by Nova Scotia Trauma Registry Coordinators to ensure all of the data has been entered accurately. Furthermore, every year the Nova Scotia Trauma Program performs a quality assurance review by re-abstracting 10% of cases that were entered into the database over the course of the year and manually checking each case for accuracy. In addition, when data is submitted from the Nova Scotia Trauma Registry to the Canadian National Trauma Registry another level of quality assurance check is performed.

5.4.4 Variables

We examined every measured hemoglobin level and administered red blood cell transfusion and their timing, during the intensive care unit stay. In patients who were transfused with red blood cells, we estimated the transfusion threshold with the most recently available hemoglobin level prior to the reception of each unit of red blood cells. For patients who were not transfused at any time during their intensive care unit stay, we identified the daily nadir and overall lowest hemoglobin levels during the

course of their stay in the intensive care unit. The total number of red blood cell units transfused over the intensive care unit stay was also recorded. Daily exposure variables for hemoglobin and transfusion were created for time-dependant analyses. When multiple observations were recorded in one day, we used the pre-transfusion hemoglobin or the lowest hemoglobin measurement and alternatively a daily indicator of red blood cell transfusion or the number of units transfused each day.

Considering the relatively small number of patients and range of hemoglobin levels expected, the number of strata of hemoglobin concentrations was restricted. Based on thresholds used in previous studies [17], namely often 70 or 80 vs. 90 or 100 g/L, we constructed categories of ≤ 75 , > 75 to ≤ 95 , and > 95 g/L.

Information on demographic characteristics (age, sex), brain injury characteristics (GCS at admission, head Abbreviated Injury Scale [AIS]), extracerebral trauma characteristics (presence or absence, and severity described by the AIS), comorbidities, were collected as they represent potential confounders of the association between pre-transfusion hemoglobin levels, transfusion and clinical outcomes. A composite variable describing the presence of interventions potentially associated with bleeding risk (appendix A) were also extracted.

5.4.4.1 Endpoints or outcome measures

The primary endpoints of this study were descriptive analyses of hemoglobin levels and in-hospital mortality according to transfusion and hemoglobin level. We collected time of admission and time of discharge from the intensive care unit and hospital, along with discharge status (alive or dead). Our secondary outcomes were hospital length of stay, presence or absence of neurological complications [18] (identified by consensus among a committee composed of a neurosurgeon, a neurosurgical resident, a critical care physician, an emergency physician and a physician responsible for a provincial trauma center accreditation process, a list of the complications considered is provided in appendix B) and trauma complications [19].

5.4.5 Sample size considerations

We included all patients in the databases who met our eligibility criteria. We anticipated a sample size of 200 which would allow us to report a red blood cell transfusion incidence proportion with 7% confidence interval half-width (assuming a conservative 50% incidence proportion), to detect a 17%

difference in mortality (admitting a null proportion of 15% [20, 21]), with 80% power, and to consider a two-sided analysis with a 5% probability threshold of type I error. Considering an approximate sample size of 200 patients and hypothesizing the occurrence of the outcome in approximately 20% of all patients, with a rule of thumb of 5 to 10 events per independent variable [22], we would be able to include 8 independent variables in the model.

5.4.6 Statistical analyses

Except if otherwise specified, the pre-transfusion hemoglobin in transfused patients and the lowest hemoglobin level over the intensive care unit stay for patients who were not transfused, was included in the model according to the categories previously presented. Red blood cells exposure was included as a binary variable. All potential confounding variables present at baseline and previously identified by an expert committee in the context of this project were added to the model.

We constructed multivariable robust Poisson models to evaluate the effect of red blood cell transfusion and hemoglobin levels on mortality and complications. We used a lognormal model to evaluate the effect of these exposures on hospital length of stay among survivors.

Considering that hemoglobin levels were measured repeatedly and varied over time, and that red blood cell exposure also varied over time, we constructed proportional hazard models with time-dependent variables to better describe exposure. The association between hemoglobin, transfusion of red blood cells and mortality was explored through survival analyses. All baseline covariates were fixed. A first model considered variations in daily nadir hemoglobin level before red blood cell transfusion, and from the moment of the first transfusion we considered patients exposed to red blood cells and pre-hemoglobin transfusion level for the rest of the stay.

In sensitivity analyses, we construct different proportional hazard models. A second model considered daily exposure to both hemoglobin level (daily nadir or pre-transfusion) and red blood cells (with a binary indicator of transfusion). A third model explored the dose effect of red blood cell exposure. We computed the cumulative number of red blood cell units received daily through the intensive care unit stay. As the distribution of red blood cell units was asymmetrical, we also explored the impact of a log-transformation of the number of units which gave better fit statistics than the original values. In this last model, the first pre-transfusion hemoglobin level was kept for the rest of

the observation period as the exposure of main interest (i.e. red blood cell transfusions) would have an impact on the subsequent values.

In a patient-oriented perspective, we also conducted proportional hazard analyses of hospital discharge (alive) censoring deaths at 60 days (minimally) or the maximum observed [23-25]. Since the maximum value of hospital stay was 410, the latter value was used to correct time of deaths censoring. We also adjusted hospital length of stay models for discharge destination, which has been documented as an important predictor of length of stay in trauma patients [26]. As in the first model of survival analyses, we considered variations in daily nadir hemoglobin level before red blood cell transfusion, and from the moment of the first transfusion, a binary indicator of red blood cells exposure and pre-hemoglobin transfusion level were kept fixed for the rest of the stay. All covariables were fixed.

5.4.6.1 Additional analyses

A composite binary variable representing interventions potentially associated with bleeding was added to baseline confounders in sensitivity analyses. As no information on timing was available, the presence of interventions was fixed in all models.

We conducted sensitivity analysis with models that included interaction terms between pre-transfusion hemoglobin levels and red blood cell transfusions since patients with higher or lower hemoglobin levels are hypothesized to respond differently to red blood cell transfusion.

We also conducted exploratory stratified analyses according to age (<55 vs. >55 years old), presence or absence of comorbidities [27], and traumatic brain injury severity (moderate [GCS 9-12] or severe [GCS 3-8]), and presence of serious extracerebral trauma, as we hypothesized these to be potential effect modifiers of the association between red blood cell transfusion and mortality or other clinical outcomes.

5.4.6.2 Treatment of missing data

When data were missing for more than 10% of observations for a specific independent variable, we used multiple imputation to simulate missing values. We used a Markov chain Monte Carlo method (based on a multivariate normal model), with 100 iterations of chains and ten imputed datasets. The *MI* procedure in SAS was used to conduct such analyses. All independent variables (exposures and

potential confounders) were included in the analyses and were used in the imputation model. The ten datasets were analyzed and results were pooled to estimate the parameters and their variability using the *MIANALYZE* procedure in SAS. Sensitivity complete-case analyses were conducted in addition to analyses based on multiple imputation datasets [28].

All analyses were conducted using SAS statistical software (University Edition, SAS Version 9.4 and SAS Studio Version 3.4, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). A two-sided type I error of 5% was used.

5.5 Results

5.5.1 Patients' characteristics

We identified 292 patients with traumatic brain injury admitted to the ICU during the study period overall. Fifteen patients had no hemoglobin measurements, and 62 were neither intubated nor considered as having a moderate or severe traumatic brain injury. Accordingly, 215 patients were eligible for our study (Table 1) with 4194 hemoglobin measurements and 729 blood products entries. Most were young men (mean age 45.3, standard deviation [SD] 19.0; 78.1% male) with no comorbidities on admission (82.8%).

5.5.2 Red blood cell transfusions and hemoglobin levels

Daily nadir hemoglobin levels dropped over the first few days of hospital stay in most patients (Figure 1). A third of patients received red blood cells at some point during their intensive care unit stay (n=66; 30.7%; 95% confidence interval [CI] 24.5 to 36.9). Daily nadir hemoglobin levels were lower in patients who received red blood cells than patients who did not. In patients who received at least one red blood cell unit, the first pre-transfusion hemoglobin levels varied from 35 to 161 g/L, with a median of 81 g/L (interquartile range [IQR] 67 to 100). In patients who were not transfused, the nadir hemoglobin levels over the course of their intensive care unit stay varied from 69 to 166 g/L, with a median of 110 g/L (IQR 93 to 123).

5.5.3 Mortality

5.5.3.1 *Poisson robust models*

In the multivariate Poisson robust models of red blood cell transfusions and hemoglobin levels, we observed a higher risk of mortality in patients who received red blood cells compared to those who did not (risk ratio [RR] 2.15; 95% CI 1.37 to 3.38) (Table 2). Mortality was not significantly different between hemoglobin level categories. Stratified analyses did not yield significant results for any potential modifiers of the association between red blood cells and mortality.

5.5.3.2 *Cox models*

When considering the time-dependency of hemoglobin and red blood cell exposures, we observed an increased risk of mortality in patients who received at least one red blood cell transfusions compared to those who did not (hazard ratio [HR] 3.06; 95% CI 1.57 to 5.97) (Table 3). Although very large confidence intervals precluded the observation of statistically significant differences between hemoglobin strata, a trend toward lower survival after transfusion was observed as pre-transfusion hemoglobin level increased. No significant differences were observed for other potential modifiers.

Furthermore, when considering daily exposure to red blood cells, transfusions were associated with a 4-fold increase in mortality (HR 4.03; 95% CI 1.92 to 8.44). Again, no statistically significant differences in hazard ratios could be observed between strata of hemoglobin levels, but a trend towards increased mortality in higher strata was seen. An increase of one log of daily RBC units transfused was also associated with increased mortality (HR 2.20; 95% CI 1.49 to 3.25).

5.5.4 Neurological complications

In the multivariate Poisson robust models, we observed a higher risk of neurological complications in patients who received red blood cells compared to those who did not (RR 3.40; 95% CI 1.35 to 8.56) (Table 4). The risk of developing a neurological complication was not significantly different between hemoglobin level categories or any other potential modifier.

5.5.5 Trauma complications

We observed a higher risk of trauma complications in patients who received red blood cells compared to those who did not (RR 1.65; 95% CI 1.31 to 2.08) (Table 4). The risk of developing a

trauma complication was not significantly different between hemoglobin level categories or any other potential modifier.

5.5.6 Length of stay

In survivors, length of intensive care unit stay was significantly different between patients who received red blood cells and those who did not (geometric mean ratio 1.42; 95% CI 1.06 to 1.92), but hospital stay was not (geometric mean ratio 1.31; 95% CI 0.99 to 1.73). In the proportional hazard models of discharge (where death were censored at worse duration of stay), both ICU and hospital lengths of stay were found to be significantly longer (Table 5).

5.5.7 Additional analyses

Analyses controlling additionally for interventions potentially associated with bleeding yielded similar results. Stratified analyses according to age, comorbidities, TBI severity, or serious extracerebral trauma did not yield any statistically significant results. Results from the analyses of complete observations were similar to those yielded by the analyses of multiple imputation datasets.

5.6 Discussion

In our cohort, a third of the patients with moderate or severe traumatic brain injury received at least one red blood cell transfusion over the course of their intensive care unit stay. Pre-transfusion hemoglobin levels varied significantly among patients. Lower hemoglobin concentrations were observed in patients who received transfusions compared with patients who did not. We observed a significant increase in unfavourable clinical outcomes in patients who received transfusion of red blood cells during their intensive care unit stay. Although the trend was non-statistically significant between strata and confidence intervals were large, the risk of mortality and complications following transfusion was greater when patients had higher hemoglobin levels in most stratified analyses.

The median pre-transfusion hemoglobin levels in our study are comparable to those previously observed in similar cohorts [29, 30]. The variation observed highlights the absence of evidence to guide transfusion practices and the persistent clinical equipoise. Our results are similar to those of other cohort studies of patients with traumatic brain injury, which observed significant increase in mortality following red blood cell transfusion [31-33]. Although our results were not statistically

significant, we observed a trend of greater mortality when patients had higher hemoglobin levels similar to the results of one study which showed a significant increase in mortality following transfusion in patients without anemia but not in those with hemoglobin levels < 10 g/dL [31]. We also observed higher cumulative incidences of complications in patients who received red blood cells compared to those who did not. Others have also observed a higher frequency of infections [33, 34], bacteremia [33], pulmonary embolism [32, 33], multiple organ dysfunction syndrome [33] and sepsis [33] in transfused patients. Again, our results suggested a trend toward a stronger association between transfusion and complications in patients with higher hemoglobin levels. This finding is consistent with the only transfusion trial conducted to date in patients with traumatic brain injury [35]. In this study, the authors observed less complications and more favorable outcomes in patients allocated to the lower hemoglobin threshold group, although the differences did not reach statistical significance [35]. Our results are also in compliance with our previous systematic review [17], in which we observed that patients who were transfused with red blood cells had longer hospital stays than patients who were not.

Few studies have taken into consideration the variations in hemoglobin concentrations over the course of hospital stay [29, 30, 36]. A recent cohort study [29, 30] of patients with traumatic brain injury evaluated transfusion while adjusting for mean hemoglobin concentration [29, 30] and observation-time with hemoglobin levels ≥ 90 g/L [30]. Although their sample was similar to ours except for the range of traumatic brain injury severity included, the authors did not observe any effect of transfusion on neurological outcome. Another cohort study of severe traumatic brain injury [36] considered lowest daily hematocrit and days with hematocrit < 30% for the first 19 days of hospitalisation and found that transfusion of red blood cell units was associated with worse functional outcomes in their multivariate analyses. In both of these studies, the effect of transfusion was difficult to settle, as expected benefits would come through increasing hemoglobin levels, and higher hemoglobin concentrations could result from transfusions as well as from the normal evolution of the patient's status. In our study, patients who were transfused red blood cells had lower hemoglobin concentrations on average throughout their stay compared to patients who did not receive any transfusion. Association between transfusion and outcome could have been masked by mean hemoglobin above 90 g/L in the Canadian cohort [29, 30] as there might have been an overlapping of information between the two variables. Although we did not evaluate functional outcomes, our methodology has the advantage of considering variations in hemoglobin levels and timing of

transfusions over the hospital stay in various ways using time-dependant variables, with consistent results of significant increased risk of mortality in patients who received transfusions after adjusting for hemoglobin concentrations and other potential confounders.

We did not observe any hemoglobin strata in which patients receiving red blood cells had lower mortality or fewer complications than patients who did not, but our confidence intervals were large. Similar results were observed in our systematic review of the literature [17]. As highlighted by a recent publication, the adoption of a universal hemoglobin threshold might not be the appropriate strategy to reach better outcomes in critically ill patients as tolerance to anemia is highly variable [37]. Use of multiple physiological markers to guide transfusion of red blood cells and maintain sufficient oxygen delivery might be more appropriate, as well as consideration of the impact of specific comorbidities associated with higher hemoglobin needs.

5.6.1 Strengths and limitations

We used a prospectively collected clinical registry and clinical laboratory data. One of the limitations associated with such data sources is the absence of information on the timeline of variable measurement and a limited number of available variables. However, a major strength of our study is that we obtained information on the timing of the exposures of interest which enabled us to analyze the relation between exposures and mortality while taking into account the repeatability and time-dependency of hemoglobin measurement and red blood cells exposure. Unfortunately, we did not have information on the timing of interventions. Considering the potential for a causal relationship between red blood cell exposure and interventions in both directions, we were reluctant to include the variable in all our models. However, conducting analyses using only co-variables that described patient characteristics upon admission or adding an indicator for interventions with bleeding risk produced similar results. The heterogeneity of the risk of bleeding among all interventions considered, and the remaining uncertainty toward the temporality of such interventions in regard to transfusions raises concerns over residual confounding. However, obtaining similar results in all our analyses in terms of direction of the association reassures about the adjustment techniques. Furthermore, the timing of neurological or trauma complications were not available in our data sources. Thus, we cannot exclude the possibility that a complication, for example one that would need a surgical intervention, might have impacted the decision for red blood cell transfusion in some

cases. Not knowing the timing of complications also precluded the analyses of these outcomes through proportional hazard models.

In both the registry and clinical database, all data elements were collected without any knowledge of our research question due to the retrospective nature of our study design. Furthermore, any instances of misclassification, if present, would be non-differential regarding exposures.

Overestimation of injury severity and underreporting of comorbidities in the context of early deaths is however possible. We do not anticipate that major non-differential misclassification occurred for any of the study variables.

We conducted multivariate analysis in order to reduce the impact of potential confounders identified by the project expert committee. Considering the missing GCS data, we conducted multiple imputation in order to use all observations. Despite using a validated method [28, 38], inferences on missing variables have limitations. Yet, our multiple imputation process was informed by intubation status, which is associated with missing Glasgow Coma Scale scores. In our sample, 97.5% of intubated patients with Glasgow Coma Scale data had severe traumatic brain injury (score < 9). The multiple imputation process was also informed by head AIS, which was available in all patients. We also adjusted analyses for head AIS in addition to the severity based on the Glasgow Coma Scale. Moreover, data availability did not allow for controlling of other prognostic indicators such as pupillary reflexes or hypotension. Importantly, data was unavailable to adjust our analyses for bleeding and important blood loss, which could be linked both to risk of transfusion and patient outcomes. While we had planned on analysing and adjusting for subgroups of comorbidities, such analyses were not possible due to the low frequency of each specific comorbidity in our cohort. It is known that comorbidities are often underreported in administrative databases [39]; however, using a composite variable describing the absence or presence of comorbidities increases reliability. Overall, residual confounding remains the main limitation of this study and could have led to an overestimation of the association between red blood cell transfusions and unfavourable outcomes.

