

Recommandations pour la Pratique Professionnelle



Indications de transfusion de plasmas lyophilisés (PLYO) Chez un patient en choc hémorragique Ou a risque de transfusion massive en milieu civil (adulte, enfant et nouveau-né)

INDICATIONS FOR TRANSFUSION OF LYOPHILIZED PLASMAS (PLYO) IN A PATIENT IN HEMORRHAGIC SHOCK OR IS AT RISK OF MASSIVE TRANSFUSION IN A CIVILIAN ENVIRONMENT (adult, child and newborn)

2020

RPP de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

en association avec : SFMU, ADARPEF, CARO, CNCRH, CTSA, EFS, GFRUP, GIHP, SSA

Société française de médecine d'urgences, l'association des anesthésistes réanimateurs pédiatriques francophones, le club d'anesthésie réanimation en obstétrique, la conférence nationale des coordonnateurs régionaux de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, le centre de transfusion sanguine des armées, l'établissement français du sang,

Le Groupe Francophone de réanimation et d'urgences pédiatrique, Le Groupe d'Intérêt en Hémostasie Périopératoire, Samu Urgences de France, le service de santé des armées.

Texte validé par le Comité des Référentiels Cliniques (16/06/2020) et le Conseil d'Administration de la SFAR (23/06/2020).

Auteurs : Garrigue-Huet D¹, Ausset S², Bliem C³, Bouthors AS⁴, Bouzat P⁵, Carlier M⁶, Depil-Duval A⁷, Duracher C⁸, François A³, Garrabe E⁹, Godier A¹⁰, Grivaux Chataigner P⁶, Lefort H¹¹, Martinaud C⁹, Mendel I¹², Milesi C¹³, Pasquier P¹⁴, Pottecher J¹⁵, Prunet B¹⁶, Soulat L¹⁷, Susen S¹², Quintard H.¹⁸

¹ Pôle d'Anesthésie Réanimation, Pôle de l'Urgence, CHU Lille, F-59000, Lille, France

² Écoles militaires de santé des Armées, Lyon-Bron, France

³ Etablissement Français du Sang, Ile de France, France

⁴ Pôle d'Anesthésie Réanimation, maternité Jeanne de Flandre, CHRU Lille, F-59000, France

⁵ Université Grenoble Alpes, Pole Anesthésie Réanimation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁶ Coordonnateurs régionaux de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, Agence régionale de Santé, Pays de Loire, France

⁷ Pôle des Urgences, CHU Lariboisière, Paris, France

⁸ Pôle d'Anesthésie Réanimation pédiatrique et obstétricale, Hôpital Necker-Enfants Malades

⁹ Centre de Transfusion Sanguine des Armées, Hôpital Militaire Clamart, France

¹⁰ Pôle d'Anesthésie Réanimation, HEGP-AP-HP, Paris, France

¹¹ Structure des Urgences, hôpital d'instruction des armées Legouest, Metz, France

¹² Département d'hématologie et de transfusion, Pôle de biologie Pathologie CHU Lille, F-59000, Lille, France

¹³ Pôle d'Anesthésie Réanimation Pédiatrique, CHRU Montpellier, France

¹⁴ Département Anesthésie-Réanimation, Hôpital d'instruction des armées Percy, Clamart, France

¹⁵ Pôle d'Anesthésie-Réanimation & Médecine Péri-Opératoire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

¹⁶ Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris, Service de Santé des Armées, France

¹⁷ SAMU SMUR Urgences Adultes, CHU Rennes, France

¹⁸ Soins intensifs, Hôpitaux Universitaires de Geneve (Suisse)

Auteur pour correspondance

Delphine Garrigue-Huet, Pôle de l'Urgence, Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU Lille, 59000 Lille, delphine.garrigue@chru-lille.fr

Coordonnateur d'experts

D. Garrigue-Huet

Représentant du Comité des Référentiels Cliniques (CRC)

H. Quintard

Experts :

ADARPEF : Caroline Duracher

CARO : Anne Sophie Bouthors
CNCRH : Monique Carlier, Pascale Grivaux Chataigner
EFS : Cathy Bliem, Anne François
GFRUP : Christophe Milesi
GIHP : Anne Godier, Sophie Susen, Isabelle Mendel
Samu Urgences de France : Louis Soulat
SFAR : Bertrand Prunet, Pierre Bouzat, Julien Pottecher, Hervé Quintard
SFMU : Hugues Lefort, Arnaud Depil-Duval
SSA : Pierre Pasquier, Sylvain Ausset, Eliane Garrabe (CTSA), Christophe Martinaud (CTSA)
DGS : Elodie Pouchol, Jean Marc Philippe, Muriel Cohen

Groupes de Lecture :

Comité des Référentiels clinique de la SFAR : Lionel Velly (Président), Marc Garnier (Secrétaire), Alice Blet, Audrey De Jong, Denis Frasca, Hélène Charbonneau, Philippe Cuvillon, Marc-Olivier Fisher, Etienne Gayat, Catherine Huraux, Hervé Quintard, Emmanuel Weiss.

Conseil d'Administration de la SFAR : Hervé Bouaziz (Président), Laurent Delaunay, Pierre Albaladejo, Jean-Michel Constantin, Marie Laure Cittanova Pansard, Marc Léone, Karine Nouette-Gaulain, Hélène Beloeil, Valérie Billard, Julien Cabaton, Xavier Capdevila, Marie-Paule Chariot, Isabelle Constant; Alain Delbos, Claude Ecoffey, Delphine Garrigue, Marc Gentili, Frédéric Lacroix, Olivier Langeron, Sigismond Lasocki, Frédéric Le Saché, Luc Mercadal, Frédéric Mercier, Paul Zetlaoui.

Glossaire ;

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CGR : Concentré de Globule Rouge

COA : Coagulopathie Obstétricale Aiguë

CTSA : Centre de Transfusion des Armées

GRADE: Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

HPP : Hémorragie du Péripartum

DCR: Damage control resuscitation

DOD: Department of Defense

EFS : Etablissement Français du Sang

FDA : Food Drug Administration

PFC: Plasma Frais Congelé

PICO : Patient, Intervention, Comparaison, Outcome

PLYO : Plasma Lyophilisé

PSL : Produit Sanguin Labile

RFE : Recommandation Formalisée d'Experts

RPP : Recommandation des pratiques professionnelles

SSA : Service de Santé des Armées

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury

-

Résumé

Objectif. Elaborer un référentiel français multidisciplinaire qui aborde l'utilisation et la gestion logistique des plasmas lyophilisés dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive.

Conception. Un comité de consensus de vingt-deux experts a été constitué. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, celui-ci n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical). Le comité de consensus devait respecter et suivre la méthode Grade® (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations. Les inconvénients potentiels de faire des recommandations fortes en présence de données factuelles de mauvaise qualité ou insuffisantes ont été soulignés.

Méthodes. Le comité a étudié six questions relatives à l'utilisation des PLYO : Question 1 : Pour une hémorragie sans urgence vitale la transfusion de PLYO en lieu et place de PFC permet-elle une diminution de la morbi-mortalité ? Question 2 : Pour un patient en choc hémorragique ou à risque de choc hémorragique, une transfusion de PLYO au cours des transports médicalisés primaires ou secondaires, par rapport à une stratégie n'en intégrant pas, permet-elle une diminution de la morbi-mortalité et une épargne transfusionnelle ou un avantage logistique ? Dans l'affirmative, sur quels critères diagnostiques (cliniques et paracliniques) est-elle indiquée ? Question 3 : Pour un patient en choc hémorragique ou à risque de choc hémorragique, une transfusion intra-hospitalière de PLYO, par rapport à une stratégie n'en intégrant pas, permet-elle une diminution de la morbi-mortalité et une épargne transfusionnelle ou avantage logistique ? Question 4 : Lors d'une hémorragie du péripartum, la transfusion de PLYO au lieu de PFC permet-elle une diminution de la morbi-mortalité maternelle et une épargne transfusionnelle ? Dans l'affirmative, sur quels critères diagnostiques et selon quelles stratégies transfusionnelle et hémostatique globales ? Question 5 : Pour le patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive, quels sont les examens biologiques à prescrire (groupe, RAE ...) et les règles transfusionnelles à respecter pour l'administration de PLYO (information patient, identité-vigilance, traçabilité ...) par rapport à la transfusion de PFC afin d'assurer l'hémovigilance ? Question 6 : Par rapport aux autres PSL, quel est le circuit à appliquer au PLYO (commande, stockage, gestion des péremptions) pour optimiser son rendement médico-économique ? Chaque question a été formulée selon un format PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) puis les profils de preuve ont été produits. L'analyse de la littérature et les recommandations ont été formulées selon la méthodologie GRADE®.