We were limited to large strata of hemoglobin levels, rather than multiple small strata that could have helped identify an optimal threshold for transfusion. Considering that previous studies reported the use of 70-80 vs. 90-100 g/L thresholds for transfusion [17], we created strata that are likely to reflect current practices while representing a sufficiently high number of patients to construct statistical models. In addition, functional outcome measurements such as the Glasgow Outcome Scale or other

functional outcome measures commonly used in studies of traumatic brain injury were not available and therefore not considered in our study. Mortality is highly related to level of care decisions and the incidence of withdrawal of life-sustaining therapies in patients with traumatic brain injury [20], and thus is not the optimal outcome in this population. Indeed, many survivors are left with severe disabilities, and clinical interventions ought to be evaluated in terms of their impact on such patient-oriented outcome. In the context of our study, we had no information on the quality of life after hospital stay and thus could not examine potential effect of red blood cell transfusions on this important outcome. Approach to care, whether in terms of intensity or choice of co-interventions (with the risk of confounding by indication), could bias our estimate and might explain the high strength of effect observed.

Despite these limitations, our study was conducted with methodological rigor and advanced statistical approaches using time-dependant variables. The findings of this study provide valuable information on the variations of hemoglobin levels and the impact of red blood cell transfusions in intensive care unit patients with moderate and severe traumatic brain injury.

5.6.2 Conclusions

Hemoglobin levels remained lower in patients with moderate or severe traumatic brain injury who were transfused compared to those who were not transfused over the course of their intensive care unit stay. Our results suggest an increased risk of death following transfusion, a relation that tended to be stronger in patients who are transfused at hemoglobin levels greater than 95 g/L. Due to our limited sample size and the presence of potential residual confounders, we are unable to draw definitive conclusions. Further exploration of the relationship between hemoglobin levels and red blood cell transfusions as well as other markers of oxygen delivery are needed in order to identify optimal transfusion strategies in critically ill patients, and to additionally assess its impact on functional outcome measures. .

5.7 Acknowledgments

We want to thank Beth Sealy (Registry Coordinator, Nova Scotia Trauma Program) for her help in the process of managing the databases.

5.8 Conflict of interest

All investigators declare no conflict of interest.

5.9 References

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
4. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
6. Bellapart J, Boots R, Fraser J. Physiopathology of anemia and transfusion thresholds in isolated head injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):997-1005.
7. Kramer AH, Le Roux P. Red Blood Cell Transfusion and Transfusion Alternatives in Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(2):150-63.
8. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13(3):R89.
9. Diring MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG, Jr., et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2002;96(1):103-8.
10. Vespa PM. The implications of cerebral ischemia and metabolic dysfunction for treatment strategies in neurointensive care. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(2):119-23.
11. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12 Suppl):S69-76.
12. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(3):223-36.
13. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):i-S106.

14. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.
15. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):445-64.
16. American College of Surgeons. ACS TQIP Best practices in the management of traumatic brain injury. Chicago: American College of Surgeons; 2015.
17. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, et al. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2015:to be published.
18. Omar M, Moore L, Tardif PA, Dufresne P, Boutin A, Lessard-Bonaventure P, et al. Complications following hospital admission for traumatic brain injury: A multicenter retrospective cohort study. *Ann Surg*. 2015;[Submitted].
19. Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF, Nathens AB, Le Sage N, Emond M, et al. Rates, patterns, and determinants of unplanned readmission after traumatic injury: a multicenter cohort study. *Ann Surg*. 2014;259(2):374-80.
20. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ*. 2011;183(14):1581-8.
21. CIHI-ICIS. Head Injuries in Canada: A Decade of Change (1994-1995 to 2003-2004). Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information - Institut canadien de l'information sur la santé (CIHI-ICIS), , 2006.
22. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol*. 2011;174(5):613-20.
23. Halpern SD, editor. ICU length of stay: A new approach to a challenging outcome. Canadian Critical Care Forum; 2012; Toronto.
24. Rosenbaum PR. The Place of Death in the Quality of Life. *Statistical Science*. 2006;21(3):313-6.
25. Brock GN, Barnes C, Ramirez JA, Myers J. How to handle mortality when investigating length of hospital stay and time to clinical stability. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:144.
26. Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF, Nathens A, Bourgeois G, Lapointe J, et al. Hospital Length of Stay After Admission for Traumatic Injury in Canada: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 2014;260(1):179-87.

27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
28. Moore L, Hanley JA, Lavoie A, Turgeon A. Evaluating the validity of multiple imputation for missing physiological data in the national trauma data bank. *J Emerg Trauma Shock.* 2009;2(2):73-9.
29. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2012;16(4):R128.
30. Griesdale DE, Sekhon MS, Menon DK, Lavinio A, Donnelly J, Robba C, et al. Hemoglobin Area and Time Index Above 90 g/L are Associated with Improved 6-Month Functional Outcomes in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2015;23(1):78-84.
31. Elterman J, Brasel K, Brown S, Bulger E, Christenson J, Kerby JD, et al. Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(1):8-14; discussion
32. George ME, Skarda DE, Watts CR, Pham HD, Beilman GJ. Aggressive red blood cell transfusion: No association with improved outcomes for victims of isolated traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):337-43.
33. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3):398-406.
34. Duane TM, Mayglothling J, Grandhi R, Warriar N, Aboutanos MB, Wolfe LG, et al. The Effect of Anemia and Blood Transfusions on Mortality in Closed Head Injury Patients. *J Surg Res.* 2008;147(2):163-7.
35. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(1):36-47.
36. Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma.* 2006;61(3):567-71.
37. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med.* 2015:[Epub ahead of print].
38. Moore L, Hanley JA, Turgeon AF, Lavoie A, Emond M. A multiple imputation model for imputing missing physiologic data in the national trauma data bank. *J Am Coll Surg.* 2009;209(5):572-9.
39. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med Care.* 2002;40(8):675-85.

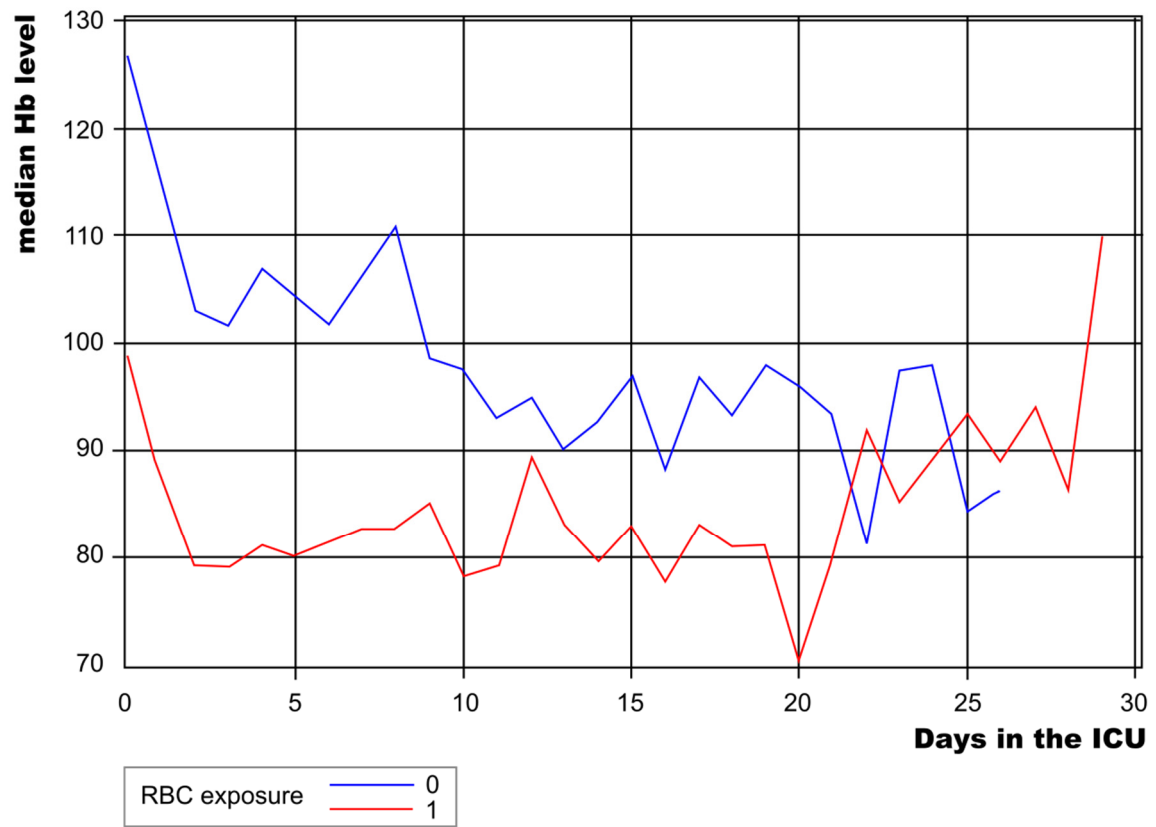


Figure 1. Median daily nadir hemoglobin (Hb) in the intensive care unit (ICU) according to transfusion status

Table 1. Characteristics of patients

VARIABLE	N (%)	Transfused with RBCs	Non transfused
Total	215	66 (30.7)	149 (69.3)
55 years old or older	79 (36.7)	21 (31.82)	58 (38.93)
Male	168 (78.14)	45 (68.18)	123 (82.55)
At least one comorbidity	37 (17.21)	10 (15.15)	27 (18.12)
TBI severity			
Moderate (GCS 9-12)	16 (7.44)	1 (1.52)	15 (10.07)
Severe (GCS 3-8)	60 (27.91)	18 (27.27)	42 (28.19)
Intubated on admission	180 (83.72)	61 (92.42)	119 (9.87)
Maximum head AIS \geq 3	208 (96.74)	66 (100)	142 (95.30)
Extracerebral trauma maximum AIS \geq 3	99 (46.05)	51 (77.27)	48 (32.21)
Interventions*	41 (19.07)	24 (36.36)	17 (11.41)

Legend: AIS, Abbreviated Injury Scale; GCS, Glasgow Coma Scale; TBI, traumatic brain injury; RBCs, red blood cells.
*see appendix A for a list of the interventions considered

Table 2. Adjusted risk ratios* for mortality according to red blood cell transfusion and hemoglobin level

Exposure	RR (95% CI)
Red blood cell transfusion	2.15 (1.37 to 3.38)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.01 (0.63 to 1.62)
≤75 g/L	0.70 (0.39 to 1.26)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	2.56 (1.47 to 4.45)
75-95 g/L	1.50 (0.69 to 3.25)
≤75 g/L	2.39 (0.66 to 8.65)

Legend: RR, relative risk.

* adjusted for age, sex, presence of at least one comorbidity, head AIS, GCS, serious extracerebral trauma

† lowest or pre-transfusion

Table 3. Adjusted hazard ratios* of mortality according to red blood cell transfusion or hemoglobin level

Effect	Mortality HR (95% CI)
Model 1: Time-dependant red blood cell exposure‡ considered	
Red blood cell transfusion	3.06 (1.57 to 5.97)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.52 (0.81 to 2.85)
≤75 g/L	1.11 (0.47 to 2.61)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	4.50 (1.99 to 10.22)
75-95 g/L	2.37 (0.92 to 6.11)
≤75 g/L	1.21 (0.45 to 3.30)
Model 2: Daily exposure to red blood cell (binary time-dependant variable)	
Red blood cell transfusion	4.03 (1.92 to 8.44)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.61 (0.89 to 2.92)
≤75 g/L	1.11 (0.44 to 2.82)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	6.90 (2.66 to 17.91)
75-95 g/L	3.26 (1.09 to 9.77)
≤75 g/L	1.69 (0.57 to 5.01)
Model 3: Log of cumulative exposure to red blood cell units§	
Ln (Unit of red blood cells)	2.20 (1.49 to 3.25)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.55 (0.82 to 2.92)
≤75 g/L	1.09 (0.46 to 2.56)
Red blood cell unit by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	2.54 (1.62 to 3.97)
75-95 g/L	1.76 (0.94 to 3.31)
≤75 g/L	1.61 (0.94 to 2.77)

Legend: HR, hazard ratio; Ln natural logarithm

* adjusted for age, sex, presence of at least one comorbidity, head AIS, GCS, serious extracerebral trauma

† lowest or pre-transfusion (in model 1 and 3 : first pre-transfusional Hb level considered from the first transfusion event up to end of observation period)

‡ red blood cell transfusion considered as a binary variable (value is 1 from the reception of a first unit up to end of observation period; else 0)

§ HR for an increase of 1 in natural logarithm of daily units

Table 4. Adjusted risk ratios* of neurological complications and trauma complications according to red blood cell transfusion or hemoglobin level

Effect	RR (95% CI)
Neurological complications	
Red blood cell transfusion	3.40 (1.35 to 8.56)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.00 (0.42 to 2.36)
≤75 g/L	0.44 (0.13 to 1.48)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	5.29 (1.63 to 17.17)
75-95 g/L	2.88 (0.89 to 9.35)
≤75 g/L	1.16 (0.14 to 9.88)
Trauma complications	
Red blood cell transfusion	1.65 (1.31 to 2.08)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.07 (0.82 to 1.38)
≤75 g/L	0.98 (0.74 to 1.31)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	1.80 (1.33 to 2.45)
75-95 g/L	1.80 (1.23 to 2.62)
≤75 g/L	1.13 (0.74 to 1.71)

Legend: RR, relative risk.

* adjusted for age, sex, presence of at least one comorbidity, head AIS, GCS, serious extracerebral trauma

† lowest or pre-transfusion

Table 5. Adjusted hazard ratios* of intensive care unit or hospital stay according to red blood cell transfusion or hemoglobin level (multiplicative inverse of hazard ratios of being discharged alive from intensive care unit or hospital)

Effect	Hazard ratio‡ (95% CI)
Intensive care unit length of stay	
Red blood cell transfusion	2.64 (1.86 to 3.77)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.18 (1.00 to 1.40)
≤75 g/L	1.09 (0.78 to 1.54)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	3.53 (1.86 to 6.68)
75-95 g/L	2.65 (1.42 to 4.96)
≤75 g/L	1.96 (1.17 to 3.27)
Hospital length of stay	
Red blood cell transfusion	2.13 (1.49 to 3.05)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.09 (0.92 to 1.29)
≤75 g/L	1.12 (0.80 to 1.57)
Red blood cell transfusion by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	3.06 (1.61 to 5.79)
75-95 g/L	1.84 (0.98 to 3.45)
≤75 g/L	1.63 (0.97 to 2.73)

* adjusted for age, sex, presence of at least one comorbidity, head AIS, GCS, serious extracerebral trauma for both outcomes, and additionally for discharge destination (rehabilitation, long-term care) for hospital stay

† lowest or pre-transfusion

‡ all covariables considered fixed; first pre-transfusional Hb level considered from the first transfusion event up to end of observation period, red blood cell transfusion considered as a binary variable (value is 1 from the reception of a first unit up to end of observation period; else 0)

Appendix A. List of interventions

Intervention	Code for type of intervention
Physical and physiological therapeutic interventions	
Immobilization	03
Control of bleeding	13
Decompression	33
Dilation	50
Occlusion	51
Drainage	52
Implantation of internal device	53
Management of internal device	54
Removal of device	55
Removal of foreign body	56
Extraction	57
Destruction	59
Incision NOS	70
Division	71
Release	72
Reduction	73
Fixation	74
Fusion	75
Bypass	76
Bypass with exteriorization	77
Repair, by decreasing size	78
Repair, by increasing size	79
Repair	80
Reattachment	82
Transfer (autotransplantation)	83
Reconstruction/construction	84
Closure fistula	86
Excision partial,	87
Excision, partial with reconstruction	88
Excision, total	89
Excision, total with reconstruction	90
Excision, radical	91
Excision, radical with reconstruction	92
Amputation	93
Other diagnostic interventions	
Biopsy	71

* Determined by the expert committee

Appendix B. List of neurological complications

Neurological complications	ICD-10 code
Stroke and transient cerebral ischaemic attacks	G45, I63-I64
Intracranial hemorrhage	I60-I62
Convulsions	G40-G41, R56
Infection	
Abscess	G060, G062
Menigitis	G00, G03
Encephalitis / myelitis	A83- A86, G04-G05
Cerebrospinal fluid leak	G9600-G9602
Hydrocephalus	G91
Cerebraloedema	G936
Encephalopathy	G92, G934, G9380, I674

6 Discussion

Les résultats de chacune des études ont été discutés dans les sections appropriées, aussi nous nous limiterons ici à une discussion globale de l'ensemble des observations accumulées à travers ce projet doctoral.

Les résultats de la revue systématique complétée dans le cadre de ce projet doctoral, de même que les deux études de cohortes réalisées soulignent la variabilité des pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux en l'absence de données probantes. La gravité des traumatismes extracérébraux est également fortement associée aux pratiques transfusionnelles. Par ailleurs, les données actuellement disponibles indiquent une augmentation des issues cliniques défavorables chez les victimes de traumatismes craniocérébraux à la suite de transfusion de culots globulaires. Aucune donnée probante ne permet d'identifier avec certitude un seuil transfusionnel optimal chez ces patients.

Les données accumulées ne permettent pas d'identifier un bénéfice clinique lors de transfusions. Quoique la confusion résiduelle limite la validité interne de nos résultats, il semble donc que les bénéfices attendus suite à la transfusion de culots globulaires ne soient pas tels qu'ils puissent surpasser les complications potentielles de l'intervention. Diverses hypothèses ont été émises quant aux limites de la capacité des transfusions de culots globulaires à augmenter l'oxygénation cérébrale telle que l'impact limité de l'hémoglobine sur l'apport en oxygène et des troubles du fonctionnement des mitochondries [8, 124, 125]. Par ailleurs, il est connu que les transfusions augmenteront la réponse immunitaire et l'état inflammatoire chez les patients traumatisés, avec certaines complications potentielles et hausse de mortalité associées [90-93].