Résultats. Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE® ont abouti à l'élaboration de huit recommandations d'experts. Après un tour de cotation, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

Conclusion. Un accord fort existait parmi les experts sur des recommandations importantes, transdisciplinaires, dont la finalité est de positionner les PLYO dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive.

Mots Clefs. Transfusion ; Urgence ; Traumatisé grave ; Transfusion ; Coagulation

ABSTRACT

Objective. To develop a multidisciplinary French reference system that addresses the use of lyophilized plasma in the management of patients in hemorrhagic shock or at risk of massive transfusion.

Design. A consensus committee of 22 experts was set up. A policy of declaration and follow-up of conflicts of interest was applied and respected throughout the process of realisation of the reference frame. Similarly, the standard did not benefit from any funding from a company marketing a health product (drug or medical device). The consensus committee had to respect and follow the Grade® method (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) to assess the quality of the evidence on which the recommendations were based. The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of poor or insufficient evidence were highlighted. Few recommendations were unranked.

Methods. The committee considered six questions related to the use of PLYOs: Question 1: For non-life-threatening hemorrhage, does transfusion of PLYOs instead of FFP result in decreased morbidity and mortality? Question 2: For a patient in hemorrhagic shock or at risk of hemorrhagic shock, does a transfusion during primary or secondary medical transport of PLYO, compared to a strategy that does not integrate PLYO, allow a reduction in morbidity and mortality and a saving in transfusion costs or logistical advantages? Question 3: For a patient in hemorrhagic shock or at risk of hemorrhagic shock, does an intra-hospital transfusion of PLYO, compared to a strategy without it, allow a reduction in morbidity and mortality and a saving in transfusion costs or logistical advantage? Question 4: In the event of peripartum hemorrhage, does the transfusion of PLYO instead of FFP result in reduced maternal morbidity and mortality and transfusion savings? If so, on what diagnostic criteria and according to what overall transfusion and haemostatic strategies? Question 5: For the patient in hemorrhagic shock or at risk of massive transfusion, what biological tests should be prescribed (RAE group ...) and the transfusion rules to be followed for the administration of PLYO (patient information, identity monitoring, traceability ...) in relation to FFP transfusion in order to ensure hemovigilance? Question 6: Compared to other LSPs, what is the circuit to be applied to PLYO (ordering, storage, management of expiry dates) to optimise its medico-economic performance? Each question was formulated according to a PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) format and then evidence profiles were produced. The literature review and recommendations were formulated according to the GRADE® methodology.

Results. The experts' synthesis work and the application of the GRADE® methodology resulted in the development of eight expert recommendations. After a round of scoring, a strong agreement was obtained for all recommendations.

Conclusion. There was strong agreement among the experts on important, transdisciplinary recommendations, the aim of which is to position lyophilised plasma in the management of patients in haemorrhagic shock or at risk of massive transfusion.

Keywords. Transfusion; Emergency; Severe trauma; Transfusion; Coagulation

Introduction

Experts : C Martinaud, A Godier, S Susen, H Lefort, C Bliem, M Carlier, C Milesi, C Duracher, AS Bouthors, P Soulat, B Prunet, S Ausset, J Pottecher.

La prise en charge d'un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive repose sur une prise en charge multimodale et associe la transfusion en concentrés de globules rouges, de plasma et de plaquettes, l'administration précoce d'acide tranexamique, le traitement des hypofibrinogénémies par des concentrés de fibrinogène, la lutte contre l'hypothermie et le traitement de l'origine du saignement (chirurgie hémostatique, embolisation, tamponnement, endoscopie...).

Nous nous intéresserons dans ces recommandations particulièrement à la place du plasma et plus spécifiquement à celle des formes lyophilisées disponibles actuellement.

1. Les différents types de plasma disponibles

Les plasmas thérapeutiques actuellement disponibles en France sont :

A) Les plasmas ayant le statut de PSL

1 - préparés par l'EFS et le CTSA :

- Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse (PFC-Se)
- Le plasma frais congelé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen (PFC-IA) issu de sang total ou d'aphérèse

2 - préparés sous la responsabilité du CTSA

- Le plasma lyophilisé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen issu d'aphérèse
- Le plasma lyophilisé sécurisé par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse.

Le plasma lyophilisé (PLYO) est obtenu par lyophilisation à partir d'un mélange de PFC issus d'aphérèse, provenant de dix donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B, et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, conservés à une température inférieure ou égale à -25°C . Le mélange, dans des proportions choisies, permet d'obtenir 200mL de plasma à usage universel pour le groupage sanguin. Il se conserve deux ans à température ambiante ($+2$ à $+25^{\circ}\text{C}$) sous la forme d'une poudre en flacon de verre. Il se reconstitue facilement en 3 à 6 min avec de l'eau pour préparation injectable. Le processus de lyophilisation conserve les protéines de la coagulation dans les limites physiologiques et réglementaires ; il faut noter que le fibrinogène ne subit quasiment aucune diminution de concentration ni de fonction hémostatique.

B) Les plasmas ayant le statut de médicament dérivé du sang

- OctaplasLG[®] (Octapharma), plasma frais congelé issu d'un mélange important de dons de même groupe sanguin, inactivé par solvant-détergent avec des étapes supplémentaires visant à minimiser le risque allergique, immunologique et infectieux.

Dans des conditions d'urgence vitale transfusionnelle, sans disponibilité des résultats de phénotypage érythrocytaire du patient, seuls les plasmas de groupe AB ou le PLYO peuvent être utilisés.

Aucun argument clinique ou biologique ne permet de différencier ces plasmas en terme d'efficacité hémostatique une fois ces derniers reconstitués et prêts à être transfusés. Leurs délais de préparation varient cependant considérablement entre le PLYO et les PFC. En effet, alors que le premier ne nécessite que 3 à 6 minutes pour être reconstitué, les derniers nécessitent 10 à 15 minutes pour être décongelés au bain marie. Cette décongélation ne peut être réalisée que par le site de délivrance du plasma (établissement de transfusion sanguine, dépôt de sang ou pharmacie). En pratique clinique le délai d'obtention est de 40 minutes à une heure et demie lié au temps de décongélation, délivrance et délai d'acheminement [18,20-22]. Il est possible de décongeler le PFC à l'avance et de le conserver entre 24 heures et 5 jours pour le plasma SD (OctaplasLG[®]) afin qu'il soit immédiatement disponible en cas d'urgence transfusionnelle mais l'impact sur le stock de plasma de groupe AB fait que cette pratique reste anecdotique en France et réservée aux centres à gros volumes transfusionnels [23]. Il en va autrement aux Etats Unis, pays dans lequel le PFC peut être conservé jusqu'à cinq jours dans ces conditions et surtout où du plasma de groupe A est utilisé en urgence. Ces deux conditions permettent aux « Trauma centers » américains de positionner du plasma immédiatement disponible à l'accueil des traumatisés et d'en renouveler le stock en moins de 15 minutes [24].

C'est un PFC ainsi rendu immédiatement disponible qui a été utilisé dans l'étude PAMPER qui est le principal travail du Department of Defense (DOD) sur la transfusion préhospitalière de plasma mais au prix de prouesses logistiques qui font que le DOD considère la production de PLYO comme une de ses priorités [7,10]. En effet, tout en étant disponible en quelques instants, ce dernier peut être stocké deux ans à température ambiante et transfusé à tous patients quel que soit leur groupe sanguin.

Ces caractéristiques sont retrouvées dans le plasma lyophilisé utilisé en Afrique du sud depuis 1996 issu d'un pool de donneur, sécurisé par viro-atténuation solvant-détergent, ABO-universel (Bioplasma FDP, National Bioproducts Institute). L'Allemagne qui est le troisième pays à disposer de plasma lyophilisé a fait le choix depuis 2007 d'un produit unitaire nécessitant un respect du système ABO : le Lyoplas qui est un plasma lyophilisé à donneur unique, sécurisé par quarantaine. Ce produit fait actuellement l'objet au Royaume Uni d'un essai randomisé en association avec des CGR à la phase préhospitalière. Le recrutement de 490 patients est prévu pour se poursuivre en 2020.

Pour le moment, l'armée américaine utilise du Plyo français pour la réanimation pré-hospitalière en attendant l'aboutissement des programmes qu'elle a financés pour développer deux plasmas qui seraient produits à l'échelon industriel : un plasma lyophilisé unitaire (Teleflex) et un plasma séché par pulvérisation, sécurisé par viro-atténuation (Entegriion). Le gouvernement américain parraine également le développement de deux autres techniques destinées à la production de plasma lyophilisé par les banques de sang individuelles : un plasma lyophilisé unitaire produit par « pulvérisation » (Velico Medical) et un plasma lyophilisé unitaire (Terumo BCT). Cependant, aucun de ces produits n'a encore été approuvé par la FDA.

2. Usage préhospitalier du plasma

La stratégie de « damage control resuscitation » (DCR) impliquant la transfusion de plasma de manière concomitante à celle des CGR, après être devenue un standard de soin en médecine de guerre, fait maintenant partie des standards de soins aux Etats Unis comme en Europe et notamment en France pour les hémorragies massives d'origine traumatique [1-4]. La cinétique de survenue des décès dans ce contexte suggère que cette stratégie doit débiter le plus tôt possible dans la prise en charge du traumatisé hémorragique et de nombreuses armées ont introduit cette pratique dès la phase préhospitalière. L'analyse des registres de traumatologie des armées anglaises et américaines a ainsi rapporté les résultats positifs de cette pratique [5,6].

Considérant que le plasma – notamment sous sa forme lyophilisée – est le produit le plus aisé à déployer dans ce contexte, le Service de Santé des Armées (SSA) français et le DOD américain ont entrepris d'en évaluer le bénéfice clinique dans des études randomisées contrôlées réalisées dans un cadre de traumatologie civile [7,8]. L'étude française s'est achevée fin 2019 et ses résultats sont en cours d'analyse [9]. Tandis que les deux études américaines sont achevées, leurs résultats principaux sont publiés depuis l'été 2018 [10,11]. Les résultats d'analyses secondaires planifiées a priori – groupées ou non – sont en cours de réalisation et de diffusion [12-15].

Le résultat principal de ces investigations est une diminution de la mortalité à 30 jours avec l'usage préhospitalier de plasma par rapport à une réanimation conventionnelle. La réduction absolue de la mortalité est de l'ordre de 10% pour une population dont la mortalité est de l'ordre de 30% soit une réduction relative du risque d'un tiers et un nombre de sujets à traiter dans cette population de 10 pour éviter un décès.

Les analyses secondaires suggèrent que le bénéfice est plus important encore quand le plasma est transfusé de concert avec des CGR, mais n'apparaît pas lorsque le temps de transport préhospitalier est inférieur à 20 minutes [11-13]. A l'inverse l'usage de plasma en préhospitalier atténuerait la surmortalité liée à l'augmentation des délais de transfusion au-delà de 20 minutes et enfin son bénéfice serait plus marqué chez les patients victimes de traumatismes fermés que chez celles victimes de traumatismes pénétrants [13,15].

3. Usage hospitalier du plasma très rapidement disponible.

Le rationnel de l'utilisation d'un plasma immédiatement disponible repose principalement sur deux études de cohorte nord-américaine faisant état d'une diminution de la mortalité associée à la rapidité d'administration du plasma ainsi que sur une étude « avant-après » montrant une diminution de la mortalité après introduction dans les pratiques de plasma décongelé à l'avance pour une durée de cinq jours [16-18]. Ces données ont conduit les USA à rendre obligatoire cette pratique pour les « Trauma centers » [2].

En ce qui concerne l'usage hospitalier du PLYO, les données disponibles sont une étude de cohorte militaire réalisée en Afghanistan, une étude avant après et une étude randomisée contrôlée ; les deux dernières études ayant été réalisées dans un contexte de traumatologie civile [19-21]. Aucune de ces trois études n'était dimensionnée pour pouvoir analyser l'impact sur la mortalité et les bénéfices constatés consistent en un gain de temps dans le respect des objectifs de DCR ainsi que dans l'amélioration des paramètres biologiques choisis comme critères de jugement.

La rapidité d'obtention des plasmas est un critère nécessaire à un protocole de transfusion massive. L'accès à un protocole de transfusion massive est recommandé dans la prise en charge des chocs hémorragiques [3]. L'activation d'un protocole de transfusion massive notamment par le préhospitalier sous-entend une anticipation des besoins transfusionnels entraînant une décongélation en urgence de PFC et la disponibilité de CGR à l'arrivée du patient.

Objectif des recommandations

L'objectif des recommandations a été de définir la place des plasmas lyophilisés dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive dans le contexte pré et intra hospitalier.

Méthodologie

Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts avant de débiter le travail d'analyse. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les objectifs de ces recommandations et la méthodologie utilisée. Les différents champs d'application de ces RPP et les questions à traiter ont ensuite été défini par le comité d'organisation, puis modifiés et validé par les experts. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients – Intervention - Comparaison Outcome) chaque fois que possible. La population faisant l'objet de ces recommandations (le « P » du PICO) est pour l'ensemble des recommandations les patients de soins critiques, et n'est alors pas rappelée dans chaque recommandation. L'analyse de la littérature a ensuite été conduite selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Du fait de la très faible quantité d'études répondant avec la puissance nécessaire au critère de jugement majeur d'importance

la plus élevée (i.e. la mortalité) et de la faible qualité méthodologiques de ces études, il a été décidé, en amont de la rédaction des recommandations, d'adopter un format de recommandations pour la Pratique Professionnelle (RPP) plutôt qu'un format de Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). La méthodologie GRADE a toutefois été appliquée pour l'analyse de la littérature et la rédaction des tableaux récapitulatifs des données de la littérature. Un niveau de preuve a donc été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice. Les recommandations ont ensuite été rédigées en utilisant la terminologie des RPP de la SFAR « les experts suggèrent de faire » ou « les experts suggèrent de ne pas faire ». Les propositions de recommandations ont été présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation a alors été évaluée par chacun des experts et soumise à une cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation, au moins 70 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. En l'absence de validation d'une ou de plusieurs recommandation(s), celle(s)-ci étai(en)t reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 8 recommandations. Après un tour de cotation, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations et pour le schéma.

Les sociétés savantes incitent les praticiens exerçant aux urgences et en unité de soins critiques à se conformer à ces RPP pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

Question 1 : Pour une hémorragie sans urgence vitale, la transfusion de PLYO en lieu et place de PFC permet-elle une diminution de la morbi-mortalité ?

Experts : H Lefort, A Godier

R1 – Pour une hémorragie sans urgence vitale, nécessitant une transfusion de plasma, les experts suggèrent d'utiliser des PFC.

Accord FORT

Argumentaire :

Il n'y a pas de donnée publiée suggérant que le PLYO pourrait réduire la morbidité ou la mortalité comparativement au PFC dans cette indication. De plus, l'anticipation de la transfusion permet d'utiliser des PFC dont le temps d'obtention n'obère pas le pronostic. Enfin, les arguments économiques sont aussi en faveur de l'usage des PFC.

Comme indiqué dans les recommandations de l'ANSM de 2012, l'administration de plasma doit rester guidée en priorité par les tests de laboratoire [32]. Le Temps de Quick (TQ) est potentiellement associé à un saignement anormal lorsque sa valeur atteint 1,5 - 1,8 fois la valeur témoin (soit un TP < 40%) et lorsque la vitesse de constitution de l'hémorragie ne rend pas caduques les tests de coagulation usuels. Bien qu'il n'existe pas de donnée factuelle forte, il est considéré que le volume initial de plasma à prescrire doit usuellement être de l'ordre de 10 à 15 mL/kg. L'évaluation biologique de l'efficacité des plasmas est utile et associée à la réévaluation clinique du saignement et elle guide la poursuite éventuelle de ce traitement, même s'il est nécessaire de rappeler la faible efficacité intrinsèque du plasma à corriger un TQ anormal.

Dans des situations particulières où le PFC n'est pas disponible, le PLYO est une alternative (en situation isolée en opération extérieure, en cas de durée de transport longs vers une structure permettant une procédure d'hémostase). En effet, les caractéristiques de conservation et de préparation peu contraignantes du PLYO en font une solution de recours [8].