D'après les observations de la 2^e étude de cohorte présentée ci-dessus, certaines strates de concentration d'hémoglobine ne semblent pas associées à une différence dans le risque d'issue défavorable à la suite d'une ou plusieurs transfusions. Aussi, aucune strate ne semblait retirer un avantage suite à l'intervention. Bien que le nombre limité de patients par strate ne permette pas d'obtenir des intervalles de confiance précis et de tirer des conclusions, l'absence de strates dans lesquelles les patients transfusés auraient été avantagés laisse envisager une possible surutilisation des produits sanguins ou la présence de facteurs modifiants tels que certaines comorbidités ou états

pathologiques associés à une demande accrue en oxygène ou des facteurs aggravants de l'anémie. La présence de confondance résiduelle est aussi possible, mais l'observation d'une même tendance à travers plusieurs analyses laisse suspecter d'autres facteurs en cause. Ainsi, les seuils d'hémoglobine optimaux demeurent incertains, et certaines situations cliniques complexes mériteraient possiblement la prise en compte de multiples facteurs dans la prise de décision transfusionnelle.

À ce titre, de récentes publications soulignent l'importance de la considération de l'état global d'un patient lors de la prise de décision concernant l'utilisation de produits sanguins plutôt que la considération d'un seuil transfusionnel universel [149-152]. Sachant que la tolérance à un déficit en hémoglobine dépend de plusieurs facteurs et que certains groupes de patients subissant des chirurgies cardiaques par exemple pourraient peut-être tirer des avantages de l'administration de culots globulaires pour viser de taux d'hémoglobine plus élevés [153, 154], il paraît nécessaire d'envisager une adaptation des pratiques transfusionnelles à différents paramètres modulateurs de l'effet des transfusions et de l'anémie.

Dans l'optique d'une utilisation rationnelle et optimale, l'argument pour une médecine personnalisée s'appuie sur une diversité des mécanismes pathophysiologiques observés à la suite de traumatismes craniocérébraux de natures variées menant à l'hypoxie cérébrale [150, 151]. Malgré les limites associées à nos observations, l'impossibilité de contrôler les co-interventions et le risque de confusion résiduelle, l'absence de groupe de patients pour lesquels les transfusions résulteraient en une diminution de la mortalité permettent d'envisager une complexité et une variabilité des besoins transfusionnels selon les conditions pathophysiologiques, rendant difficile l'établissement d'un seuil unique. Le monitoring de l'oxygénation cérébrale serait ainsi une façon d'adapter l'utilisation des transfusions aux besoins spécifiques d'un patient. Il importe toutefois de noter la difficulté d'assurer un suivi adéquat de l'oxygénation cérébrale. En effet, l'oxymétrie du bulbe de la veine jugulaire, la mesure directe de la pression de perfusion cérébrale en oxygène, la spectroscopie infrarouge, et la microdialyse entre autres permettent de mesurer respectivement la saturation jugulaire en oxygène, la pression de perfusion cérébrale en oxygène, les proportions relatives d'oxyhémoglobine et déoxyhémoglobine, ainsi que des marqueurs tels que le ratio lactate/pyruvate, le glucose, le glutamate, etc. [155] Alors que ces mesures peuvent donner une idée de la consommation en oxygène du tissu cérébral, il n'en demeure pas moins que leur utilité et leur validité sont peu

connues. Les mesures jugulaires reflètent une moyenne de la consommation en oxygène cérébrale et peuvent exiger une atteinte cérébrale hémisphérique globale avant détection d'une hypoxémie, hypoxie ou ischémie. Les sondes et cathéters insérés mesurent pour leur part le métabolisme local et non la consommation globale en oxygène, ainsi, leur positionnement aura un impact important sur leur capacité à dresser un portrait adéquat et évaluer le risque potentiel d'hypoxémie, d'hypoxie et d'ischémie. Selon le type de traumatisme, qu'on pense aux lésions axonales diffuses ou aux hémorragies intracrâniennes délimitées, le positionnement pourra avoir un impact significatif sur les mesures obtenues et il importera d'en tenir compte dans la prise de décisions concernant le plan thérapeutique. Pour ce qui est de la spectroscopie, la validité des données ainsi acquises demeure à démontrer. De surcroît, il importe de rappeler qu'un suivi hémodynamique invasif est associé à une augmentation des pertes érythrocytaires et un risque non négligeable d'infection nosocomiale, soulevant des interrogations quant aux meilleures pratiques relatives au suivi de l'oxygénation cérébrale.

Peu d'études ont tenté d'évaluer un ensemble de marqueurs tant cliniques que physiologiques dans la prise en charge hématologique des victimes de traumatismes craniocérébraux. L'apport des différentes variables, au-delà de la concentration en hémoglobine demeure mal documenté et mériterait une plus grande attention lors d'études ultérieures. L'ensemble des données actuellement disponibles semble suggérer qu'une utilisation dite « restrictive » des culots globulaires (tolérer des seuils d'hémoglobine plus bas avant de transfuser) serait préférable à une utilisation plus libérale (viser des seuils d'hémoglobine plus haut) chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. Le taux d'hémoglobine demeure ainsi actuellement un facteur important guidant les pratiques transfusionnelles et la précision d'un seuil d'hémoglobine chez les victimes de traumatismes craniocérébraux représenterait une avancée dans l'optimisation des soins de santé de cette clientèle. L'ensemble de nos travaux concordent ainsi jusqu'à présent avec les observations du seul essai clinique réalisé auprès de cette population [114] et dont la puissance limitée ne permettait pas de tirer de conclusions fermes, c'est-à-dire que l'adoption de stratégies transfusionnelles restrictives serait préférable à des stratégies libérales chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. Notons toutefois que les essais cliniques portant sur les stratégies transfusionnelles sont dits « ouverts ». Les médecins et équipes de soins connaissant le groupe d'attribution, il est possible que la prise en charge générale des patients diffère selon la stratégie attribuée, pouvant donc potentiellement biaiser les résultats.

6.1 Forces et limites des études

Les principales limites des différentes études présentées ont été brièvement rapportées dans chacun des articles insérés. Les études réalisées dans le cadre de ce projet doctoral visaient à rassembler l'information déjà disponible et faire usage des données collectées par des instances gouvernementales et cliniques. Elles présentent donc les limites inhérentes à l'usage de données secondaires.

Rappelons que ce projet de doctorat s'inscrit aussi parmi les premières étapes d'un vaste programme de recherche sur les pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. La réalisation d'une revue systématique synthétisant les connaissances sur le sujet était essentielle à la démonstration de la nécessité et au développement du programme de recherche. D'une part, l'utilisation de données secondaires permettait de tirer profit des données existantes. Considérant que les traumatismes craniocérébraux modérés et graves sont relativement rares et que la complétion d'une étude de cohorte est longue et coûteuse, l'usage des données provenant des registres de traumatismes s'imposait dans un premier temps. Sachant que les registres, tant nationaux que provinciaux, atteignent des niveaux élevés de couverture des traumatismes modérés ou graves, notre première étude de cohorte permettait aussi d'obtenir des données populationnelles [157-159]. Comme une mesure de fréquence dépendant de l'échantillon dans lequel elle est mesurée, un biais de sélection est susceptible d'affecter sa validité. Ayant utilisé les registres établis, notre estimation de la fréquence des transfusions chez cette population est donc optimisée par la représentation extensive de cette population dans les registres canadiens. À ce titre, nous avons aussi utilisé les codes internationaux des maladies (CIM ou *International Classification of Diseases – ICD*) et l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale – GCS*) pour identifier les patients présentant des traumatismes craniocérébraux modérés ou graves. Les CIM sont communément utilisés à l'échelle internationale et permettent de définir précisément un état pathologique. Leur validité en termes de classification des diagnostics en traumatologie [160], contextes d'urgence médicale [161, 162] ou autres [163] est élevée. Le GCS est souvent manquant dans les dossiers médicaux, entre autres en raison de l'intubation des patients qui rend impossible l'évaluation de leur réponse verbale [132]. Nous avons donc considéré une intubation à l'admission comme facteur d'éligibilité lorsque le GCS était absent. Certaines études dans le domaine utilisent l'échelle abrégée des traumatismes (*Abbreviated Injury Scale – AIS*) pour l'identification des

traumatismes graves. Nous avons préféré le GCS à l' AIS en raison de la possibilité de mesurer le premier à l' admission en comparaison au dernier qui n' est évalué qu' à postériori, principalement pour les besoins de la recherche et de l' organisation des soins de santé [164]. Ainsi, une population circonscrite par un critère d' éligibilité tel que l' AIS est déterminée tardivement dans le processus de soins. Comme l' objectif ultime du programme de recherche est de définir les pratiques optimales et guider les décisions des cliniciens, la population se doit d' être définie a priori sur la base de données cliniques disponibles idéalement à l' admission hospitalière ou rapidement après l' arrivée à l' hôpital. Nous avons donc défini notre population d' étude de manière à ce que les connaissances acquises puissent être généralisables à une population identifiée en soins aigus par les cliniciens. Par ailleurs, ayant accès à des bases de données populationnelles, nous pouvons supposer que nos échantillons représentent bien la distribution des facteurs potentiellement modifiants dans la population, assurant ainsi une validité externe de nos observations.

Nous avons utilisé différentes bases de données que nous avons liées. Des identifiants médicaux uniques et des numéros d' hospitalisation communs aux différents registres étaient disponibles et ont permis de juxtaposer les informations relatives aux mêmes observations assez aisément. Parmi les variables utilisées, certaines sont plus susceptibles d' erreur de classification. L' âge et le sexe, les diagnostics de traumatismes modérés ou graves [160, 162], les transfusions de produits sanguins [165], la mortalité, les durées de séjour sont des variables mesurées objectivement dont le risque de biais d' information est faible et seront très rarement manquants. En contrepartie, les comorbidités [166, 167], et les complications sont fort probablement sous-rapportées dans les registres. Les valeurs manquantes ne sont toutefois fort probablement pas dépendantes du statut transfusionnel et, à ce titre, sont des erreurs de classification non différentielle dans le cadre de notre projet. L' impact d' un tel biais d' information sera généralement de sous-estimer l' effet mesuré. Lorsqu' il concerne les variables de confusion potentielle, il est possible qu' une confusion résiduelle demeure. Il est malheureusement probable qu' une part de facteurs confondants non contrôlés affecte nos résultats. En effet, les comorbidités étant peu fréquentes, nous avons dû regrouper l' ensemble sous une même variable, et comme les différentes comorbidités sont susceptibles de ne pas confondre de manière identique, il est possible que l' ajustement soit sous-optimal. Aussi, malgré que les comorbidités soient possiblement sous-rapportées, on peut suspecter aussi que lorsqu' elles le sont, leur gravité est plus importante. Les valeurs manquantes concerneraient surtout des comorbidités d' intensité faible ou modérée, ayant possiblement un impact moins grand en termes de confusion potentielle. Il

est aussi important de se rappeler que la population étudiée est relativement jeune et a donc peu de comorbidités associées. Aussi, le fait d'obtenir des résultats concordant dans l'ensemble des analyses rassure quant à la validité des estimations. Par ailleurs, nous avons réalisé des analyses ajustées pour les variables décrites à l'admission. Des analyses de sensibilité ont pris en compte les interventions potentiellement associées à un risque de saignement. Il est plus difficile d'émettre des hypothèses quant à la temporalité des interventions ainsi qu'à la nature et l'impact des interventions non rapportées. Malgré les faiblesses de l'ajustement, le fait que nos résultats étaient similaires lors de l'ajout d'un indicateur d'interventions dans nos modèles nous conforte quant à la validité des analyses et la robustesse de nos observations. À l'image des comorbidités, il est probable aussi que les complications soient sous-rapportées dans les registres [138, 168, 169]. Toutefois, encore une fois, les complications plus graves sont probablement moins susceptibles d'être sous-rapportées que les complications mineures. Comme nous avons considéré la présence d'une complication ou plus parmi celles préidentifiées comme issues cliniques d'intérêt chez les patients traumatisés, plutôt que de considérer l'ensemble des complications individuellement, le biais d'information est ainsi limité [138]. Tout comme pour les interventions, la limite principale associée à la variable décrivant la présence de complications est l'impossibilité, d'après les données disponibles dans le registre, de déterminer le moment de leur survenue. Ainsi, considérant que la variable complication désigne la présence d'au moins une complication parmi plusieurs, il est envisageable qu'une complication ait agi comme déterminant de transfusion et une autre en ait été une conséquence. La direction, et par le fait même la causalité, entre l'« exposition » et l'« issue » ne peut donc être démontrée. Les résultats de nos analyses doivent donc être interprétés avec précautions, non pas comme relation causale, mais comme association statistique. Un devis prospectif ou des données sur la temporalité des complications seraient nécessaires pour une évaluation de la causalité entre transfusion de culots globulaires et complications, tant neurologiques que non neurologiques.

Dans la première cohorte, nous n'avions pas d'information quant à la quantité de culots transfusés. Il était donc impossible d'évaluer la présence d'une relation dose-réponse. Toutefois, la deuxième étude de cohorte nous permettait de recueillir des données plus précises quant à la quantité de culots transfusés ainsi que le moment des transfusions. En analysant l'association entre transfusion et mortalité à la fois à travers des modèles de Poisson robuste – sans considération du temps – et des modèles de taux instantanés avec variables dépendantes du temps, on perçoit que les analyses qui font fi de la dépendance au temps sous-estimerait la force de l'association.

Dans l'évaluation de l'impact des transfusions de culots globulaires sur les issues cliniques, les niveaux d'hémoglobine sont un facteur déterminant potentiellement confondant et modifiant. Malheureusement, ces données ne sont pas disponibles dans les registres de traumatismes québécois et canadiens. Aussi, dans notre première étude de cohorte, nous avons utilisé la présence d'une anémie à l'arrivée comme variable d'ajustement sachant que l'anémie à l'admission est prédictive d'une concentration en hémoglobine < 90 g/L au cours de l'hospitalisation [170-172]. La seconde étude étant basée sur des données hospitalières, nous avons pu utiliser les mesures répétées d'hémoglobines. Les tendances des résultats des 2 études concordent, indiquant que l'ajustement à l'aide de l'anémie à l'admission – quoique non optimale – n'entraîne probablement pas de biais majeur.

Par ailleurs, certaines données permettant de caractériser la gravité des traumatismes craniocérébraux, c'est-à-dire le pointage à l'échelle de coma de Glasgow, étaient souvent manquantes. Nous avons utilisé une méthode d'imputation multiple afin de pouvoir utiliser l'information disponible et contrôler les analyses pour un facteur reconnu comme étant lié au pronostic clinique chez les victimes de traumatismes craniocérébraux. La méthode d'imputation a été utilisée à maintes reprises dans les études réalisées chez les victimes de traumatismes et est reconnue comme valide [173, 174]. Étant absents des bases de données administratives et cliniques, nous n'avons pu ajuster pour d'autres facteurs pronostics en traumatisme craniocérébral tel que le réflexe pupillaire.

En nous basant sur les informations disponibles dans les bases de données existantes, nous n'avons pu contrôler pour la médication reçue, qui pourrait être à la fois un facteur déterminant des risques de saignements (et donc des transfusions) ou encore des niveaux d'hémoglobine ainsi que des issues cliniques. Nous n'avons pu non plus évaluer l'impact des décisions quant au niveau de soins, facteur qui pourrait affecter autant le risque de transfusion que celui d'issues cliniques considérées. Toutefois, considérant l'ajustement pour d'autres variables en amont (comorbidités, âge, sexe), l'impact de cette confusion potentielle est réduit, sans toutefois l'éliminer totalement.

Par ailleurs, nous n'avons pu prendre en compte les caractéristiques des produits sanguins dans nos analyses. Il est possible que le temps de stockage d'un produit sanguin ainsi que des caractéristiques telles que le groupe sanguin puissent influencer le risque de complications à la suite d'une transfusion. Malheureusement, ces informations n'étaient disponibles dans aucune base de

données utilisée. Tel que mentionné en introduction, les résultats d'études complétées récemment sur l'impact de l'âge du sang chez les patients des soins intensifs [66, 175], les nouveau-nés prématurés [67] et autres populations [68-70] ne permettent pas de penser que ce facteur puisse jouer un rôle important dans la relation entre transfusion et issues cliniques. Par ailleurs, les problèmes associés aux incompatibilités des produits sanguins sont peu fréquents (avec environ 1 cas de réactions allergiques légères sur 100 transfusions de culots globulaires et 1 cas de réaction fébrile non hémolytique sur 500 transfusions; la fréquence de complications plus graves étant moindre) [61] et ne devraient pas contribuer significativement à l'incidence des issues observées dans nos études.

En termes de prise de décisions cliniques, une des limites des études de cohortes réalisées dans le cadre de ce projet est l'absence d'information relative au devenir fonctionnel des patients. Cette information n'était disponible dans aucune des bases de données utilisées. Chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, la mortalité est fortement associée aux décisions concernant le niveau de soins et aux décisions d'arrêt du maintien des fonctions vitales [106]. Aussi, malgré que la mortalité soit une issue clinique d'importance, en raison de sa relation à l'évaluation pronostique et de la fréquence des incapacités fonctionnelles avec diminution marquée de la qualité de vie chez les victimes de traumatismes craniocérébraux [101, 106, 176-179], la prise de décisions cliniques ne peut reposer simplement sur le risque de mortalité associée à une intervention. En dépit de cette limite, nous avons toutefois tenté de regrouper le maximum d'information disponible sur l'impact clinique des transfusions de culots globulaires afin de maximiser le développement des connaissances sur le sujet.