Question 2 : Pour un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive, une transfusion au cours des transports médicalisés primaires ou secondaires de PLYO, par rapport à une stratégie n'en intégrant pas, permet-elle une diminution de la morbi-mortalité, une épargne transfusionnelle et/ ou un avantage logistique ? Dans l'affirmative, sur quels critères diagnostiques (cliniques et paracliniques) ?

Experts : A Depil-Duval, P Bouzat, B Prunet, L Soulat, P Pasquier, C Milesi

R2.1 – Afin de diminuer la morbi-mortalité chez l'adulte, les experts suggèrent, au cours des transports médicalisés, de réaliser une transfusion de 2 à 4 PLYO uniquement dans le cadre d'une activation d'un protocole de transfusion massive et lorsque la durée de transport vers le centre hospitalier le plus adapté est supérieur à 20 min.

Accord FORT

R2.2 – Dans cette indication, afin de diminuer la morbi-mortalité chez l'adulte, les experts suggèrent, au cours des transports médicalisés, de réaliser une transfusion de 2 à 4 PLYO seuls ou avec des concentrés de globules rouges (si disponibles immédiatement).

Accord FORT

Argumentaire : L'étude PAMPer (Prehospital Air Medical Plasma) a été menée pour étudier l'efficacité et la sécurité de l'administration préhospitalière de plasma chez le patient traumatisé grave à risque de choc hémorragique [10]. Il s'agit d'un essai américain randomisé contrôlé de phase 3, multicentrique (27 bases de transport médicalisé hélicoptéré, et 9 Trauma centers), avec analyse en intention de traiter, dans lequel les patients étaient randomisés en deux groupes. Le groupe Contrôle (271 patients) bénéficiait d'une « réanimation standard » fondée sur l'administration première de cristalloïdes et de la transfusion éventuelle de 2 CGR selon la disponibilité. Le groupe Plasma (230 patients) bénéficiait de l'administration première de 2 plasmas décongelés universels AB ou A avec un faible taux d'anti B, avant initiation de la « réanimation standard » identique à celle du groupe Contrôle. La mortalité à J30 était significativement inférieure dans le groupe Plasma (23,2%) comparativement au groupe Contrôle (33%) (réduction absolue du risque de - 9,8%, IC95% [-18,6--1], p=0,03). L'analyse des courbes de Kaplan-Meier montre une séparation dès H3 des deux courbes de survie des patients Plasma et Contrôle (p=0,02) qui se maintient jusqu'à J30. Concernant les critères de jugement secondaires, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

Cette observation est en contradiction avec les résultats de l'étude COMBAT [11], dans laquelle l'administration pré-hospitalière de plasma ne permettait pas de réduire la mortalité. Cependant, la durée de transport des patients vers le centre spécialisé était deux fois plus courte dans l'étude COMBAT que dans l'étude PAMPer. Finalement, Pusateri et al. [13] ont réalisé une analyse post-hoc en poolant ces deux études. Ils ont objectivé une

réduction de la mortalité dans le groupe Plasma lorsque le délai d'arrivée à l'hôpital était supérieur à 20 minutes. Ils ont également objectivé une réduction du besoin transfusionnel à 6h et 24h dans le groupe Plasma lorsque le délai d'arrivée à l'hôpital était supérieur à 20 minutes : à 6 heures :PFC : 5 unités (2-10) vs 2 (2-4) ($p<0,001$), CGR : 5 unités (3-10) vs 4 (2-8) ($p=0,05$), Concentré plaquettaire : 2 (1-3) vs 1 (1-2) ($p=0,04$) et à 24 heures : PFC uniquement : 5 unités (2-10) vs 2 (2-4) ($p<0,001$) [13]. Oakeshott et al ont montré dans une étude rétrospective que l'administration préhospitalière de PLYO permettait une économie transfusionnelle en CGR et permettait de mieux respecter l'atteinte d'un ratio CGR/Plasma compris entre 1/1 et 2/1 [33].

Les experts suggèraient de doter chaque vecteur (véhicule ou hélicoptère) de 4 unités de PLYO, entreposées directement dans le vecteur et conservées à température ambiante. Au besoin, ces 4 unités une fois reconstituées permettent d'obtenir un volume de 840 ml de plasma. Pour des raisons de stockage à température ambiante et de rapidité et facilité d'administration (reconstitué en 6 minutes et isogroupe), le PLYO se prête facilement au contexte extrahospitalier et présente un avantage logistique net par rapport au PFC.

R2.1 (Pédiatrie) – Par analogie avec l'adulte, afin de diminuer la morbi-mortalité, les experts suggèrent, au cours des transports médicalisés d'un enfant ou d'un nourrisson, de réaliser une transfusion initiale de 10 à 15 mL/kg de PLYO, en présence d'une hémorragie nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, en particulier lorsque le centre hospitalier le plus adapté n'est pas à proximité.

Accord FORT

R2.2 (Pédiatrie) – Dans cette indication, par analogie avec l'adulte, afin de diminuer la morbi-mortalité, les experts suggèrent, au cours des transports médicalisés d'un enfant ou d'un nourrisson, de réaliser une transfusion initiale de 10 à 15 mL/kg de PLYO, seuls ou avec des concentrés de globules rouges (si disponibles immédiatement).

Accord FORT

Argumentaire : Il n'existe pas de données spécifiques pédiatriques sur l'utilisation du PLYO. Chez l'enfant, il existe un risque élevé de coagulopathie en cas d'hémorragie non contrôlée, et celle-ci s'associe à une augmentation du taux de décès [39,40]. Pour limiter ce risque, une prise en charge de type DCR, selon les mêmes principes que ceux appliqués aux adultes mais tenant compte des particularités anatomo-physiologiques de l'enfant. L'objectif est d'amener l'enfant vivant à l'hôpital en réduisant au maximum les délais avant le geste d'hémostase définitive (chirurgical ou radiologique) en associant une réanimation, visant à corriger les altérations hémodynamiques et les troubles de l'hémostase, Les modalités de la réanimation du choc hémorragique vont se décliner comme chez l'adulte dès la phase initiale pré-hospitalière sur les lieux de prise en charge (« DCR Ground Zero »), se poursuivre en cours de transport et après l'admission à l'hôpital. Ces principes resteront les mêmes à

toutes les étapes mais les moyens qu'il sera possible de déployer varieront en fonction de la disponibilité des ressources humaines et matérielles. Le contrôle des saignements extériorisés est la première étape de la prise en charge doit viser à arrêter le saignement. Il existe en effet chez l'enfant un risque d'exsanguination rapide, lié à un volume sanguin circulant d'autant plus réduit que l'enfant est jeune (80 mL.kg⁻¹ chez le nourrisson, soit moins de 500 mL pour 6 kg) [41]. Le recours aux pansements hémostatiques, mais surtout aux garrots est très utile chez l'enfant, notamment dans un contexte d'attentat avec afflux de victimes [42]. Evidemment, il faut disposer de garrots de taille adaptée au poids et à l'âge de l'enfant.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la pression artérielle se maintient plus longtemps que chez l'adulte et l'adolescent, essentiellement du fait d'une vasoconstriction sympathique très intense en réponse à l'hypovolémie. L'hypotension artérielle ne survient qu'à partir d'une réduction de plus de 25-30% du volume sanguin circulant et précède alors de peu le collapsus voire l'arrêt cardiaque par désamorçage de la pompe circulatoire. Les revues de la littérature proposent d'appliquer à l'enfant les recommandations en vigueur chez l'adulte. Cette attitude avait été choisie lors de l'actualisation 2012 de l'HAS sur la transfusion de plasmas thérapeutiques.

Question 3 : Pour un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive, une transfusion intra-hospitalière de PLYO, par rapport à une stratégie n'en intégrant pas, permet-elle une diminution de la morbi-mortalité, une épargne transfusionnelle et /ou un avantage logistique ?

Experts : A Depil-Duval, P Bouzat, B Prunet, L Soulat, P Pasquier, C Milesi

R3 – Les experts suggèrent de débiter, immédiatement, la transfusion de 2 à 4 plasmas lyophilisés pour tout adulte présentant un choc hémorragique, nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, dans un ratio plasma : CGR ≥ 1:2, dans l'attente de plasma décongelé disponible.

Accord FORT

Argumentaire : La littérature existante ne permet pas d'affirmer la supériorité du PLYO sur le PFC en situation intra-hospitalière en termes de mortalité, de morbidité ou d'épargne transfusionnelle. Une étude prospective randomisée monocentrique française a comparé PLYO et PFC chez des patients traumatisés pour lesquels le médecin en charge retenait l'indication d'un « pack transfusionnel » composé de 4 CGR et de 4 unités de plasma (PLYO ou PFC) [21]. Par rapport aux 24 patients du groupe PFC, les 24 patients du groupe PLYO avaient une transfusion plus précoce de plasma (médiane [interquartile] :14 [5–30] vs. 77 [64–90] min), une correction plus rapide et prolongée de l'hypofibrinogénémie (+ 0,29 g.L-1 à 45 min en moyenne ; IC95% : 0,08-0,49g.L-1) et de la coagulopathie post-traumatiques (taux de prothrombine, facteur II, facteur V) ainsi qu'un recours moindre aux concentrés de fibrinogène sur les 24 premières heures (2 [0-3] vs. 3 [2-4]).

Dans une étude rétrospective monocentrique française, Nguyen et al ont comparé, parmi les patients transfusés de plus de deux CGR au déchocage sur une période de 3 ans ceux ayant reçu des PFC (n= 29) ou des PLYO (n = 43) [20]. Le délai de transfusion du premier plasma était plus court avec le PLYO (15 min [10-25]) qu'avec les PFC (95 min [70-145]) tout comme l'obtention d'un ratio CGR/PFC de 1/1. La transfusion massive (définie par l'administration de plus de 10 CGR en 24h) était également moins fréquente.

Le caractère rétrospectif et non randomisé de cette dernière étude ne permet pas d'en extrapoler des conclusions en faveur du PLYO. Aucune étude n'a, à ce jour, comparé l'administration de plasma décongelé immédiatement disponible à celle de PLYO. Pour ce qui concerne la correction de la dysfonction endothéliale liée au choc hémorragique in vitro et en situation expérimentale dans un modèle murin, PFC et PLYO confèrent un bénéfice comparable [45].

Les études relatives à la transfusion préhospitalière de plasma ne permettent pas de conclure à la supériorité du PLYO sur les PFC car le groupe contrôle comparé au groupe PLYO n'intégrait pas de plasma dans les thérapeutiques perfusées (NaCl 0,9% le plus souvent) [10,11]. Il est néanmoins imaginable qu'un bénéfice soit possible en terme de morbi-mortalité et d'épargne transfusionnelle si le délai d'obtention du plasma « conventionnel »

(qu'il soit congelé ou décongelé et immédiatement disponible « thawed plasma », « liquid plasma ») dépasse de plus de 20 minutes celui du PLYO.

Les troubles de l'hémostase s'installent précocement en cas de choc hémorragique et nécessitent une correction rapide sous peine d'aggravation majeure.

Les délais d'obtention des résultats de biologie nécessitent de réaliser cette transfusion sans attendre les résultats ; le PLYO ne nécessite pas de procédure de groupage.

Dans la majorité des centres hospitaliers, il n'y a pas de plasma pré-décongelés disponibles voire pas de plasma en cas de dépôt de sang simple. La conservation du PFC est limitée à trois ans à -25°C (arrêté prévu en juin 2020), celle du PLYO à 2 ans à température ambiante permettant de limiter les pertes pour les centres ayant une faible consommation. La détention et l'utilisation de PLYO doit donc être recommandé dans les services d'urgence ayant un dépôt d'urgence à faible consommation. Le PLYO présente le même niveau de sécurité / efficacité que le PFC [4,21,32,46,47]. Un lot de 4 unités permet de prendre un patient en charge le temps que du PFC soit disponible.

R3 (Pédiatrie) – Les experts suggèrent de débiter, immédiatement la transfusion de 10 à 15 mL/kg de PLYO pour tout enfant ou nourrisson présentant un choc hémorragique, nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, dans un ratio plasma:CGR \geq 1:2, dans l'attente de plasma décongelé disponible.

Accord FORT

Argumentaire : En pédiatrie, aucun protocole n'est actuellement validé, expliquant des variations de pratique d'un centre à l'autre. Cependant, cette situation doit avoir été anticipée dans chaque hôpital pédiatrique, en lien avec l'Etablissement Français du Sang, afin de pouvoir délivrer rapidement des packs de PSL. Ces packs (composés par exemple de 1 CGR, 1 PFC, 2 CP) seront administrés en fonction du poids de l'enfant (ex : <10 kg = 1 pack, 10-30 kg = 2 packs, >30 kg = 3 packs). Ces modalités d'administration sont conformes aux dernières recommandations sur la transfusion de plasma thérapeutique, qui recommandent de « transfuser le plasma en association avec les CGR avec un ratio PFC:CGR compris entre 1:2 et 1:1 en cas d'hémorragie massive », ainsi que la mise en place de protocoles de transfusion massive dans les centres prenant en charge habituellement des patients présentant une hémorragie massive [48].

Question 4 : Lors d'une hémorragie du péripartum, la transfusion de PLYO au lieu de PFC permet-elle une diminution de la morbi-mortalité maternelle et une épargne transfusionnelle ? Dans l'affirmative, sur quels critères diagnostiques et selon quelles stratégies transfusionnelle et hémostatique globales ?

Experts : AS Bouthors, P Pasquier, L Soulat, A François.

R4 – En cas d'activation d'un protocole de transfusion massive lors d'une hémorragie du péripartum et/ou de catastrophe obstétricale avec coagulopathie, les experts suggèrent de recourir à la transfusion de plasma en complément de concentrés de globules rouges, le choix entre PLYO ou PFC étant guidé par des raisons logistiques, notamment de disponibilité immédiate.

Accord FORT

Argumentaire : L'hémorragie du péripartum (HPP) est la première cause de mortalité maternelle. Les progrès de la prise en charge multidisciplinaire ont permis de réduire la morbi-mortalité induite [49]. La plupart des HPP de volume et de débit intermédiaire (<2500 mL ou <150 mL/10 minutes) se résolvent grâce aux traitements utérotoniques associés à l'acide tranéxamique +/- concentrés de fibrinogène et une transfusion de 1 ou 2 CGR [50]. L'hémorragie du péripartum massive (>2500mL), l'embolie amiotique, l'hématome rétroplacentaire, les anomalies d'insertion placentaire et la mort fœtale prolongée s'accompagnent d'une coagulopathie obstétricale aiguë (COA) parfois inaugurale [50]. Celle-ci contribue à la morbi-mortalité maternelle et fœtale [51]. La fibrinogénolyse et la fibrinolyse sont les éléments clés de cette COA [50,52,53]. Son traitement est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement [54]. Bien que « l'apport intensif et précoce de plasma soit recommandé dans l'HPP massive », il n'y a pas actuellement de consensus dans les algorithmes de prise en charge de l'HPP ni d'argument scientifique ou organisationnel pour étayer cette recommandation [32,49,55,56]. D'une part, les études en faveur de la transfusion de plasma et du protocole de transfusion massive au cours de l'HPP sont souvent observationnelles ou avec comparaison historique : 1/ dans une étude observationnelle rétrospective comparant la période avant/après implémentation d'un protocole de transfusion massive, Pasquier et al montrent que l'augmentation du ratio CGR :Plasma de 1 :1,8 à un ratio 1 :1 s'accompagne d'une réduction de la morbidité maternelle [57] ; 2/ Cependant dans une étude plus récente de même dessin, Weiniger et al ne retrouve pas d'augmentation du ratio 1:1 excepté lorsque le nombre de CGR transfusés augmentent. Il ne montrent pas non plus d'amélioration ni d'aggravation de la morbidité maternelle [58] 3/ Le ratio CGR : Plasma est proche de 1:1 chez 90% des survivantes d'HPP massive comparé à 9% chez les patientes décédées (attention biais de survie) [59] 4/ Plusieurs études épidémiologiques et descriptives retrouvent une réduction du nombre de PSL transfusés après l'implémentation d'un protocole de transfusion massive en maternité [57,60-65].

L'argumentaire majeur justifiant l'utilisation du plasma est essentiellement théorique et biologique : dès que l'HPP est massive (>2500mL) et la fibrinolyse excessive enclenchée, le plasma est indispensable parce qu'il est le seul produit susceptible d'apporter le facteur V dont le taux s'effondre. Ce que l'on peut attendre également du plasma est l'apport d'antithrombine et d'alpha-2 antiplasmine qui sont consommées de façon importante dès le début de la COA [52]. De plus il est probable que le plasma sous ses différentes formes ait les mêmes propriétés de protection endothéliale en péripartum [45].