7 Conclusions

Considérant les connaissances actuelles, et l'absence de données probantes pouvant orienter les pratiques transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, nous recommandons la réalisation d'un essai clinique d'envergure ciblant cette population spécifique. Les données acquises dans le cadre de ce projet doctoral fournissent l'information nécessaire au développement d'un devis d'essai clinique à répartition aléatoire rigoureux. Aussi, en ce basant sur l'absence de données permettant de suspecter un bénéfice à l'adoption d'un seuil transfusionnel libéral, l'augmentation des issues défavorables à la suite de transfusions, et considérant que la pratique libérale est plus coûteuse et fait usage d'un produit thérapeutique dont la quantité est limitée, nous suggérons que la pratique normative soit restrictive en l'attente de données probantes. Afin d'éliminer tout doute sur l'intérêt potentiel de pratiques libérales, nous recommandons la réalisation d'un vaste essai clinique dont le fardeau de la preuve reposerait sur les stratégies libérales et visant l'évaluation d'issues cliniques fonctionnelles. Nous suggérons aussi l'évaluation de pratiques transfusionnelles personnalisées basées sur un ensemble de facteurs indicateurs de l'état d'oxygénation et de signes précurseurs de détresse métabolique chez les victimes de traumatismes craniocérébraux.

8 Références

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
2. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(5):664-8.
3. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667-74.
4. Amin M, Fergusson D, Wilson K, Tinmouth A, Aziz A, Coyle D, et al. The societal unit cost of allogenic red blood cells and red blood cell transfusion in Canada. *Transfusion.* 2004;44(10):1479-86.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
6. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002042.
7. Bellapart J, Boots R, Fraser J. Physiopathology of anemia and transfusion thresholds in isolated head injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(4):997-1005.
8. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care.* 2009;13(3):R89.
9. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, et al. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2015:to be published.
10. Kramer AH, Le Roux P. Red Blood Cell Transfusion and Transfusion Alternatives in Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(2):150-63.
11. Roberts DJ, Zygun DA. Anemia, red blood cell transfusion, and outcomes after severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2012;16(5):154.
12. Utter GH, Shahlaie K, Zwienenberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia in the setting of traumatic brain injury: the arguments for and against liberal transfusion. *J Neurotrauma.* 2011;28(1):155-65.
13. McIntyre LA, Hebert PC. Can we safely restrict transfusion in trauma patients ? *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):575-83.

14. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):i-S106.
15. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.
16. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
17. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):445-64.
18. American College of Surgeons. ACS TQIP Best practices in the management of traumatic brain injury. Chicago: American College of Surgeons; 2015.
19. Kumar MA. Red blood cell transfusion in the neurological ICU. *Neurotherapeutics*. 2012;9(1):56-64.
20. Walsh TS, Wyncoll DL, Stanworth SJ. Managing anaemia in critically ill adults. *BMJ*. 2010;341:c4408.
21. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008. 40 p.
22. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165(2):143-53 e5.
23. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care*. 2011;56(5):644-52.
24. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-27.
25. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2005;149(3):391-401.
26. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet*. 1988;1(8588):727-9.
27. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion*. 1994;34(5):396-401.

28. Kurniali PC, Curry S, Brennan KW, Velletri K, Shaik M, Schwartz KA, et al. A retrospective study investigating the incidence and predisposing factors of hospital-acquired anemia. *Anemia*. 2014;2014:634582.
29. Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang A, Phillips SC, et al. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med*. 2013;8(9):506-12.
30. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
31. McEvoy MT, Shander A. Anemia, bleeding, and blood transfusion in the intensive care unit: causes, risks, costs, and new strategies. *Am J Crit Care*. 2013;22(6 Suppl):eS1-13; quiz eS4.
32. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*. 1995;108(3):767-71.
33. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics*. 2000;106(2):E19.
34. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care*. 2006;10(5):R140.
35. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, Tkaczyk AJ, Heels-Ansdell D, Zytaruk N, et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-102.
36. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994;330(6):377-81.
37. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2812-7.
38. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135-43.
39. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M, Groupe d'interet en Hemostase P. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth*. 2004;51(4):293-310.
40. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg*. 1996;131(9):923-7; discussion 7-8.
41. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited. *J Trauma*. 1997;42(5):857-61; discussion 61-2.

42. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
43. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion.* 2012;52(7):1584-92.
44. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23.
45. Shander A, Javidroozi M, Ashton ME. Drug-induced anemia and other red cell disorders: a guide in the age of polypharmacy. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(4):295-303.
46. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1049-57.
47. Bunn FH. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th edition ed. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 1031-8.
48. Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. The Cardiac Output in Patients with Chronic Anemia as Measured by the Technique of Right Atrial Catheterization. *J Clin Invest.* 1945;24(3):332-6.
49. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood.* 1993;81(4):1067-76.
50. Barosi G. Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance. *Ann Hematol.* 1994;68(5):215-23.
51. Rodman T, Close HP, Purcell MK. The oxyhemoglobin dissociation curve in anemia. *Ann Intern Med.* 1960;52:295-309.
52. Miller LD, Oski FA, Diaco JF, Sugerman HJ, Gottlieb AJ, Davidson D, et al. The affinity of hemoglobin for oxygen: its control and in vivo significance. *Surgery.* 1970;68(1):187-94; discussion 94-5.
53. Duke M, Abelmann WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation.* 1969;39(4):503-15.
54. Hechtman HB, Grindlinger GA, Vegas AM, Manny J, Valeri CR. Importance of oxygen transport in clinical medicine. *Crit Care Med.* 1979;7(9):419-23.
55. Nissenon AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(7):565-74.
56. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health.* 2005;8(2):149-56.

57. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;4:17.
58. Fastag E, Varon J, Sternbach G. Richard Lower: the origins of blood transfusion. *J Emerg Med.* 2013;44(6):1146-50.
59. Garraud O, Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Muller JY. [Blood transfusion and inflammation]. *Transfus Clin Biol.* 2013;20(2):231-8.
60. Héma-Québec. Rapport annuel 2014-2015. Québec, Canada: Héma-Québec, 2015.
61. Canadian Blood Services. Blood components. In: Clarke G, Chargé S, editors. *Clinical guide to transfusion medicine.* Canada: Canadian Blood Services; 2013.
62. Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Québec, Canada: Héma-Québec; 2014.
63. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13):1317-26.
64. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014;127(2):124-31 e3.
65. Canadian Blood Services. Circular of Information For the Use of Human Blood and Blood Components. Ottawa, Canada: Canadian Blood Services; 2012.
66. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1410-8.
67. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA.* 2012;308(14):1443-51.
68. Sowers N, Froese PC, Erdogan M, Green RS. Impact of the age of stored blood on trauma patient mortality: a systematic review. *Can J Surg.* 2015;58(5):335-42.
69. Brunskill SJ, Wilkinson KL, Doree C, Trivella M, Stanworth S. Transfusion of fresher versus older red blood cells for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD010801.
70. Ng MS, Ng AS, Chan J, Tung JP, Fraser JF. Effects of packed red blood cell storage duration on post-transfusion clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Intensive Care Med.* 2015.
71. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2010;65(4):331-6.

72. Andersen J, Sharkey W, Schwartz ML, McLellan BA. Injury severity score, head injury, and patient wait days: contributions to extended trauma patient length of stay. *J Trauma*. 1992;33(2):219-20.
73. Tardif P, Moore L, Boutin A, Dufresne P, Omar M, Bourgeois G, et al. Hospital length of stay following admission for traumatic brain injury in a canadian integrated trauma system: a retrospective multicenter cohort study. *JAMA Surg*. 2015;[Submitted].
74. Reitan JF, Kudrik FJ, Fox K, van Breda A, Shreay S, Corey-Lisle PK. The burden of blood transfusion: a utilization and economic analysis--a pilot study in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *J Med Econ*. 2013;16(5):633-8.
75. Durand-Zaleski I. [Economic environment and blood transfusion]. *Transfus Clin Biol*. 2015;22(3):97-100.
76. Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A. Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med*. 2003;31(12 Suppl):S668-71.
77. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
78. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995;38(2):185-93.
79. Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*. 2007;62(1):142-6.
80. Curry NS, Davenport RA, Hunt BJ, Stanworth SJ. Transfusion strategies for traumatic coagulopathy. *Blood Rev*. 2012;26(5):223-32.
81. Cuthbertson D. Post-shock metabolic response. *Lancet*. 1942;239:433-7.
82. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care*. 2015;19:72.
83. Luna GK, Maier RV, Pavlin EG, Anardi D, Copass MK, Oreskovich MR. Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients. *J Trauma*. 1987;27(9):1014-8.
84. Best R, Syverud S, Nowak RM. Trauma and hypothermia. *Am J Emerg Med*. 1985;3(1):48-55.
85. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(1):74-84.
86. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Ragno G, Feingold H, et al. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(1):108-16.

87. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* 1994;71(5):633-40.
88. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg.* 1990;160(5):515-8.
89. Pierce A, Pittet JF. Inflammatory response to trauma: implications for coagulation and resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(2):246-52.
90. Charles A, Shaikh AA, Walters M, Huehl S, Pomerantz R. Blood transfusion is an independent predictor of mortality after blunt trauma. *Am Surg.* 2007;73(1):1-5.
91. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma.* 2003;54(5):898-905; discussion -7.
92. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Niles SE, McLaughlin DF, et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma.* 2008;64(2 Suppl):S69-77; discussion S-8.
93. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-14.
94. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, Erwin PJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2010;50(6):1370-83.
95. Phan HH, Wisner DH. Should we increase the ratio of plasma/platelets to red blood cells in massive transfusion: what is the evidence? *Vox Sang.* 2010;98(3 Pt 2):395-402.
96. Ho AM, Dion PW, Yeung JH, Joynt GM, Lee A, Ng CS, et al. Simulation of survivorship bias in observational studies on plasma to red blood cell ratios in massive transfusion for trauma. *Br J Surg.* 2012;99 Suppl 1:132-9.
97. Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20(3):187-8.
98. Zygun DA, Laupland KB, Hader WJ, Kortbeek JB, Findlay C, Doig CJ, et al. Severe traumatic brain injury in a large Canadian health region. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(1):87-92.
99. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(5):375-8.
100. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255-68; discussion 68.
101. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-41.

102. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in australia and new zealand. *J Trauma*. 2008;64(4):854-62.
103. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(2):72-80.
104. Faul M, National Center for Injury P, Control. Traumatic brain injury in the United States : emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006. 2010.
105. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, et al. Surveillance for traumatic brain injury-related deaths--United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(5):1-32.
106. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ*. 2011;183(14):1581-8.
107. The changing landscape of traumatic brain injury research. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):651.
108. Public Health Agency of C, Public Health Agency of C, Health S, Epidiology D, Injury S. Injury in review, 2012 edition : spotlight on road and transport safety. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2012.
109. CIHI-ICIS. Head Injuries in Canada: A Decade of Change (1994ñ1995 to 2003ñ2004). Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information - Institut canadien de l'information sur la santé (CIHI-ICIS), , 2006.
110. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14(6):602-15.
111. O'Callahan JG, Fink C, Pitts LH, Luce JM. Withholding and withdrawing of life support from patients with severe head injury. *Crit Care Med*. 1995;23(9):1567-75.
112. Sise MJ, Sise CB, Thorndike JF, Kahl JE, Calvo RY, Shackford SR. Withdrawal of care: a 10-year perspective at a Level I trauma center. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1186-93.
113. Holloway RG, Quill TE. Treatment decisions after brain injury--tensions among quality, preference, and cost. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1757-9.
114. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):36-47.
115. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217-21.

116. Hare GM, Tsui AK, McLaren AT, Ragoonanan TE, Yu J, Mazer CD. Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1356-70.
117. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD, et al. Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):191-201.
118. Chodobski A, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*. 2011;2(4):492-516.
119. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1074-8.
120. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1104-8.
121. Leal-Noval SR, Munoz-Gomez M, Arellano-Orden V, Marin-Caballos A, Amaya-Villar R, Marin A, et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1290-6.
122. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marin-Caballos A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1733-40.
123. Figaji AA, Zwane E, Kogels M, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, et al. The effect of blood transfusion on brain oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):325-31.
124. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG, Jr., et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2002;96(1):103-8.
125. Vespa PM. The implications of cerebral ischemia and metabolic dysfunction for treatment strategies in neurointensive care. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(2):119-23.
126. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16(2):R54.
127. CIHI-ICIS. National Trauma Registry Comprehensive Data Set - Data Dictionary. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information; 2012. p. 114 pages.
128. CIHI-ICIS. National Trauma Registry Comprehensive Data Set—Data Quality Summary for External Users. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information - Institut canadien de l'information sur la santé (CIHI-ICIS), , 2014.

129. CIHI-ICIS. The National Trauma Registry (NTR) will close on March 31, 2014.: CIHI,; 2015 [cited 2015]; Available from: <https://www.cihi.ca/en/types-of-care/specialized-services/trauma-and-injuries>.
130. O'Reilly GM, Cameron PA, Jolley DJ. Which patients have missing data? An analysis of missingness in a trauma registry. *Injury*. 2012;43(11):1917-23.
131. Beskind DL, Stolz U, Gross A, Earp R, Mitchelson J, Judkins D, et al. A comparison of the prehospital motor component of the Glasgow coma scale (mGCS) to the prehospital total GCS (tGCS) as a prehospital risk adjustment measure for trauma patients. *Prehosp Emerg Care*. 2014;18(1):68-75.
132. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *J Trauma*. 1994;36(1):89-95.
133. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol*. 2011;174(5):613-20.
134. Moore L, Hanley J, Turgeon A, Lavoie A. A Comparison of Generalized Additive Models to Other Common Modeling Strategies for Continuous Covariates: Implications for Risk Adjustment. *J Biomet Biostat*. 2011;2(1):109.
135. Moore L, Lavoie A, Le Sage N, Bergeron E, Emond M, Liberman M, et al. Using information on preexisting conditions to predict mortality from traumatic injury. *Ann Emerg Med*. 2008;52(4):356-64 e2.
136. Kanoore Edul VS, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(5):558-68.
137. CIHI-ICIS. Classification canadienne des interventions en santé. CIHI-ICIS; 2015 [cited 2015]; Available from: <https://www.cihi.ca/fr/donnees-et-normes/normes/classification-et-codification/classification-canadienne-des-interventions>.
138. Moore L, Lauzier F, Stelfox HT, Kortbeek J, Simons R, Bourgeois G, et al. Validation of Complications Selected by Consensus to Evaluate the Acute Phase of Adult Trauma Care: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 2014.
139. Omar M, Moore L, Tardif PA, Dufresne P, Boutin A, Lessard-Bonaventure P, et al. Complications following hospital admission for traumatic brain injury: A multicenter retrospective cohort study. *Ann Surg*. 2015;[Submitted].
140. Moore L, Lavoie A, LeSage N, Liberman M, Sampalis JS, Bergeron E, et al. Multiple imputation of the Glasgow Coma Score. *J Trauma*. 2005;59(3):698-704.
141. Tonidandel S, LeBreton J. Relative Importance Analysis: A Useful Supplement to Regression Analysis. *Journal of Business and Psychology*. 2011;26(1):1-9.

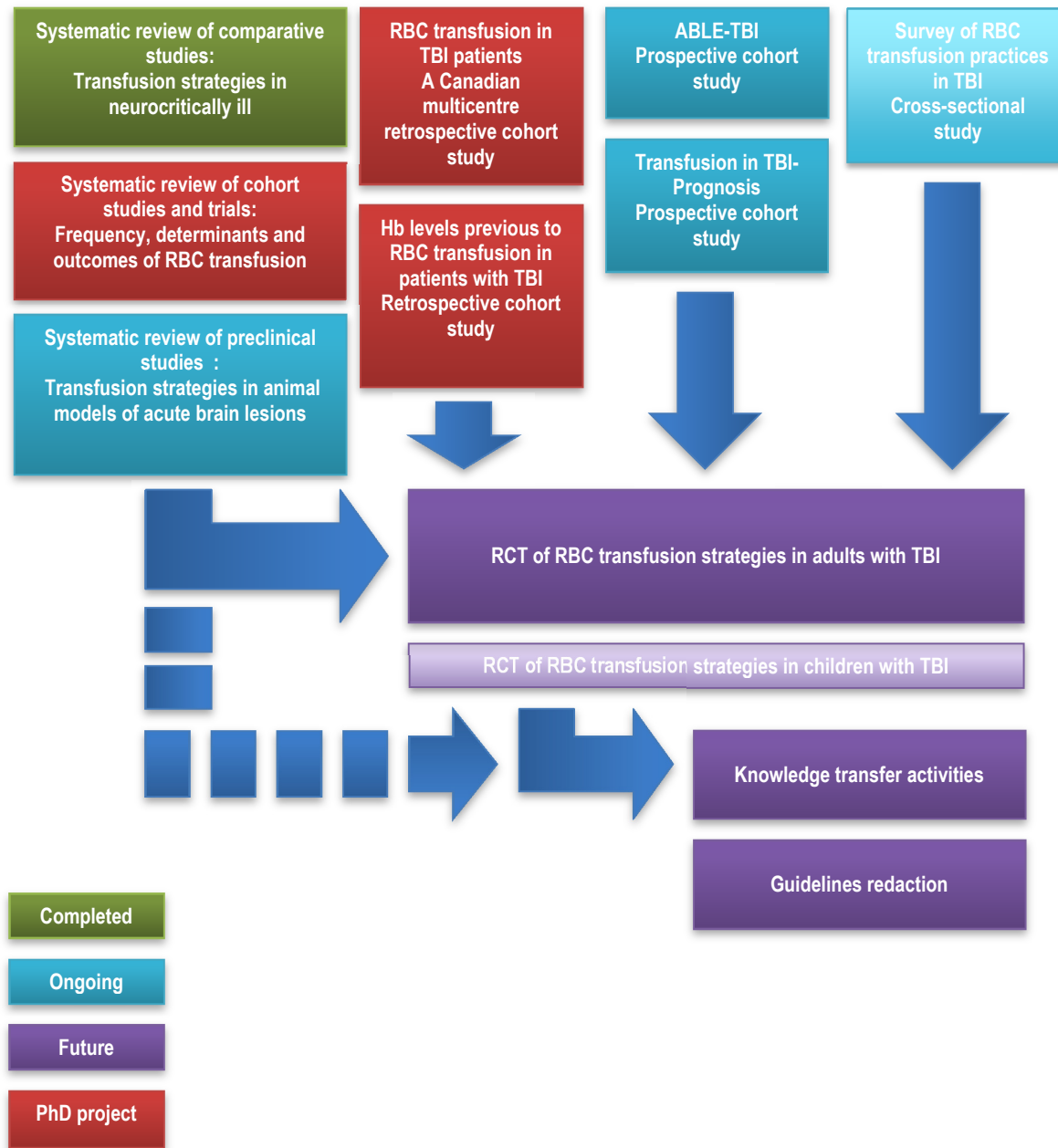
142. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):702-6.
143. SAS Institute Inc. Example 64.7 Time-Dependent Repeated Measurements of a Covariate. 2015 [cited 2015]; Available from: http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug_phreg_sect038.htm.
144. Powell TM, Bagnell ME. Your “Survival” Guide to Using Time-Dependent Covariates. *SAS Global Forum 2012 - Pharma and Health Care Providers.* 2012.
145. Rosenbaum PR. The Place of Death in the Quality of Life. *Statistical Science.* 2006;21(3):313-6.
146. Halpern SD, editor. *ICU length of stay: A new approach to a challenging outcome.* Canadian Critical Care Forum; 2012; Toronto.
147. Brock GN, Barnes C, Ramirez JA, Myers J. How to handle mortality when investigating length of hospital stay and time to clinical stability. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:144.
148. Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF, Nathens A, Bourgeois G, Lapointe J, et al. Hospital Length of Stay After Admission for Traumatic Injury in Canada: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg.* 2014;260(1):179-87.
149. Vincent JL. Indications for blood transfusions: too complex to base on a single number? *Ann Intern Med.* 2012;157(1):71-2.
150. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med.* 2015:[Epub ahead of print].
151. LeRoux P. Haemoglobin management in acute brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):83-91.
152. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care.* 2011;1:43.
153. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JA, Murphy GJ. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(12):e543-53.
154. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, Hare GM, Friedrich JO. Transfusion triggers for guiding RBC transfusion for cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2611-24.
155. Stocchetti N, Le Roux P, Vespa P, Oddo M, Citerio G, Andrews PJ, et al. Clinical review: neuromonitoring - an update. *Crit Care.* 2013;17(1):201.
156. Barie PS. Phlebotomy in the intensive care unit: strategies for blood conservation. *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2:S34-6.

157. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur les critères de triage préhospitalier en traumatologie. Rapport rédigé par André Lavoie en collaboration avec Gilles Bourgeois et Jean Lapointe. ETMIS 2013. p. 1-46.
158. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Field Triage of Injured Patients - Recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011. MMWR 2012. p. 23.
159. Kuimi BL, Moore L, Cisse B, Gagne M, Lavoie A, Bourgeois G, et al. Access to a Canadian provincial integrated trauma system: a population-based cohort study. *Injury*. 2015;46(4):595-601.
160. Karkhaneh M, Hagel BE, Couperthwaite A, Saunders LD, Voaklander DC, Rowe BH. Emergency department coding of bicycle and pedestrian injuries during the transition from ICD-9 to ICD-10. *Inj Prev*. 2012;18(2):88-93.
161. Frolova N, Bakal JA, McAlister FA, Rowe BH, Quan H, Kaul P, et al. Assessing the use of international classification of diseases-10th revision codes from the emergency department for the identification of acute heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(5):386-91.
162. Altoijry A, Al-Omran M, Lindsay TF, Johnston KW, Melo M, Mamdani M. Validity of vascular trauma codes at major trauma centres. *Can J Surg*. 2013;56(6):405-8.
163. Cunningham CT, Cai P, Topps D, Svenson LW, Jette N, Quan H. Mining rich health data from Canadian physician claims: features and face validity. *BMC Res Notes*. 2014;7:682.
164. Association for the Advancement of Automotive Medicine. About AIS. Association for the Advancement of Automotive Medicine (AAAM); 2015; Available from: <http://www.aaam.org/about-ais.html>.
165. McQuilten ZK, Schembri N, Polizzotto MN, Akers C, Wills M, Cole-Sinclair MF, et al. Hospital blood bank information systems accurately reflect patient transfusion: results of a validation study. *Transfusion*. 2011;51(5):943-8.
166. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med Care*. 2002;40(8):675-85.
167. Samuel AM, Lukasiewicz AM, Webb ML, Bohl DD, Basques BA, Davis KA, et al. ICD-9 diagnosis codes have poor sensitivity for identification of preexisting comorbidities in traumatic fracture patients: A study of the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(4):622-30.
168. Hemmila MR, Jakubus JL, Wahl WL, Arbabi S, Henderson WG, Khuri SF, et al. Detecting the blind spot: complications in the trauma registry and trauma quality improvement. *Surgery*. 2007;142(4):439-48; discussion 48-9.
169. Moore L, Lauzier F, Stelfox HT, Le Sage N, Bourgeois G, Clement J, et al. Complications to evaluate adult trauma care: An expert consensus study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(2):322-9; discussion 9-30.

170. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):100-9.
171. Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin HL, Napolitano L, Levy M, Abraham E, et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma.* 2003;55(2):269-73; discussion 73-4.
172. von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2630-9.
173. Moore L, Hanley JA, Lavoie A, Turgeon A. Evaluating the validity of multiple imputation for missing physiological data in the national trauma data bank. *J Emerg Trauma Shock.* 2009;2(2):73-9.
174. Moore L, Hanley JA, Turgeon AF, Lavoie A, Emond M. A multiple imputation model for imputing missing physiologic data in the national trauma data bank. *J Am Coll Surg.* 2009;209(5):572-9.
175. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson D, Tinmouth A, Capellier G, Tiberghien P, et al. [The ABLE study: A randomized controlled trial on the efficacy of fresh red cell units to improve the outcome of transfused critically ill adults]. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(3):107-11.
176. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(12 Suppl):S69-76.
177. Andelic N, Sigurdardottir S, Schanke AK, Sandvik L, Sveen U, Roe C. Disability, physical health and mental health 1 year after traumatic brain injury. *Disabil Rehabil.* 2010;32(13):1122-31.
178. McIntyre A, Mehta S, Janzen S, Aubut J, Teasell RW. A meta-analysis of functional outcome among older adults with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(2):409-14.
179. Centers for Disease Control and Prevention. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control; Division of Unintentional Injury Prevention; 2014.
180. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):e165; discussion e.
181. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):329-37.
182. Gennarelli TA, Wodzin E. AIS 2005: a contemporary injury scale. *Injury.* 2006;37(12):1083-91.
183. Textor J, Hardt J, Knuppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology.* 2011;22(5):745.

184. D'Alessandro A, Liunbruno G, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell storage: the story so far. *Blood Transfus.* 2010;8(2):82-8.

Annexe 1. Programme de recherche TSiTBI



Annexe 2. Conceptualisation du problème

Les études antérieures menées chez les victimes de traumatismes craniocérébraux modérés ou graves ont identifié la gravité de lésions cérébrales telle que mesurée par l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale* ou GCS), le réflexe pupillaire et l'âge comme étant les principaux prédicteurs de mortalité [180, 181].

Nous avons aussi considéré la gravité de la blessure à la tête mesurée par l'échelle abrégée des traumatismes (*Abbreviated Injury Scale* ou AIS), outil d'évaluation anatomique des traumatismes, en raison de l'absence fréquente d'information relative au GCS dans les bases de données et en raison des associations entre la gravité anatomique de la blessure à la tête et la mortalité. En effet, l'échelle AIS a d'abord été construite afin de standardiser la classification des blessures pour les besoins de la recherche, entre autres du point de vue de la létalité [182].

Par ailleurs, considérant le peu de données disponibles à propos des déterminants des transfusions, un comité d'experts constitué pour ce projet (annexe 3) a identifié des facteurs potentiellement associés aux décisions transfusionnelles et de potentiels facteurs de confusion de la relation entre transfusion de culots globulaires et issues cliniques.

Un graphe orienté acyclique a été développé (figure 1) pour décrire le contexte conceptuel de l'étude de la relation entre hémoglobine, transfusions de culots globulaires et mortalité (ou autres issues cliniques telles que complications). Une interaction entre la concentration d'hémoglobine et la transfusion de culots globulaires a aussi été postulée. De plus, certaines comorbidités ont été identifiées comme potentiellement confondantes de la relation entre transfusion et mortalité ou autres issues cliniques. Ainsi, la présence de troubles cardiaques tels qu'un antécédent de maladies cardiaques ischémiques, de coagulopathies, la présence d'un sepsis à l'arrivée, d'un choc hypovolémique, de saignements ou hémorragies a été identifiée. En effet, tel que spécifié précédemment en introduction, ces conditions sont perçues comme pouvant nécessiter des besoins transfusionnels différents et pourraient moduler les décisions transfusionnelles chez les victimes de traumatismes craniocérébraux.

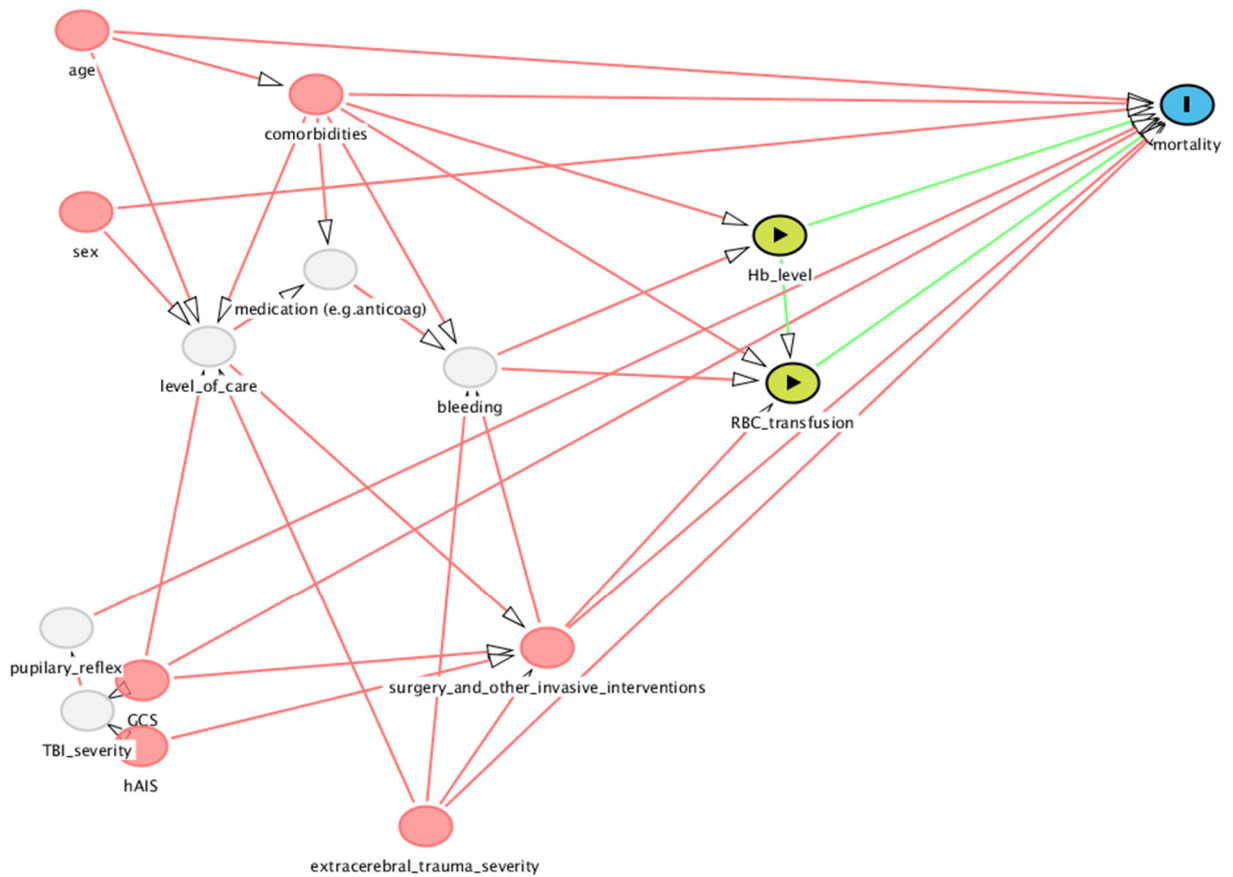


Figure 1. Graphe orienté acyclique de la relation entre hémoglobine, transfusions de culots globulaires et mortalité

Graphique généré à l'aide du logiciel DAGitty (Version 2.2) [183]

Légende: vert : exposition (les triangles indiquent les expositions d'intérêt); bleu : issue (« I » est l'issue d'intérêt); rouge : facteurs de confusion potentielle; gris : variables non mesurées

Le graphe ainsi créé a permis d'identifier comme variables d'ajustement minimal l'âge, le sexe, les comorbidités, le GCS, l' AIS de blessures à la tête, les lésions traumatiques extracérébrales et les interventions invasives (figure 2).

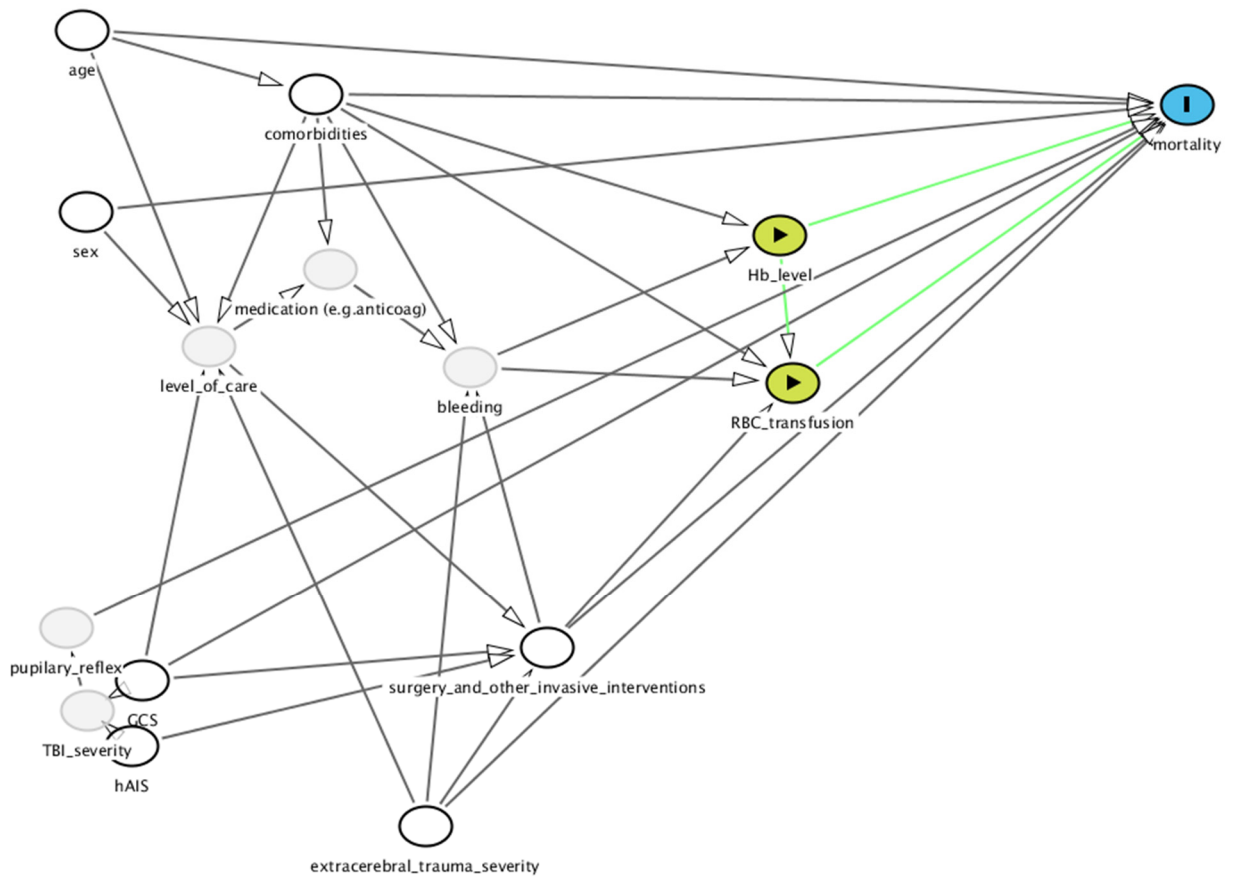


Figure 2. Ajustement minimal du graphe orienté acyclique de la relation entre hémoglobine, transfusions de culots globulaires et mortalité : âge, sexe, comorbidités, GCS, AIS tête, traumatisme extracérébral et sa gravité, chirurgie ou autres interventions invasives

Graphique généré à l'aide du logiciel DAGitty (Version 2.2) [183]

Légende: vert : exposition (les triangles indiquent les expositions d'intérêt); bleu : issue (« I » est l'issue d'intérêt); rouge : facteurs de confusion potentielle; gris : variables non mesurées; blanc : variables d'ajustement du modèle

Malgré que le réflexe pupillaire soit aussi un prédicteur connu de la mortalité chez les victimes de traumatismes craniocérébraux, il nous était impossible de l'inclure considérant qu'il n'est pas systématiquement noté au dossier et qu'il n'est pas recueilli par les bases de données. Ne sachant pas dans quelle mesure ce facteur est associé aux décisions transfusionnelles, nous ne pouvons éliminer la possibilité de confondance résiduelle due à l'absence d'ajustement pour cette variable.