Les arguments en défaveur de l'administration précoce et massive de plasma sont issus de l'équipe de Cardiff : 1/ Collins et al soulignent que la concentration en fibrinogène du PFC est inférieure à celle de la femme enceinte ce qui aboutit à une dilution de ce facteur clé [50] 2/ Dans l'étude de cohorte établissant le caractère prédictif de la baisse du fibrinogène sur la sévérité de l'HPP, peu de patientes nécessitent la prescription d'une transfusion massive incluant le plasma [65] 3/ Dans l'étude randomisée contrôlée visant à évaluer l'intérêt de la supplémentation en fibrinogène, peu de patientes avec une coagulopathie nécessitent l'administration de plasma et il n'est pas observé de gain pronostique [66,67] 4/ Dans les études de suivi de cohorte et comparaison historique (qui ont l'avantage d'inclure des patientes plus sévères) une réduction de la morbidité maternelle, du nombre de produits sanguins transfusés et des coûts est mise en évidence dans la période stratégique « facteurs concentrés et transfusion guidée par les tests viscoélastiques » comparée à la période stratégique « pack de transfusion massive » [68,69]. Enfin l'administration de PFC a été associée à deux types de complications respiratoires : le TRALI d'origine immunologique est retrouvé de façon plus fréquente en péripartum (15%) que dans les autres catégories de transfusion massive [70]. Cette complication a disparu en France après l'exclusion des donneuses ayant eu une grossesse, et le TACO d'origine volémique est retrouvé chez 4 % des patientes de la série Mac Namara et de celle de Malliah versus aucun dans la stratégie sans plasma [68,69]. Cet excès de risque de complications respiratoires n'est pas retrouvé dans une étude prospective analysant l'emploi précoce de plasma dans les 60 minutes qui suivent le début de l'hémorragie comparée à une administration plus tardive ou à l'absence d'administration de plasma [71]. Le dernier point organisationnel concernant le PFC est son accès parfois limité dans les maternités isolées et son temps de décongélation qui peut retarder son administration.

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant l'utilisation du PLYO dans l'HPP et son impact sur la réduction de la morbi-mortalité maternelle. Mais ses propriétés en font un produit de choix puisqu'il apporte l'ensemble des facteurs affectés par la COA [72]. Il pourrait apporter rapidement les facteurs consommés dans les situations de grandes catastrophes obstétricales avec coagulopathie où il est nécessaire [73]. Une nuance sera à discuter pour le facteur V dont la concentration semble moins importante dans le PLYO que dans le PFC et reste très inférieure, comme celle du fibrinogène, à la concentration de ces facteurs habituellement observée en péripartum [74]. Son deuxième intérêt porte sur son accessibilité et sa facilité de conservation s'il est mis à disposition des maternités, en

particulier des maternités qui n'ont pas d'accès direct aux PSL. Cette mise à disposition dans les centres de naissance permettrait son administration précoce dès qu'une COA est suspectée. Cependant l'incidence de cette COA et l'indication de transfusion de PLYO est rare 0,25% des accouchements et les produits mis à disposition sont susceptibles d'être inutilisés ou perdus dans les maternités à faible volume d'accouchement [57,67]. Un recyclage de ces produits devra donc être prévu dans les procédures d'approvisionnement, de distribution et de réapprovisionnement. Il peut être très utile d'établir le diagnostic biologique délocalisé (tests viscoélastiques) de cette coagulopathie pour déclencher l'administration de PLYO et suivre son efficacité mais une administration en aveugle est également concevable.

Des travaux scientifiques prospectifs sont indispensables pour faire avancer nos connaissances concernant le PLYO dans l'HPP, et vérifier que les concentrations de facteurs apportés par le PLYO, a priori inférieures à celle de la femme normale en péripartum "physiologique", sont à même de corriger les déficits acquis de ces facteurs.

Question 5 : Pour le patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive, quels sont les examens biologiques à prescrire (groupe RAE ...) et les règles transfusionnelles à respecter pour l'administration de PLYO (information patient, identito-vigilance, traçabilité ...) par rapport à la transfusion de PFC afin d'assurer l'hémovigilance ?

Experts : C Bliem, E Garabe, I Mendel, P Grivaux, H Lefort, C Duracher.

R5 – Les experts suggèrent de réaliser un bilan d'immuno-hématologie pré-transfusionnel (phénotypage érythrocytaire et recherche anticorps anti-érythrocytaire, à la pose du premier abord veineux) systématique avant toute transfusion de produit sanguin labile y compris de PLYO, si aucun résultat n'est disponible immédiatement.

Accord FORT

Argumentaire : A ce jour, le seul plasma lyophilisé disponible est un PSL qui répond donc à l'ensemble de la réglementation s'appliquant aux PSL : Réalisation du bilan immuno-hématologique avant transfusion : phénotypage érythrocytaire et recherche anticorps anti-érythrocytaire à la pose du premier abord veineux.

Le PLYO étant utilisé essentiellement en urgence vitale immédiate celui-ci peut être délivré avant les résultats des tests immuno-hématologiques pré transfusionnels prévus réglementairement chez le receveur. De plus il est à noter que la transfusion de PLYO ne perturbe pas la réalisation d'un groupage sanguin. Enfin, il n'y a pas de précautions d'emploi spécifiques en dehors de celles décrites pour le PFC-IA : Antécédents d'allergie à l'amotosalen ou aux psoralènes. Après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du PFC-IA, il est recommandé de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PFC-IA, et notamment à l'amotosalen et aux psoralènes.

Les experts renvoient :

- Décision du 1er avril 2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles [75].
- Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS N° 03/ 582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel [76].
- Instruction N° DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins [77].
- Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain [78].
- Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire [79].
- Décision du 10/07/2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique [80].

Question 6 : Par rapport aux autres PSL, quel est le circuit à appliquer au PLYO (commande, stockage, gestion des péremptions) pour optimiser son rendement médico-économique ?

Experts : A François, M Carlier, C Martinaud, I Mendel, J Pottecher, L Soulat.

R6 – Le PLYO étant un PSL, les experts suggèrent qu'il réponde aux mêmes règles de circuit que les autres PSL (cf infra).

Accord FORT

A ce jour, le seul plasma lyophilisé disponible est un PSL. Il répond donc à l'ensemble de la réglementation s'appliquant aux PSL.

Commande :

Prescription sur une ordonnance pré-imprimée de PSL, qui comporte [80] :

- L'identification du patient : nom de naissance, prénom(s), nom usuel ou marital, sexe et date de naissance et identifiant lorsqu' il existe, ou identification provisoire selon procédure interne si patient inconnu
- L'identification de l'établissement de santé et du service de soins
- La date de la demande
- L'identification lisible et la signature du prescripteur
- Le nombre de PLYO demandés
- Le degré d'urgence : urgence vitale immédiate
- L'indication motivant la transfusion de plasma (hémorragie massive)
- La date et l'heure de la transfusion

Transport du PLYO :

Réalisé en conformité avec les bonnes pratiques de transport, quel que soit le mode de transport utilisé. Chaque établissement de santé établit conjointement avec le site distributeur de l'Etablissement Français du Sang, un protocole écrit, validé et daté prévoyant les différentes modalités de transport du PLYO.

Stockage :

Au dépôt ou à l'ETS distributeur

1. Obligatoirement à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine à une température comprise entre + 2° C et + 25 °C pendant une durée maximale de 2 ans après lyophilisation et conservation dans ces conditions [81].

La fiche de délivrance : émise par l'établissement de transfusion sanguine ou par le dépôt de sang, à partir de la prescription et des documents transmis. Elle accompagne tout PSL et regroupe l'association systématique de l'identité du patient et de l'identification du PSL attribué à ce patient.

La fiche de délivrance comporte :

- L'identification de l'établissement de santé ou du centre de santé de l'établissement de transfusion sanguine,
- L'identification du service,
- L'identification du receveur,
- L'identification du produit.

Elle sera insérée dans le même emballage que le flacon. Elle est utilisée lors de la vérification de la conformité des produits livrés. Elle peut comporter une partie relative à la traçabilité lorsqu'aucun document spécifique n'existe à cet effet. Un exemplaire est archivé dans le dossier transfusionnel.