Annexe 3. Équipe de recherche

Membres de l'équipe de recherche

A PhD candidate (AB) supervised by a clinician scientist with epidemiology training (AFT) and co-supervised by an epidemiologist (LM). Dr Turgeon has clinical expertise in neurocritical Care and trauma, and methodological expertise in knowledge synthesis and in large prospective multicenter cohort studies and clinical trials. Both have experience and expertise in conducting multicentre retrospective cohort studies and using national databases and registries. Dr Moore has specific biostatistical expertise in large databases and risk adjustment in trauma. Dr Turgeon is a lead scientist in clinical, evaluative and health services research in neurocritical care and neurotrauma in Canada; Dr Moore is a lead scientist in health services in trauma using large administrative databases in Canada. They will coordinate all aspects of the study, including but not limited to elaboration of the study protocols, screening, database cleaning, data analysis, interpretation of results and report preparation; six critical care physicians (FL, RG, MC, SE, LM, PD, AFT), three scientists in the transfusion field specifically (JL, DAF) and (RZ), who is haematologist by training, will provide clinical expertise. A statistician (Xavier Neveu) with expertise in analysis of national databases will assist throughout the analysis process. Access to the NSNTR data is granted by the medical director of the Trauma Program in Nova Scotia (Dr Robert Green) who also is a collaborator of the TSITBI research program.

Our study team forms a large Canadian collaboration. Links have been established with other methodologists and other scientists with expertise in knowledge synthesis and clinicians specialized in critical care medicine, trauma, hematology, and blood bank management.

Comité d'experts

The project expert committee is constituted of the PhD student and her supervisors, AFT and LM; another clinician scientist with expertise in neurocritical care research, FL; a senior expert in biostatistics, epidemiology, and research on blood products, DAF; two clinician scientists in critical care medicine and transfusion research, JL and RZ. This committee will provide expertise for decisions on variables to include in the models (potential determinants of RBC transfusion and confounders) based on current knowledge and literature in the field of research.

Annexe 4. Revue systématique / Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol

Amélie Boutin^{1,2} MSc, PhD candidate, Michael Chassé^{2,3,4} MD MSc, PhD candidate, Michèle Shemilt² BSc, François Lauzier^{2,3,4} MD MSc, Lynne Moore^{1,2} PhD, Ryan Zarychanski⁵ MD MSc, Jacques Lacroix⁶ MD, Dean A Fergusson⁷ PhD, Philippe Desjardins³ MD, Alexis F Turgeon^{2,3} MD MSc

1 Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

2 Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec Research Center, Population Health and Optimal Health Practices unit, Traumatology – Emergency – Critical Care Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

3 Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, Université Laval, Québec, QC, Canada

4 Department of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

5 Department of Internal Medicine, Sections of Critical Care Medicine, of Haematology and of Medical Oncology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.

6 Department of Pediatrics, Critical Care Medicine, Université de Montréal, QC, Canada.

7 Clinical Epidemiology Unit, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada.

Contact author:

Amélie Boutin

Axe Santé des populations et Pratiques optimales en santé

Traumatologie - Urgence - Soins Intensifs

Centre de Recherche du CHU de Québec (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

1401, 18e rue, local H-040, Québec (Québec), G1J 1Z4

Tél.: (418) 649-0252 poste 4056 Téléc.: (418) 649-5733

Courriel : amelie.boutin.2@ulaval.ca

Abstract

Background: Anemia is a frequent condition in critically ill patients and red blood cell transfusions are frequent. Although transfusions at low hemoglobin levels have been shown to be associated with equivalent or better outcomes than higher hemoglobin thresholds, clinical equipoise persists in patients with traumatic brain injury considering their susceptibility to secondary cerebral insults such as those from hypoxemia.

Objectives: To estimate the frequency of red blood cells transfusion in patients with traumatic brain injury and to evaluate transfusion thresholds, determinants and outcomes associated with transfusion strategies.

Methods: We will conduct a systematic review of cohort studies and randomized controlled trials of patients with traumatic brain injury. We will search Medline, Embase, Biosis and the Cochrane Library for eligible studies. Two independent reviewers will screen all identified references. Studies including adult patients with traumatic brain injury, reporting data on red blood cell transfusions will be eligible. We will collect data on baseline demographics, trauma characteristics, hemoglobin thresholds, blood transfusions and clinical outcomes (mortality, length of stay, complications, etc.). Two independent reviewers will extract data using a standardized form. We will pool cumulative incidences using DerSimonian and Laird random effect models after a Freeman-Tukey transformation to stabilize variances. We will pool risk ratios or mean differences with random effect models and Mantel-Haenszel or inverse variance methods in order to evaluate the association between red blood cell transfusion and potential determinants or outcomes. Sensitivity and subgroup analysis according to timing of red blood cell transfusion, traumatic brain injury severity, year of conduction of the study, risk of bias, notably, are planned.

Expected results: We expect to observe high heterogeneity in the proportion of transfused patients across studies and that the global proportion will be similar to the frequency observed in general medical critically ill population. Our systematic review will allow to better describe and understand current transfusion practices in patients with traumatic brain injury, a clinical population where liberal transfusions are still advocated, in absence of evidence-based data.

Systematic review registration: PROSPERO CRD42014007402

Keywords

red blood cells transfusion; blood products; traumatic brain injuries

Background

Red blood cell transfusions is a core topic in critical care medicine. Transfusion practices in the overall non-bleeding medical and surgical intensive care population have been extensively described[1, 2]. Studies have evaluated hemoglobin thresholds for transfusion in critically ill patients[3-13] and have shown that restrictive transfusion strategies (hemoglobin thresholds between 7 and 9 g/dL) are as safe as liberal strategies (thresholds between 9 and 12 g/dL)[3, 4]. However, specific patient populations, such as neurocritically ill patients, were underrepresented in these studies and results could thus not applied to them. Indeed, given the vulnerability of the brain to secondary hypoxic insults, concerns have been raised regarding the safety and efficacy of restrictive transfusion strategies in presence of traumatic brain injuries [14]. Two recent guidelines in a neurocritically ill patient population (subarachnoid hemorrhage) were published; one recommending to treat anemia but noting that thresholds were to be determined, and the other recommending transfusion in order to reach hemoglobin levels of 80 to 100 g/L[15, 16]. Interestingly, guidelines for the management of patients with traumatic brain injury did not cover the topic[17]. A recent systematic review highlighted the paucity of data regarding the adoption of liberal or restrictive strategies in this specific population[18] and no consensus has been reached on appropriate transfusion thresholds[19]. Considering the high mortality in critically ill patients with traumatic brain injury[20], the potential impact of red blood cells transfusion on clinical outcomes and the uncertainty regarding optimal transfusion strategies in patients with acute neurologic lesions, current transfusion practices must be described in order to inform future clinical trials evaluating transfusion strategies in this population.

Objectives

We first aim to evaluate current practices regarding red blood cell transfusions in critically ill patients with traumatic brain injuries by estimating the frequency of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury. Secondly, we seek to evaluate transfusion thresholds, determinants and outcomes associated with transfusion strategies.

Methods

We propose to conduct a systematic review of cohort studies and randomized control trials reporting transfusions in patients with traumatic brain injury during their acute hospital stay.

Protocol and registration

The protocol of the review is registered in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero) CRD42014007402.

Study design

We will conduct a systematic review in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement[21] and The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[22] methodological recommendations.

Eligibility criteria

Since we are interested in the frequency of red blood cell transfusion and its determinants, our systematic review will include prospective and retrospective cohort studies, and randomized controlled trials. Patients suffering from a traumatic brain lesion (any severity) will be considered. In case of a mixed population, at least 80% of patients included in a specific study have to respect this criterion for the study to be eligible. Since we expect that few studies will report precisely if patients were recruited at hospital admission or intensive care unit admission, we will not restrict inclusion to critically ill patients but rather consider a population-based approach of acute care hospital admissions. Studies and trials will have to report data on red blood cell transfusions frequency. Studies who specifically studied patients with blood disorders and coagulopathies will be excluded. Table 1 and Table 2 present the structured study question and inclusion and exclusion criteria, respectively.

Information sources

We will systematically search Medline, Embase, BIOSIS and The Cochrane Library (from their inception up to a maximum of 9 months before submission for publication) for eligible studies. References of included articles and abstracts of major conferences will be screened to identify

additional potentially eligible studies. Experts in neurocritical care medicine, not members of our team, will also be contacted to identify additional ongoing studies. We will request available transfusion data from investigators of retrieved studies if deemed necessary.

Search Strategy

Our search strategy will be based on keywords related to transfusion and anemia, as well as traumatic brain injury. Clinicians, investigators with expertise in transfusion or in neurocritical care, and information specialists will be consulted to verify the search strategy, identify synonyms and additional search terms. Relevant index terms (Medical Subject Headings and Emtree) will be added to the strategy. The search will be limited to human studies[22]. No language or date of publication restriction will be used. The search strategy will be first designed for Medline and Embase, and will be adapted for other electronic databases afterwards. The current version of our Medline search strategy is presented in **appendix A**. This preliminary strategy has been tested through an iterative process in order to achieve sufficient specificity while maintaining high sensitivity. Results will be imported in EndNote (version X7.0.1, New York City: Thomson Reuters, 2011) and duplicates will be removed. References will then be exported to a Microsoft Excel (version 14.1.0, Redmond, Washington: Microsoft, 2011) spreadsheet in order to complete the selection process.

Study selection

Two independent reviewers will screen all identified references to determine eligibility, first from titles and abstracts, and then based on full text evaluation for studies that could be potentially eligible. In case of disagreement on the inclusion of a study, a third reviewer will be consulted. In case the blood product transfused is not clearly specified, authors will be contacted to ensure that reported data pertains to red blood cell transfusion.

A translation of non-English or non-French articles will be obtained. Agreement on study selection will be evaluated with a kappa coefficient. Considering the high sensitivity of the search strategy, we expect the kappa will indicate moderate agreement. In case the agreement is too low, indicating an evasive interpretation of eligibility criteria, a third reviewer will review records' titles and abstracts.

Data collection process

A preliminary version of the abstraction form will be pilot-tested and customized by two reviewers using four publications. Two independent reviewers will abstract data using the standardized form. In case of discrepancy, consensus will be reached with the involvement of a third reviewer. Authors will be contacted if relevant data is missing or clarification is needed.

Data items

Data pertaining to study characteristics (design, date of completion, funding sources, etc.), patients' baseline characteristics (age, gender, type of neurological disease, severity of the lesion on admission, etc.), clinical management (surgical, medical), hemoglobin levels, blood products (type of products received, timing, quantity, repetition, thresholds, etc.), co-interventions (type, timing), clinical outcomes (mortality and withdrawal of life-sustaining therapies and their timing, length of hospital and intensive care unit stay, neurological outcome [any scale; e.g., GOS], complications, etc.) (**appendix B**) will be extracted from published reports.

Risk of bias in individual studies

Risk of bias of included RCTs will be assessed using The Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias[22]. Risk of bias in cohort studies will be assessed using a pilot version of a new tool for the assessment of the risk of bias in non-randomized studies, currently under development by Cochrane's Non-Randomized Studies Methods Group.

Summary measures

We will report the cumulative incidence of transfusion in the course of hospital stay (primary outcome). Risk ratios of the association between red blood cell transfusions and potential determinants (categorical variables such as sex) or any relevant clinical outcomes (mortality, unfavorable neurological outcome, complications [any or specific complications, or categories of complications [23]]) will be reported. Mean differences of potential determinants or outcomes (continuous or ordinal variables such as age, hemoglobin levels, severity of the traumatic brain injury, length of stay, etc.) according to transfusion status will be reported. We will compute mean transfusion thresholds as well as mean differences in number of units transfused according to outcomes when available. A two-sided 5% type I error will be considered for all analyses.

Synthesis of results

If appropriate, results from cohort studies will be pooled with results from randomized controlled trials that did not randomize patients to specific transfusion strategies. Results from randomized controlled trials allocating patients to different transfusion strategies will be pooled separately, if deemed appropriate.

Variances of cumulative incidences of transfusion from all studies will be stabilized using a Freeman-Tukey transformation[24] and proportions will be pooled with DerSimonian and Laird random effects approach[25] using R statistical software (version 2.15.1, Vienna, Austria: R Core Team, R Foundation for Statistical Computing June 2012). Means and mean differences will be pooled with inverse variance method with random effects. Risk ratio analyses will be conducted with Review Manager (RevMan) (version 5.1, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) using Mantel-Haenszel random-effect models. Pooled effect sizes and their 95% confidence limits will be reported.

Statistical heterogeneity will be measured using the Cochran's Q test and I^2 statistics [26], the latter being interpreted as low from 0 to 40%, moderate from 30 to 60%, substantial from 50 to 90% and considerable from 75 to 100%[22].

Risk of bias

We will evaluate the risk of publication bias by visual exploration of funnel plots. We will also evaluate the risk of selective reporting of outcomes within studies by searching for previously published protocols on registration website (www.controlled-trials.com and clinicaltrials.gov).

The ability of a study to answer the review question will be evaluated in terms of applicability. Applicability concerns relate to deviation of a study from the ideal study designed to answer our research question (in relation to our primary outcome). For instance, a study recruiting patients with any severity of traumatic brain injury at hospital admission, therefore including patients with mild traumatic brain injury that might not be admitted to an intensive care unit, will be considered as having high applicability concerns.

Additional analyses

Sensitivity analyses

To assess the strength of observed associations, *a priori* sensitivity analyses are planned to explore potential heterogeneity according to the following factors: severity of the brain injury (moderate or severe traumatic brain injury; severe only, defined as GCS < 9 or according), type of blood product given as a co-intervention (platelets, plasma, whole blood, etc.), risk of bias (low risk of bias), low applicability concerns, design of studies (cohort vs. randomized controlled trials), presence of comorbidities (by categories of comorbidities[27] if data available) and year of publication (after 1999, year of the TRICC trial publication[5]). A sensitivity analysis will also be conducted taking into account if outcomes were reported as primary or secondary outcomes.

Subgroup analyses

Subgroup analyses to assess clinical heterogeneity are also planned to evaluate timing of intervention (emergency, intensive care unit, overall hospital stay or other timing), time spent in the intensive care unit or hospital, amount of blood transfused, surgery or specific pharmacological interventions, volume replacement, active bleeding and CRASH and IMPACT scores.

Meta-regression

If the number of eligible studies is sufficient (at least 10 studies by covariate), we also plan on conducting a meta-regression analysis, first modeling mean values of multiple determinants at study level with the reception of a transfusion, and secondly transfusion and factors associated with mortality in traumatic brain injury (e.g. age and Glasgow Coma Scale) with mortality.

GRADE of evidences

We will use the GRADE methodology to evaluate the quality of evidences (www.gradeworkinggroup.org) of our findings.[28]

Discussion

Expected benefits

This project will allow the knowledge synthesis regarding transfusion practices in patients with traumatic brain injury. Considering the paucity of data and the equipoise on the optimal transfusion strategy in this population, it is of major importance to assess current practices. Therefore, this project, in addition to our previous systematic review of comparative studies, will systematically group original research data on the topic of red blood cell transfusions in traumatic brain injury.

Inform future studies

Considering the observed lack of evidence from comparative studies, and the risk of bias associated with observational studies, we expect results to be heterogeneous. Our results will provide information to inform the design of further studies in traumatic brain injury and red blood cells transfusion. Ultimately, we will obtain critical data regarding transfusion practices in patients with traumatic brain injury that will allow us to better design a high quality non-inferiority trial. For example, information on the frequency of transfusion among patients with traumatic brain injury will facilitate the calculation of sample size estimates and recruitment rates. The knowledge of the usual hemoglobin thresholds observed in patients with traumatic brain injury and those associated with better outcomes will help setting acceptable, plausible and realistic comparative thresholds in a future trial.

Limitations

Despite the use of rigorous methodology, we do expect high statistical and clinical heterogeneity in our analyses and few studies of low risk of bias. The strength of our conclusions may thus be limited by those factors. We may uncover only a limited number of comparative studies of transfusion strategies that included a small number of patients. This may potentially limit the planned sensitivity and subgroup analyses. In addition, we will conduct analysis of potential determinants and outcomes associated with transfusion through univariate analysis. In cohort studies, univariate analyses of associations are prone to confusion bias. If sufficient data are available, we will construct a meta-regression, which will help to, at least partially, control for potential confusion.

Little is known on optimal red blood cell transfusion strategies in patients with traumatic brain injury. In order to design studies to improve clinical practices, evidence-based information has to be gathered. We propose to conduct a systematic review that will synthesize the current knowledge from published clinical studies in the field. Our results will be used to optimize future prospective studies on this topic in order to conduct high-quality and rigorous studies with the aim of increasing the quality of care received by patients with traumatic brain injury.

Funding

This study is funded by personal funds. Ms. Boutin is recipient of a Doctoral Research Award (Doctoral Award - Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarships) from the *Canadian Institutes for Health Research* (CIHR). Drs Turgeon and Lauzier are recipients of a research career award from the *Fonds de Recherche Québec - Santé* (FRQ-S) and are supported by the Traumatology Research Consortium of the FRQ-S. Drs Moore and Fergusson are recipients of New Investigator Awards from the CIHR. Dr Zarychanski is a recipient of an RCT mentorship award from the CIHR.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

AB made substantial contributions to conception and design of the review and drafted the manuscript, has given final approval of the version to be published; and agree to be accountable for all aspects of the work. AFT, MC, MS, FL, LM, RZ, JL, DAF and PD contributed to the discussion over the conception and design of the review; revised the manuscript critically for important intellectual content; have given final approval of the version to be published; and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgment

We would like to thank Marie-Joëlle Poitras-Pariseau, information specialist at Université Laval, for her help in the development of the search strategy.

References

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
2. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
3. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
4. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
6. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
7. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817-24.
8. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1191-8.
9. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest*. 2007;131(5):1308-14.
10. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004;32(3):666-74.
11. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, Kollef MH. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest*. 2005;127(5):1722-8.
12. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2302-8; quiz 9.
13. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, Raut M, Vekeman F, Duh MS, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care*. 2007;11(3):R63.

14. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13(3):R89.
15. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40.
16. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
17. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):i-S106.
18. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16(2):R54.
19. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
20. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ*. 2011;183(14):1581-8.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
22. Higgins JPT, (editors) GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
23. Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF, Nathens AB, Le Sage N, Emond M, et al. Rates, patterns, and determinants of unplanned readmission after traumatic injury: a multicenter cohort study. *Ann Surg*. 2014;259(2):374-80.
24. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;296(6):679-90.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.

Table 1. Structured question

Population	Adult patients with traumatic brain injury
Intervention	Red blood cell transfusion
Comparator	No transfusion
Primary outcome	Frequency of red blood cell transfusion
Secondary outcomes	<ul style="list-style-type: none">• transfusion thresholds• number of red blood cell units transfused• determinants of red blood cell transfusion• mortality• frequency of withdrawal of life-sustaining therapy• frequency of unfavourable neurological outcome• ICU and hospital length of stay• all other reported clinical outcomes
Study design	Cohort studies (both prospective and retrospective) and randomized controlled trials

Table 2. Study eligibility criteria

Inclusion criteria

- Prospective study, retrospective cohort study or randomized controlled trials
 - Acute setting
 - At least 80% of patients suffering from an **acute TRAUMATIC brain lesions**
 - At least 80% of adults patients (≥ 18 years old)
 - Data on red blood cell transfusion reported
-

Exclusion criteria

- Sample of patients with congenital hereditary blood disorders (ex: sickle cell disease, β -thalassemia)
 - Sample of patients with coagulation disorders (ex: haemophilia, thrombotic thrombocytopenic purpura, Von Willebrand disease)
-

Appendix A. Search strategy for MEDLINE/PubMed

1.
neurocritic*[TIAB] OR
neurointensive[TIAB] OR
neurotrauma*[TIAB] OR
((brain[TIAB] OR
brainstem*[TIAB] OR
head[TIAB] OR
craniocerebral*[TIAB] OR
intracrani*[TIAB] OR
intra-crani*[TIAB] OR
intercrani*[TIAB] OR
inter-crani*[TIAB] OR
cerebr*[TIAB] OR
intracerebral[TIAB] OR
cerebel*[TIAB] OR
forebrain*[TIAB] OR
neurologic*[TIAB] OR
subarachnoid*[TIAB] OR
subdural[TIAB] OR
epidural[TIAB] OR
extradural[TIAB] OR
parenchymal[TIAB] OR
intraparenchymal[TIAB] OR
subcortical[TIAB]) AND
(injury[TIAB] OR
injuries[TIAB] OR
injured[TIAB] OR
trauma[TIAB] OR
traumas[TIAB] OR
traumatic*[TIAB] OR
traumato*[TIAB] OR
damag*[TIAB] OR
contusion*[TIAB] OR
lesion*[TIAB])) OR
TBI[TIAB] OR
skull fracture[TIAB] OR
skull fractures[TIAB] OR
traumatic encephalopath*[TIAB] OR
"diffuse axonal injury"[TIAB] OR
"diffuse axonal injuries"[TIAB] OR
DAI[TIAB] OR
"diffuse axonal damage"[TIAB] OR
"diffuse axonal damages"[TIAB] OR
"Craniocerebral Trauma"[MeSH:NoExp] OR
"Brain Injuries"[MeSH:NoExp] OR
"Diffuse Axonal Injury"[MeSH:NoExp] OR
"Coma, Post-Head Injury"[MeSH:NoExp] OR
"Head Injuries, Closed"[MeSH:NoExp] OR
"Brain Hemorrhage, Traumatic"[MeSH] OR

"Skull Fractures"[Mesh] OR
"Cerebrovascular Trauma" [MeSH]

2.

anemia[TIAB] OR
anaemia[TIAB] OR
anemic[TIAB] OR
anaemic[TIAB] OR
transfusion*[TIAB] OR
rbc therapy [TIAB] OR
rbc therapies [TIAB] OR
rbc management [TIAB] OR
rbc level* [TIAB] OR
rbc target* [TIAB] OR
rbc concentrate*[TIAB] OR
red cell therapy [TIAB] OR
red cell therapies [TIAB] OR
red cell management [TIAB] OR
red cell level*[TIAB] OR
red cell concentrate*[TIAB] OR
red cells therapy [TIAB] OR
red cells therapies [TIAB] OR
red cells management [TIAB] OR
red cells level*[TIAB] OR
red cells concentrate*[TIAB] OR
red blood cell therapy[TIAB] OR
red blood cell therapies[TIAB] OR
red blood cell management[TIAB] OR
red blood cell level*[TIAB] OR
red blood cell concentrate*[TIAB] OR
red blood cells therapy[TIAB] OR
red blood cells therapies[TIAB] OR
red blood cells management[TIAB] OR
red blood cells level*[TIAB] OR
red blood cell concentrate*[TIAB] OR
blood therapy[TIAB] OR
blood therapies[TIAB] OR
blood management[TIAB] OR
erythrocyte therapy[TIAB] OR
erythrocyte therapies[TIAB] OR
erythrocyte management[TIAB] OR
erythrocyte level*[TIAB] OR
erythrocyte concentrate*[TIAB] OR
erythrocytes therapy[TIAB] OR
erythrocytes therapies[TIAB] OR
erythrocytes management[TIAB] OR
erythrocytes level*[TIAB] OR
erythrocytes concentrate*[TIAB] OR
hb trigger*[TIAB] OR
hb threshold*[TIAB] OR
hb management[TIAB] OR

hb level*[TIAB] OR
hb target*[TIAB] OR
haemoglobin trigger*[TIAB] OR
haemoglobin threshold*[TIAB] OR
haemoglobin management[TIAB] OR
haemoglobin level*[TIAB] OR
haemoglobin target*[TIAB] OR
hemoglobin trigger*[TIAB] OR
hemoglobin threshold*[TIAB] OR
hemoglobin management[TIAB] OR
hemoglobin level*[TIAB] OR
hemoglobin target*[TIAB] OR
hct trigger*[TIAB] OR
hct threshold*[TIAB] OR
hct management[TIAB] OR
hct level*[TIAB] OR
hct target*[TIAB] OR
haematocrit trigger*[TIAB] OR
haematocrit threshold*[TIAB] OR
haematocrit management[TIAB] OR
haematocrit level*[TIAB] OR
haematocrit target*[TIAB] OR
hematocrit trigger*[TIAB] OR
hematocrit threshold*[TIAB] OR
hematocrit management[TIAB] OR
hematocrit level*[TIAB] OR
hematocrit target*[TIAB] OR
Blood Transfusion [MeSh]

3.
Animals[MeSH] NOT Humans[MeSH]

4.
#1 AND #2 NOT #3

Appendix B. Outcome variables

Outcomes					NS
	Timing of assessment	Reported effect size, adjusted* (95%CI; p-value)	Transfused (n=)	Not transfused (n=)	
Mortality (n)					
WLST (n)					
GOS (ct)					
GOSe (ct)					
Poor neurological outcome, GOS < 4 (n)					
Poor neurological outcome, GOSe < 5 (n)					
Length of ICU stay					
Length of hospital stay					
Duration of mechanical ventilation					
Other relevant clinical outcome					
Complications / adverse events					
<i>(please specify in the first column : if they can be attributable to RBC transfusion)</i>					
Re-bleeding (n)					
MODS (n) <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>					
SOFA					
Cerebral infarction (n)					
Myocardial infarction (n)					
Vasospasm (n)					
DIC (n)					

<i>Disseminated intravascular coagulation</i>					
DVT (n) <i>Deep venous thrombosis</i>					
Thrombo-embolism (n)					
Volume overload / Pulmonary oedema (n)					
ARDS (n) <i>Acute respiratory distress syndrome</i>					
ALI (n) <i>Acute lung injury</i>					
TRALI (n) <i>Transfusion related acute lung injury</i>					
Infection (n) (non-VAP)					
VAP <i>Ventilator-associated pneumonia</i>					
Other (specify)					

Annexe 5. Cohorte 1/ Liste de variables disponibles (ICIS)

Variable	Database
Independent variables	
Exposure	
Red blood cell Transfusion Indicator	DAD/NTR
Time	
Date of injury	NTR
Time of injury	NTR
Date of arrival at trauma centre	NTR
Time of arrival at trauma centre	NTR
Date of admission	NTR
Time of admission	NTR
SCU Unit Number	DAD/NTR
SCU Admit Date and Time	DAD/NTR
SCU Discharge Date and Time	DAD/NTR
Date of discharge	NTR
Time of discharge	NTR
Baseline characteristics	
Age	NTR
Sex	NTR
Trauma characteristics	
Nature of Injury codes (ICD)	NTR
AIS Code by ISS body region	NTR
Total GCS on arrival at trauma centre	NTR
ICD10 Head Injury flag	DAD/NTR
Primary E-Code Diagnosis: ICD10 Head Injury flag	DAD/NTR
Most responsible Diagnosis: ICD10 Head Injury flag	DAD/NTR
GCS-Eye opening on arrival at trauma centre	NTR
GCS- Verbal response on arrival at trauma centre	NTR
GCS- Motor response on arrival at trauma centre	NTR
Blood Alcohol Concentration	NTR
Temperature on arrival	NTR
Heart rate on arrival	NTR
Systolic blood pressure on arrival at trauma centre	NTR
Unassisted respiratory rate on arrival at trauma centre	NTR
Extracerebral trauma	
Severity Codes (AIS)	NTR
Injury Severity Score (ISS)	NTR
Injury type	NTR

An indication of the patient's most serious injury (MAIS Code by ISS Body Region)	NTR
Injury etiology (E-code)	NTR
Number of Injuries	DAD/NTR
Internal Organ Injuries	DAD/NTR
Crushing Injuries	DAD/NTR
Open Wound Injuries	DAD/NTR
Blood Vessel Injuries	DAD/NTR
Nerves and Spinal Cord Injuries	DAD/NTR
Other and Unspecified Injuries	DAD/NTR
Skull and Facial Bone Fracture Injuries	DAD/NTR
Intracranial Injuries	DAD/NTR
Head Crushing Injuries	DAD/NTR
Multiple Body Fracture Injuries	DAD/NTR
Neck Injuries	DAD/NTR
Thorax Injuries	DAD/NTR
Abdomen Injuries	DAD/NTR
Superficial Injuries	DAD/NTR
Musculoskeletal Injuries	DAD/NTR
Burns and Corrosion Injuries	
Other Multiple Body Injuries	DAD/NTR
Other comorbidities	
Comorbidities	NTR
Secondary diagnoses (ICD-10: comorbidities)	DAD/NTR
Comorbidity level	DAD/NTR
Number of Co Morbidities	DAD/NTR
MCC	DAD/NTR
CMG	DAD/NTR
Management	
Operative procedures	NTR
Medical Surgical Flag	DAD/NTR
Intubation code on arrival at trauma centre	NTR
Paralytic agents in effect on arrival at trauma centre	NTR
Flagged intervention count	DAD/NTR
CCP Procedure Code	DAD/NTR
Blood Transfusion Indicator	DAD/NTR
Platelets Transfusion Indicator	DAD/NTR
Plasma Transfusion Indicator	DAD/NTR
Albumin Transfusion Indicator	DAD/NTR
Other blood products Transfusion Indicator	DAD/NTR
Autologous blood transfusion	DAD/NTR
Other variables	
Health Care Number (Encrypted)	NTR
Health Care Number (Encrypted)	DAD/NTR

Fiscal year	NTR
Province Submitting	NTR
Inter facility transfer	NTR
Post-ED arrival destination	NTR
Clinical outcomes	
Number of days ventilated	NTR
ICU days	NTR
ICU stay	DAD/NTR
Acute Length of Stay	DAD/NTR
ALC Length of Stay Days	DAD/NTR
SDS Hours	DAD/NTR
SCU hours	DAD/NTR
Total SCU Hours	DAD/NTR
SCU Death Code	DAD/NTR
SCU Death Indicator	DAD/NTR
Length of stay (LOS)	NTR
Length of stay	DAD/NTR
Separation status	NTR
Discharge disposition	NTR
Institution to	DAD/NTR
Institution to type	DAD/NTR
Died in OR	DAD/NTR
Complications (up to 10) ICD9-CM	NTR
Number of Complications	DAD/NTR
Unplanned Readmission Flag	DAD/NTR

Annexe 6. Cohorte 2/ Eligibility criteria of the Nova Scotia Trauma Registry

Source: 2013 TRAUMA REGISTRY REPORT ON INJURY IN NOVA SCOTIA – PROVINCIAL REPORT DATA YEAR 2011-12, The Nova Scotia Trauma Program, Nova Scotia Department of Health, EHS – Emergency Health Services

Inclusion criteria:

- Injuries resulting from a transfer of energy (mechanical, chemical or thermal)
- Resulting in an anatomical lesion due to an appropriate mechanism described by the

Inclusion ICD-10-CA External Cause of Injury codes

ICD –10 CA Trauma Registry Inclusions, (Effective April 1, 2001)	
Code Category	Definition
V01 -V09	Pedestrian injured in transport accident
V10-V19	Pedal cyclist injured in transport accident
V20-V29	Motor cycle rider injured in transport accident
V30-V39	Occupant of 3 wheeled MV injured in transport accident
V40-V49	Car occupant injured in transport accident
V50-V59	Occupant of Pick-up truck or van injured in transport accident
V60-V69	Occupant of Heavy transport vehicle injured in transport accident
V70-V79	Bus occupant injured in transport accident
V80-V89	Other land transport accidents (includes ATV)
V90-V94	Water transport accidents
V95-V97	Air and space transport accidents
V98-V99	Other and unspecified transport accidents
W00-W19	Falls
W20-W49	Exposure to inanimate mechanical forces (including noise)
W50-W64	Exposure to animate mechanical forces
W65 – W70, W73, W74	Accidental drowning and submersion (only with anatomical lesion and AIS score >1)
W75, W76, W77,W81, W83, W84	Other accidental threats to breathing except due to inhalation of gastric contents, food, or other objects
W85-W99	Exposure to electrical current, radiation and extreme ambient air temperature & pressure
X00-X09	Exposure to smoke, fire and flames
X10-X19	Contact with heat and hot substances
X30-X39	Exposure to forces of nature (includes heat, cold, volcanoes and floods)
X50	Overexertion and strenuous or repetitive movements
X52	Prolonged stay in weightless environment
X58 – X59	Accidental exposure to other and unspecified factors
X70, X71, X72-X84	Intentional self-harm, excluding poisoning
X86	Assault by corrosive substance
X91, X92	Assault by hanging, strangulation, suffocation, drowning and submersion
X93-Y05	Homicide and injury purposely inflicted by others
Y07-Y09	Other maltreatment syndromes, including physical abuse.
Y20, Y21, Y22-Y34	Event of undetermined intent, excluding poisonings
Y35.0 -.1, Y35.2, Y35.3 - .7	Legal interventions
Y36	Operations of war

- An event among the following:
 - Injury Severity Score $\geq 12^*$ for blunt, burn or drowning/asphyxia trauma
 - Injury Severity Score $\geq 9^*$ for penetrating trauma
 - Trauma Team activation with/without admission to acute care facility
 - Death in the Emergency Department due to appropriate mechanism of injury
 - Death within 24 hours of admission to DTC/TTC due to appropriate mechanism of injury
 - Death at the scene due to appropriate mechanism of injury
 - Predetermined inclusion at another trauma centre, where the individual has been treated and admitted, prior to transfer to a second, or third trauma centre for continuing care of initial injury.

*Effective April 2011, the Injury Severity Score criteria may be met in either AIS'90 or AIS'05 and hangings, drownings and other asphyxia's with an Injury Severity Score ≥ 12 will also be included.

Exclusion criteria:

All injuries which do not meet the above criteria, medical errors (see table 2) and discharges from the Emergency Department.