Reconstitution : par addition de 200 ou 250 mL d'eau pour préparation injectable. Elle doit être complète en moins de 6 minutes. La solution obtenue se présente comme un liquide limpide ou trouble. Le PLYO doit être utilisé immédiatement après reconstitution, au plus tard dans les 6 heures. Le mode de reconstitution accompagne systématiquement le produit dans son emballage.

Avant élimination, le flacon de PLYO avec le dispositif de perfusion clampé sont conservés pour une durée minimale de 2 heures après transfusion, selon les procédures spécifiques à l'établissement de santé

Gestion des péremptions : elle est effectuée par le site de délivrance du PLYO (CTSA, EFS ou dépôt de PSL). Les produits arrivés à péremption ne sont pas repris et restent à charge du site de délivrance. En raison du coût du PLYO, la gestion de stock, dans les dépôts de sang notamment, doit définir une utilisation hors urgence avant péremption (procédure à établir entre l'établissement et l'EFS distributeur).

Annexes :

Modalités de prescription du PLYO

Posologies de la transfusion de plasma : recos HAS 2012 [32].

1. Adultes :

Il est recommandé de transfuser le plasma en association avec les CGR avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 (grade C).

L'initiation sans délai de la transfusion de plasma nécessite la mise en place de protocoles de transfusion massive dans les centres prenant en charge habituellement des patients présentant une hémorragie massive (grade C).

Une posologie initiale de 15 mL/kg est utilisée (accord professionnel). Cette dose doit être augmentée en cas de saignement majeur. La répétition de cette dose est donc guidée par une réévaluation clinico-biologique.

3. Enfants et nouveau-nés :

Sur le plan pédiatrique, les articles « review » proposent de calquer les attitudes réalisées chez les adultes à cette population. Cette attitude avait été choisie lors de l'actualisation 2012 de l'HAS sur la transfusion de plasma thérapeutique. Néanmoins les posologies seront à adapter au poids de l'enfant.

-Les objectifs hémodynamiques seront à adapter à l'âge de l'enfant.

Age	Fréquence respiratoire (Limite supérieure)	Fréquence cardiaque (Limite supérieure)	PAS (Limite inférieure)	PAM (Limite inférieure)
1 mois	35 (55)	120 (175)	60 (50)	45 (35)
1 an	30 (40)	110 (170)	80 (70)	55 (40)
2 ans	25 (30)	100 (160)	90 + 2* âge	55 + 1.5*âge
6 ans	20 (25)	90 (130)	90 + 2* âge	55 + 1.5 *âge
12 ans	15 (20)	80 (100)	120 (90)	80 (65)

Volume sanguin nouveau-né, prématuré : 90-100ml kg⁻¹, Nouveau-né à terme <3 mois 80-90 ml kg⁻¹, -Enfant >3 mois 70 ml kg⁻¹.

Bibliographie

- [1] joint trauma system clinical practice guideline (JTS CPG) : Damage Control Resuscitation (CPG ID: 18). Available at [https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS_Clinical_Practice_Guidelines_\(CPGs\)/Damage_Control_Resuscitation_12_Jul_2019_ID18.pdf](https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS_Clinical_Practice_Guidelines_(CPGs)/Damage_Control_Resuscitation_12_Jul_2019_ID18.pdf) 2019. Accès 22/06/2020
- [2] Massive transfusion in trauma guidelines. American College of Surgeons. Quality improvement project: trauma resuscitation best practice guidelines. Chicago (IL): American College of Surgeons 2013.
- [3] Spahn D, Bouillon B, Cemy V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98.
- [4] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanim* 2015;1:62–74.
- [5] O'Reilly DJ, Morrison JJ, Jansen JO, Apodaca AN, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Prehospital blood transfusion in the en route management of severe combat trauma: A matched cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:S114–20.
- [6] Shackelford SA, del Junco DJ, Powell-Dunford N, Mazuchowski EL, Howard JT, Kotwal RS, et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. *JAMA* 2017;318:1581.
- [7] Pusateri AE, Given MB, Macdonald VW, Homer MJ. Comprehensive US government program for dried plasma development. *Transfusion* 2016;56:S16–23.
- [8] Vitalis V, Carfantan C, Montcriol A, Peyrefitte S, Luft A, Pouget T, et al. Early transfusion on battlefield before admission to role 2: A preliminary observational study during “Barkhane” operation in Sahel. *Injury* 2018;49:903–10.
- [9] Jost D, Lemoine S, Lemoine F, Lanoe V, Maurin O, for the PREHO-PLYO Study Group, et al. French lyophilized plasma versus normal saline for post-traumatic coagulopathy prevention and correction: PREHO-PLYO protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Trials* 2020;21:106.
- [10] Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N Engl J Med* 2018;379:315–26.
- [11] Moore HB, Moore EE, Chapman MP, McVane K, Bryskiewicz G, Blechar R, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *The Lancet* 2018;18:31553-8.
- [12] Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Daley BJ, Miller RS, et al. Prehospital blood product and crystalloid resuscitation in the severely injured patient: A secondary analysis of the prehospital air medical plasma trial. *Ann Surg* 2019;13.
- [13] Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPeR and COMBAT Clinical Trials. *JAMA Surg* 2019:e195085.
- [14] Sim ES, Guyette FX, Brown JB, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, et al. Massive transfusion and the response to prehospital plasma: it is all in how to define it. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;1:43-50.
- [15] Reitz KM, Moore HB, Guyette FX, Sauaia A, Pusateri AE, Moore EE, et al. Prehospital plasma in injured patients is associated with survival principally in blunt injury: Results from two randomized prehospital plasma trials. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88:33–41.
- [16] de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Scalea TM, Hess JR. Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* 2011;51:1925–32.
- [17] Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surgery* 2013;148:127–36.
- [18] Radwan ZA, Bai Y, Matijevic N, del Junco DJ, McCarthy JJ, Wade CE, et al. An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients. *JAMA Surg* 2013;148:170–5.
- [19] Martinaud C, Ausset S, Deshayes AV, Cauet A, Demazeau N, Sailliol A. Use of freeze-dried plasma in French intensive care unit in afghanistan. *J Trauma* 2011;71:1761–5.
- [20] Nguyen C, Bordes J, Cungi P-J, Esnault P, Cardinale M, Mathais Q, et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:780-5.
- [21] Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, Paris C, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 2018;16:481–9.
- [22] Stanworth SJ, Davenport R, Curry N, Seeney F, Eaglestone S, Edwards A, et al. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *British J Surg* 2016;103:357–65.
- [23] Yazer MH, Spinella PC, Allard S, Roxby D, So-Osman C, Lozano M, et al. Vox Sanguinis International Forum on the use of prehospital blood products and pharmaceuticals in the treatment of patients with traumatic haemorrhage. *Vox Sang* 2018;113:701–6.