ICD –10 CA Trauma Registry Exclusions (Effective April 1, 2001)	
Code	Definition
W78-W80	Inhalation of gastric contents; Inhalation & ingestion of food causing obstruction of respiratory tract; Inhalation and ingestion of other objects causing obstruction of respiratory tract
X20-X29	Contact with venomous animals and plants
X40-X49	Accidental poisoning and exposure to noxious substances
X51	Travel & Motion
X53, X54, X57	Lack of food, water, unspecified privation
X60-X69	Intentional self-harm by poisoning
X85, X87-X90	Assault by poisoning
Y06	Neglect and abandonment
Y10-Y19	Poisonings by undetermined intent
Y40-Y84	Complications of medical/surgical care (including adverse effects of medications).
Y85-Y89	Sequelae of external causes of morbidity and mortality
Y90-Y98	Supplementary factors related to causes of morbidity and mortality classified elsewhere

Annexe 7. Liste de comorbidités identifiées et codes CIM-10

Comorbidity	ICD-10 code
Ischémic heart disease	I20-I25
Cerebrovascular disease	I63-I67
Anemia	D50-D64
Coagulopathy	D65-D68
Sepsis	A22.7, A40-A41, B37.6, R57.2, R65.0, R65.1
Bleeding, hemorrhage*	A15.0, A52.05, D50.0, D62, D69.2, D69.3, D69.8, D69.9, D73.5, E07.89, E21.4, E23.6, E27.49, E27.8, E32.8, E51.2, G95.19, G97.31, G97.32, G97.51, G97.52, H05.23, H11.3, H31.30, H31.31, H35.6, H43.1, H47.02, H57.8, H83.8, I31.2, I51.89, I60.0-I61.6, I61.8, I61.9, I62.00-I62.03, I62.1, I62.9, I78.8, I85.01, I85.11, J35.8, J36, J95.01, K06.8, K08.8, K13.79, K14.8, K22.8, K27.4, K62.5, K66.1, K76.89, K86.8, K91.840, K92.2, L60.8, M27.61, M62.89, N28.89, N32.89, N36.8, N42.1, N48.89, N50.1, N64.59, N83.0, N83.1, N83.6, N83.8, N85.3, N85.7, N88.8, N90.89, N92.1-N92.4, N92.6, N93.0, N93.8, N93.9, N94.89, N95.0, N97.0, O08.1, O20.0, O20.8, O20.9, O44.1, O45.9, O46.00-O46.02, O46.09, O46.8, O46.90, O67.0, O67.8, O67.9, O69.4, O69.5, O72.0-O72.2, P10.0-P10.4, P10.8, P10.9, P11.5, P12.1, P12.2, P15.3, P26.0, P26.1, P26.8, P26.9, P51.0, P51.8-P52.1, P52.21, P52.22, P52.3-P52.6, P52.8-P53.9, P54.2-P54.6, P54.8, P54.9, R04.0, R04.1, R04.81, R04.89, R23.3, R31.9, R58, S06.37, S06.38, S06.6, T79.2, T82.837, T82.838, T83.83, T84.83, T85.83, T86.838, T87.89
Hypovolemic shock	R57.1 OR SBP < 90

*with the help of codes identified for specific index terms available at <http://www.icd10data.com/> and <http://icdlist.com/>

Annexe 8. Listes des interventions à risque de saignement

Intervention	Code for type of intervention
Physical and physiological therapeutic interventions	
Immobilization	03
Control of bleeding	13
Decompression	33
Dilation	50
Occlusion	51
Drainage	52
Implantation of internal device	53
Management of internal device	54
Removal of device	55
Removal of foreign body	56
Extraction	57
Destruction	59
Incision NOS	70
Division	71
Release	72
Reduction	73
Fixation	74
Fusion	75
Bypass	76
Bypass with exteriorization	77
Repair, by decreasing size	78
Repair, by increasing size	79
Repair	80
Reattachment	82
Transfer (autotransplantation)	83
Reconstruction/construction	84
Closure fistula	86
Excision partial,	87
Excision, partial with reconstruction	88
Excision, total	89
Excision, total with reconstruction	90
Excision, radical	91
Excision, radical with reconstruction	92
Amputation	93
Other diagnostic interventions	
Biopsy	71

* Determined by the expert committee

Annexe 9. Complications neurologiques et non neurologiques et codes CIM-10

Neurological complications	ICD-10 code
Stroke and transient cerebral ischaemic attacks	G45, I63-I64
Intracranial hemorrhage	I60-I62
Convulsions	G40-G41, R56
Infection	
Abscess	G060, G062
Menigitis	G00, G03
Encephalitis / myelitis	A83- A86, G04-G05
Cerebrospinal fluid leak	G9600-G9602
Hydrocephalus	G91
Cerebral oedema	G936
Encephalopathy	G92, G934, G9380, I674
Non-neurological complications	
Pulmonary	
ARDS	J80
Aspiration pneumonia	J69.0
Acute respiratory failure / distress	J96.0, J96.9
Hospital-acquired pneumonia	J13-J18, J95.8
Pulmonary embolism	I26, T79.0, T79.1
Cardiac	
Cardiac arrest	I46
Postoperative hemorrhagic shock	R57.1, T81.0
Myocardial infarction	I21, I22
Gastrointestinal	
Abdominal compartment syndrome**	(T79.6)
Anastomotic leak	K91.8, K91.9
<i>Clostridium difficile</i> colitis	A04.7
Evisceration / dehiscence	(T81.3)
Hematological	
Coagulopathy	D68.8, D68.9
Infectious	
Central venous catheter-related infection	T82.7
Sepsis / severe sepsis / septic shock	A22.7, A40, A41, B37.6, R57.2, R65.0, R65.1
Wound infection	T81.4, T84.5-T84.7
Genitourinary / renal	
Acute renal failure	N17, N99.0

Musculoskeletal / integument	
Decubitus ulcers	L89
Extremity compartment syndrome	T79.6
Nonunion fracture	M84.0-M84.2
Osteomyelitis	M86
Vascular	
Deep vein thrombosis	I80
Psychiatric	
Delirium	F05
Other	
Death	

Ref : Omar M, Moore L, Tardif PA, et al. Complications following hospital admission for traumatic brain injury: A multicenter retrospective cohort study. Ann Surg. 2015;[Submitted].

Annexe 10. Analyse supplémentaire des données de la cohorte 1

Poids relatifs des transfusions de culots globulaires dans la variation expliquée de la mortalité

Nous avons réalisé un modèle évaluant les poids relatifs, c.-à-d. la quantification de la variabilité expliquée par chacune des variables indépendantes ou groupes de variables indépendantes insérées dans le modèle [141]. La variable dépendante du modèle construit était la mortalité, et les variables indépendantes considérées étaient la variable indicatrice des transfusions de culots globulaires et l'ensemble des variables potentiellement confondantes énumérées précédemment.

Pour fin de présentation, les poids des différentes variables représentant des comorbidités (ex. : sepsis, anémie, etc.) ainsi que les variables désignant des traumatismes extracérébraux ont été regroupés.

Une fois de plus, comme la temporalité des interventions n'est pas notée dans les registres, nous avons d'abord construit des modèles ne contenant que les variables d'information à l'admission. Nous avons par la suite construit un modèle supplémentaire dans lequel un indicateur de la présence d'interventions invasives potentiellement associées à un risque de saignement a été ajouté.

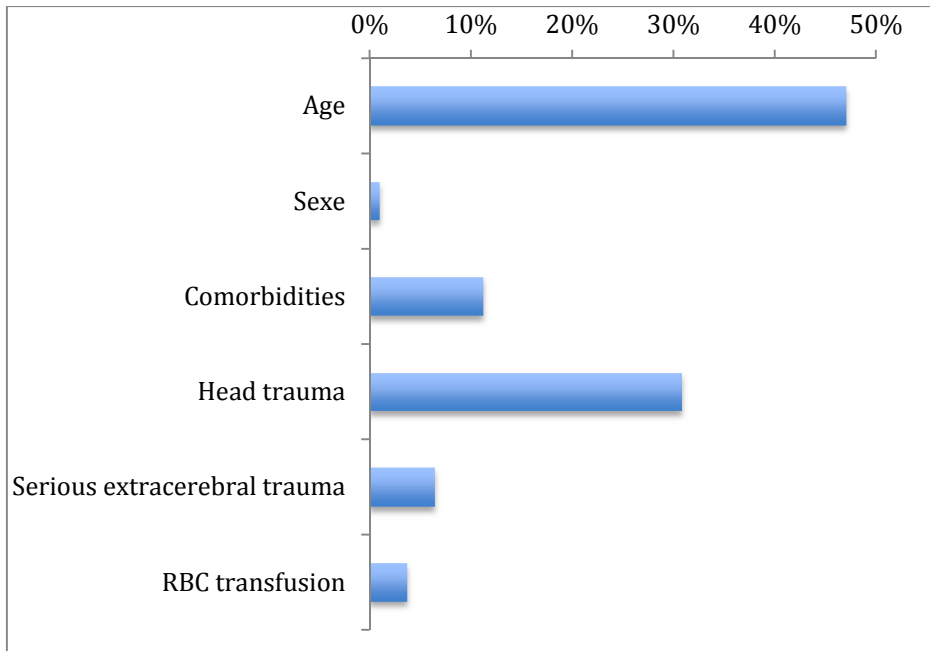


Figure 1. Poids relatifs des transfusions de culots globulaires et de groupe de variables potentiellement confondantes dans l'évaluation de la mortalité

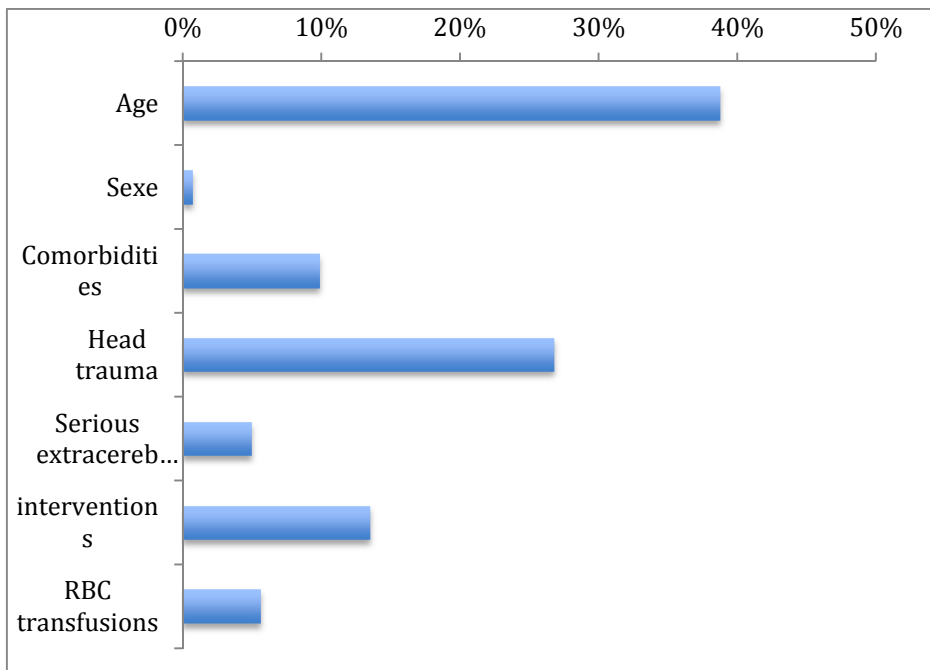


Figure 2. Poids relatifs des transfusions de culots globulaires et de groupe de variables potentiellement confondantes (incluant les interventions invasives ayant un risque accru de saignement) dans l'évaluation de la mortalité

Nous observons ainsi que les transfusions expliquent entre 4 et 6 % de la variation décrite par l'ensemble du modèle. Tel qu'attendu, l'âge et la gravité du traumatisme craniocérébral sont des facteurs expliquant une fraction importante de la variation de mortalité.

Comme les mesures d'association entre transfusions et mortalité observée dans notre cohorte sont très élevées, l'obtention d'une proportion de variation expliquée de 4 à 6 % concorde avec notre mise en garde relative aux biais de confusion résiduels. Quoique l'impact des transfusions ne soit pas négligeable, il est probable que les mesures d'association obtenues dans le cadre de nos travaux surestiment la force de l'association entre transfusions et issues cliniques.

Annexe 11. Analyses supplémentaires des données de la cohorte 2

Rapports de taux instantanés de la mortalité en fonction des transfusions de culots globulaires et des concentrations d'hémoglobine

Les modèles de taux instantanés avec variable dépendante du temps présentés précédemment supposent qu'une exposition aux érythrocytes transfusés à un temps t_i aura encore le même effet au temps t_j . Nous pouvons douter d'une telle relation. Il est probable que l'effet néfaste des érythrocytes transfusés s'estompe avec le temps ou que leur impact repose sur des mécanismes différents au fil du temps suivant l'exposition. Certaines complications spécifiques aux transfusions sont connues pour apparaître rapidement (ex. : syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel) ou plus tardivement (ex. : réaction hémolytique transfusionnelle retardée). Il en va de même pour d'autres types de complications en traumatologie qui pourraient être exacerbées par les transfusions. La relation temporelle de l'effet des transfusions sur la mortalité chez les victimes de traumatismes craniocérébraux étant méconnue, nous avons basé nos modèles d'exposition aux érythrocytes transfusés sur les connaissances actuelles quant à leur demi-vie. Il est connu que la demi-vie habituelle d'un globule rouge est d'environ 120 jours. Toutefois, pendant leur entreposage, certains processus de dégradation apparaissent et une réduction importante de la demi-vie a été observée. Ainsi, un globule rouge transfusé sur quatre sera éliminé dans les 24 h suivant la transfusion [184].

Nous avons construit des modèles considérant une exposition cumulative, mais en tenant compte d'une élimination progressive des globules. Ainsi, le poids d'une exposition à un culot globulaire a été considéré sous la forme $Y_t = Y_0 \cdot (0,75)^t$ où t représente le temps (en jour) écoulé depuis la réception de culots globulaires (Modèle 4). Nous avons aussi de nouveau appliqué une transformation log sur le nombre d'unités administré après calcul du poids de l'exposition (Modèle 5).

Dans certains modèles (b), les concentrations d'hémoglobine ont été traitées différemment de la description précédente. Ainsi, considérant que $t_{\text{transfusion}}$ est le moment de la première transfusion et i et j sont des événements transfusionnels ultérieurs, les concentrations d'hémoglobine considérées

correspondent à la plus basse concentration quotidienne à t_i si $t_i < t_{1ere\ transfusion}$, et à l'Hb prétransfusionnelle à t_i si $t_i \leq t_i$, où i désigne un événement transfusionnel et j l'événement transfusionnel suivant.

À partir des différents modèles créés, nous obtenons toujours des rapports de taux instantanés supérieurs à 1, ainsi que des intervalles de confiance à 95 % ne croisant pas la valeur nulle (Tableau 1). L'ensemble des modèles indique donc une augmentation de la mortalité à la suite de transfusions chez les victimes de traumatismes craniocérébraux.

Tableau 1. Rapports de taux instantanés de la mortalité selon l'exposition aux transfusions de culots globulaires et les concentrations d'hémoglobines, variables considérées comme dépendantes du temps

Effect	HR* (95%CI)
Model 3b: log of cumulative exposure to red blood cell units[§]	
Ln (Unit of red blood cells)	2.22 (1.51 to 3.25)
Hemoglobin level [†]	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.94 (0.99 to 3.81)
≤75 g/L	1.31 (0.54 to 3.19)
Red blood cell unit by hemoglobin level [†] strata	
>95 g/L	2.54 (1.63 to 3.95)
75-95 g/L	1.88 (1.07 to 3.31)
≤75 g/L	1.63 (0.95 to 2.80)
Model 4a: weighted cumulative exposure to red blood cell units	
Weighted units of red blood cells	1.10 (1.06 to 1.13)
Hemoglobin level [†]	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	2.19 (1.12 to 4.28)
≤75 g/L	2.07 (0.99 to 4.32)
Red blood cell unit by hemoglobin level [†] strata	
>95 g/L	1.08 (1.04 to 1.13)
75-95 g/L	1.41 (1.00 to 1.97)
≤75 g/L	1.15 (1.05 to 1.25)

Model 4b: weighted cumulative exposure to red blood cell units	
Weighted units of red blood cells	1.10 (1.06 to 1.14)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	2.47 (1.29 to 4.73)
≤75 g/L	2.58 (1.23 to 5.41)
Red blood cell unit by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	1.08 (1.04 to 1.13)
75-95 g/L	1.32 (1.04 to 1.68)
≤75 g/L	1.14 (1.04 to 1.25)
Model 5a: In weighted cumulative exposure to red blood cell units§	
Ln (weighted units of red blood cells)	2.11 (1.53 to 2.90)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	1.96 (1.00 to 3.83)
≤75 g/L	1.17 (0.50 to 2.75)
Ln weighted cumulative red blood cell unit by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	2.52 (1.68 to 3.79)
75-95 g/L	1.82 (0.92 to 3.63)
≤75 g/L	1.60 (1.05 to 2.44)
Model 5b: In weighted cumulative exposure to red blood cell units§	
Ln (weighted units of red blood cells)	1.99 (1.45 to 2.73)
Hemoglobin level†	
>95 g/L	1.00
75-95 g/L	2.06 (1.07 to 3.96)
≤75 g/L	1.52 (0.66 to 3.52)
Ln weighted cumulative red blood cell unit by hemoglobin level† strata	
>95 g/L	2.17 (1.40 to 3.36)
75-95 g/L	2.03 (1.21 to 3.42)
≤75 g/L	1.66 (1.06 to 2.60)

* adjusted for age, sex, presence of at least one comorbidity, head AIS, GCS, serious extracerebral trauma, invasive interventions

† lowest Hb or pre-transfusion Hb

§ HR for an increase of 1 in natural logarithm of daily units

Notons que quelle que soit la façon de traiter les concentrations d'hémoglobine, les mesures d'effets demeurent relativement similaires (Tableau 1, versions a et b des modèles présentés). Aussi, les mesures d'effet obtenues pour les différents modèles considérant une transformation log de l'exposition aux culots globulaires sont relativement semblables, qu'il y ait considération ou non d'un estompement de l'exposition au fil du temps. Quoique toujours non significative, la tendance de l'effet

des transfusions à travers les strates de concentration d'hémoglobine dans les modèles 3b, 5a et 5b est similaire à celle précédemment présentée au chapitre 5. La transformation log est la décision méthodologique ayant le plus d'impact sur les mesures d'effet. Comme une augmentation d'une unité dans le log correspond à un plus grand nombre dans l'échelle originale, il n'est pas étonnant d'observer des rapports plus élevés dans les modèles 5a et 5b par rapport à ceux de 4a et 4b. L'effet demeure significatif. Les modèles considérant l'exposition cumulative aux culots globulaires dans l'échelle originale (4) donnent des mesures d'effet plus semblables à travers les strates de concentration d'hémoglobine. Comme la distribution du nombre de culots reçu est asymétrique à droite, une ou des expositions à un nombre de culots globulaires excessif pourraient avoir un impact important à l'échelle originale.

Bien sûr, les transformations et les distributions des poids reposent sur des postulats et hypothèses quant à l'exposition qui disposent d'une maigre littérature. Ces analyses ont été réalisées à titre exploratoire et permettent surtout d'estimer l'impact de différents types de modélisation sur les résultats obtenus par différents modèles. L'ensemble des modèles soutient une augmentation de la mortalité suivant l'exposition aux érythrocytes transfusés après ajustement pour différents facteurs potentiellement confondants, dont les taux d'hémoglobine.