- [24] Novak DJ, Bai Y, Cooke RK, Marques MB, Fontaine MJ, Gottschall JL, et al. Making thawed universal donor plasma available rapidly for massively bleeding trauma patients: experience from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelets and Plasma Ratios (PROPPR) trial. *Transfusion* 2015;55:1331–9.
- [25] Cap AP, Pidcoke HF, Spinella P, Strandenes G, Borgman MA, Schreiber M, et al. Damage Control Resuscitation. *Military Medicine* 2018;183:36–43.
- [26] Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, et al. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:S70–5.
- [27] Smith IM, Crombie N, Bishop JR, McLaughlin A, Naumann DN, Herbert M, et al. RePHILL: protocol for a randomised controlled trial of pre-hospital blood product resuscitation for trauma: Pre-hospital blood products for trauma-RCT protocol. *Transfusion Med* 2018;28:346–56.
- [28] Spinella PC, Cap AP. Prehospital hemostatic resuscitation to achieve zero preventable deaths after traumatic injury. *Current Opinion in Hematology* 2017;24:529-35.
- [29] Martinaud C, Tiberghien P, Bégué S, Sailliol A, Gross S, Pouget T, et al. Rational and design of the T-STORHM Study: A prospective randomized trial comparing fresh whole blood to blood components for acutely bleeding trauma patients. *Transfus Clin Biol* 2019;26:198-201.
- [30] Le Noel A, Merat S, Ausset S, De Rudnicki S, Mion G. The damage control resuscitation concept. *Ann Fr Anesth Réanim* 2011;30:665–78.
- [31] Beaucreux C, Vivien B, Miles E, Ausset S, Pasquier P. Application of tourniquet in civilian trauma: Systematic review of the literature. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:597-606.
- [32] Reco ANSM. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications – vitalis des recommandations. Site web ANSM : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-information/Transfusion-de-plasma-therapeutique-Produits-indications-Actualisation-2012-des-recommandations-Point-d-info> Accès 20/06/2020
- [33] Oakeshott JE, Griggs JE, Wareham GM, Lyon RM; Kent Surrey Sussex Air ambulance trust. feasibility of prehospital freeze-dried plasma administration in a UK helicopter emergency medical service. *Eur J Emerg Med*. 2019;26:373-8.
- [34] Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, Civadier C, Clavier B, et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion*. 201;53 Suppl 1:65s-71s.
- [35] El-Menyar A, Goyal P, Tilley E, Latifi R. The clinical utility of shock index to predict the need for blood transfusion and outcomes in trauma. *J Surg Res*. 2018;227:52-9.
- [36] Pottecher J, Ageron FX, Fauché C, Chemla D, Noll E, Duranteau J, Chapiteau L, Payen JF, Bouzat P. Prehospital shock index and pulse pressure/heart rate ratio to predict massive transfusion after severe trauma: Retrospective analysis of a large regional trauma database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81:713-22.
- [37] Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wöfl C, Schoechl H, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 2013;17(4):R172.
- [38] Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G Jr, Rue LW 3rd, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: Utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011;70: 384-90.
- [39] Choi PM, Vogel AM. Acute coagulopathy in pediatric trauma. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):343-9.
- [40] Leeper CM, Kutcher M, Nasr I, McKenna C, Billiar T, Neal M, Sperry J, Gaines BA. Acute traumatic coagulopathy in a critically injured pediatric population: Definition, trend over time, and outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(1):34-41.
- [41] Hamele M, Poss WB, Sweney J. Disaster preparedness, pediatric considerations in primary blast injury, chemical, and biological terrorism. *World J Crit Care Med*. 2014; 3:15-23
- [42] Sokol KK, Black GE, Azarow KS, Long W, Martin MJ, Eckert MJ. Prehospital interventions in severely injured pediatric patients: Rethinking the ABCs. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79:983-90.
- [43] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36:296-327.
- [44] Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8:138-44.
- [45] Pati S, Peng Z, Wataha K, Miyazawa B, Potter DR, Kozar RA. Pati S, et al. Lyophilized plasma attenuates vascular permeability, inflammation and lung injury in hemorrhagic shock. *PLoS One* 2018;2;13(2):e0192363.
- [46] Esnault P, Cungi PJ, Romanat PE, D'Aranda E, Cotte J, Bordes J, et al. Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Blood transfusion on battlefield. The Kabul hospital experience. *Ann Fr Anesth reanim* 2013 ;32 :670-5.
- [47] Duranteau J, Asehounne K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant JY. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim*. 2015; 1: 62–74.
- [48] Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Parker PM, Jessup P, Atwell F, et al. Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol: one institution's experience. *Transfusion*. 2012;52(6):1228-36. Cunningham ME, Rosenfeld EH, Zhu H, Naik-Mathuria BJ, Russell RT, Vogel AM. A High Ratio of Plasma: RBC Improves Survival in Massively Transfused Injured Children. *J Surg Res*. 2019;233:213-20.

- [49] Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 ;198:12–21.
- [50] Collins PW, Bell SF, de Lloyd L, Collis RE. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019 ; 37:106–17.
- [51] Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158: 183–188.
- [52] Ducloy-Bouthors, A.S., Duhamel, A., Kipnis, E., Tournoy, A., Prado-Dupont, A., Elkalioubie, A., et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth.* 2016;116, 641–648.
- [53] Roberts I, Shakur H, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, et al. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with post-partum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:143.
- [54] WOMAN Trial Collaborators,. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389, 2105-16.
- [55] Muñoz M, Stensballe, J, Ducloy-Bouthors, AS, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement 2019; 17(2) : 112-36.
- [56] Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT, et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg* 2017;124:216-32
- [57] Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, La Rosa J, Tashkandi A, Tesniere A, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth. Analg.* 2013;116:155–61.
- [58] Weiniger CF, Yakirevich-Amir N, Sela HY, Gural A, Ioscovich A, Einav S. Retrospective study to investigate fresh frozen plasma and packed cell ratios when administered for women with postpartum hemorrhage, before and after introduction of a massive transfusion protocol. *Int J Obstet Anesth* 2018;36:34–41.
- [59] Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Hasegawa J, Nakata M, Murakoshi T, et al. Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study. *Transfusion* 2016 ;56:3042–6.
- [60] Butwick AJ, Aleshi P, Fontaine M, Riley ET, Goodnough LT. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:302–308.
- [61] Lasica M, Sparrow RL, Tacey M, Pollock WE, Wood EM, McQuilten,ZK, members of the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry Steering Committee, 2020. Haematological features, transfusion management and outcomes of massive obstetric haemorrhage: findings from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Br. J. Haematol* 2020;16.
- [62] Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47:1564–72.
- [63] Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212: 272–80.
- [64] Kacmar RM, Mhyre JM, Scavone BM, Fuller AJ, Toledo P. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units. *Anesth. Analg.* 2014;119, 906–10.
- [64] Tanaka H, Matsunaga S, Yamashita,T, Okutomi T, Sakurai A, Sekizawa A, et al,. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56, 715–8.
- [65] Collins, PW, Lilley, G, Bruynseels, D, et al. Fibrin-based clot formation an early and rapidly available biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective cohort study. *Blood.* 2014 ;124:1727-36.
- [66] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton, et al,. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017;119: 411–21.
- [67] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseel, D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, OBS2 study collaborators,. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth* 2017;119: 422–34.
- [68] Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;7: 166–75.
- [69] McNamara H, Kenyon C, Smith R, et al. Four years' experience of a ROTEM® -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2019; 74: 984–91.
- [70] Ozier Y, Muller JY, Mertes PM, Renaudier P, Aguilon P, Canivet N, et al. Transfusion-related acute lung injury: reports to the French Hemovigilance Network through 2008. *Transfusion* 2011;51: 2102–10.
- [71] Henriquez DDCA, Caram-Deelder C, le Cessie S, Zwart JJ, van Roosmalen JJM, Eikenboom JCJ, TeMpOH-1 Research Group,. Association of Timing of Plasma Transfusion With Adverse Maternal Outcomes in Women With Persistent Postpartum Hemorrhage. *JAMA Netw Open* 2, 2019 e1915628.
- [72] Lapichino GE, Ponschab M, Cadamuro J, Süßner S, Gabriel C, Dieplinger B, et al. Concentrated lyophilized plasma used for reconstitution of whole blood leads to higher coagulation factor activity but unchanged thrombin potential compared with fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2017;57:1763–71.
- [73] Garraud O, Aubron C, Ozier Y, Coppo P, Tissot JD, et al. Plasma for direct therapeutic use, for today and tomorrow: A short critical overview. *Transfus Clin Biol* 2018 ;25:281–6.

- [74] Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes AV, Sailliol A, et al. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology* 2012 ;117: 339–46.
- [75] Décision du 1er avril 2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. <https://beta.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038359061>. Vu le 03 juin 2020
- [76] Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS N° 03/ 582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. https://www.hemovigilance-cncrh.fr/Textes/2003/circ_securite_acte_transfusionnel_03_582.pdf. vu le 03 juin 2020
- [77] Instruction N° DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=37235> Vu le 03 juin 2020
- [78] Décret N° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/9/12/AFSP1401585D/jo/texte> Vu le 03 juin 2020
- [79] Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/5/15/SSAP1803010A/jo/texte> Vu le 03 juin 2020
- [80] Arrêté sur l'urgence transfusionnelle arrêté du 10 septembre 2003 et décision du 6/11/2006 <https://ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSI-MDS-bonnes-pratiques-Bonnes-pratiques/Decision-du-10-07-2018-definissant-les-principes-de-bonnes-pratiques-prevues-a-l-article-L.1222-12-du-code-de-la-sante-publique> Vu le 03 juin 2020
- [81] Décision du 1 avril 2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles Journal Officiel du 11/04/2019 <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2019/4/1/SSAM1909723S/jo/texte> Vu le 03 juin 2020