

Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock A Randomized Clinical Trial

Jost D, Lemoine S, Lemoine F, Derkenne C, Beaume S et al.

JAMA Network Open. 2022; 5(7):e2223619. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23619

Problématique.

L'apparition d'une coagulopathie chez un patient victime d'un traumatisme sévère est un marqueur d'aggravation du pronostic vital. Lorsqu'elle est présente, elle est toujours associée à une majoration des besoins transfusionnels, une majoration des syndromes de défaillance multiviscérale et la mortalité est quatre fois plus élevée [1,2]. Cette coagulopathie rapportée chez environ 30% de la population victime d'un traumatisme sévère [2,3] est définie par un TQratio (INR) > 1,2 [4].

L'hypoperfusion et l'attrition tissulaire provoquées sont à l'origine d'une réponse inflammatoire qui favorise la survenue d'une fibrinolyse et d'une fibrinogénolyse et participe à l'altération du glycocalix endothélial [5]. Même si leur contribution est moindre, des facteurs exogènes comme la dilution liée au remplissage vasculaire et l'hypothermie participent également au trouble acquis de l'hémostase [5].

Outre la correction (et la prévention) d'une hypothermie, d'une acidose et d'une hypocalcémie, le traitement de la coagulopathie doit être entrepris le plus précocement possible. En préhospitalier, il repose spécifiquement sur l'apport d'acide tranexamique [5,6].

Une interrogation sur le possible bénéfice d'un apport précoce de PFC est apparue après la publication de travaux Nord-Américains menés en contexte militaire, rapportant une amélioration significative de la survie avec un ratio transfusionnel PGR/PFC élevé (1/1) [7,8]. La question toujours actuelle est de savoir si une transfusion précoce de plasma par son apport de facteurs de coagulation, permet de prévenir ou corriger une coagulopathie post traumatique.

Deux études contrôlées, randomisées ont essayé de répondre à cette question, en s'intéressant au bénéfice d'un apport préhospitalier de plasma frais décongelé sur la survie à 28 jours ou 30 jours au sein d'une population victime d'un traumatisme sévère [9,10]. Les résultats de ces 2 essais ne sont pas concordants. Dans l'étude COMBAT [10], soixante-cinq patients qui ont reçu deux unités de PFC initiés en préhospitalier, ont été comparés à soixante patients d'un groupe contrôle, perfusés uniquement par du sérum salé physiologique. Le délai médian entre traumatisme et admission hospitalière était inférieur à 30 minutes. La transfusion de PFC était initiée en 24 minutes (20-31). Les

soixante-cinq patients du groupe PFC ont tous reçu 2 unités de PFC dont 21 patients (32%) pendant le temps du transport. Cette étude n'a pas montré de différence sur la survie à 28 jours ni sur l'incidence de survenue d'une coagulopathie entre les deux groupes. A l'opposé, dans l'étude PAMPer [11] qui a inclus 501 patients dont 230 dans le groupe PFC (2 unités), les auteurs rapportaient une baisse significative de la mortalité à J+30 dans le groupe PFC (23,2% vs 33% ; $p=0,03$) et une baisse significative de l'INR : 1,3 (1,1-1,6) vs 1,2 (1,1-1,4); $p < 0,001$. Dans cette étude, le délai médian avant admission hospitalière était plus long que dans l'étude COMBAT puisque la médiane avant accès à l'hôpital était de 40 minutes (33-51) dans le groupe PFC. Les critiques principales adressées à cette étude concernaient l'absence totale d'information concernant l'administration d'acide tranexamique ou de fibrinogène au sein de chaque groupe d'une part et d'autre part une mortalité rapportée au cours des 24 premières heures dans le groupe contrôle supérieure au double de celle rapportée dans l'étude COMBAT pour une gravité des lésions initiales et un profil de patients identiques (22,1% vs 10%) et très différente de celle rapportée dans la littérature pour des patients de sévérité comparable [11].

L'étude que nous rapportons ici tente de répondre à l'interrogation concernant l'intérêt de l'apport d'un plasma lyophilisé reconstitué, sur la prévention de survenue d'une coagulopathie traumatique et la survie à 28 jours d'une population victime d'un traumatisme sévère.

Les objectifs de cette étude.

L'objectif primaire de cette étude était de savoir si au sein d'une population à risque élevé de choc hémorragique post traumatique, un apport préhospitalier de plasma lyophilisé reconstitué comparé à un remplissage vasculaire avec du sérum salé physiologique induisait ou non une baisse d'incidence de survenue de coagulopathie mesurée sur l'INR ($>1,2$) à l'admission hospitalière.

Les objectifs secondaires concernaient ;

- Le delta d'INR entre la mesure à l'arrivée de l'équipe préhospitalière sur les lieux de l'accident et l'INR avant de déposer la victime dans la structure d'accueil hospitalière.
- les besoins d'une transfusion massive (définie par un apport ≥ 10 PGR/24 premières heures)
- La survie à vingt-huit jours
- La faisabilité de l'administration de PLYO en préhospitalier

Type d'étude.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et ouverte.

Matériel et méthode.

En pratique, l'apport de PFC sur le terrain est soumis à la phase de décongélation (30 min) et à une étape plus ou moins longue d'acheminement, rendant en France son utilisation exceptionnelle en préhospitalier. Le PLYO du centre de transfusion sanguine des armées est un plasma immédiatement et rapidement disponible dès la phase préhospitalière (moins de 6 minutes). Il peut être stocké à température ambiante et il est compatible avec tous les groupes sanguins.

L'étude s'est déroulée selon le schéma suivant : au cours de la phase préhospitalière le groupe PLYO a bénéficié du traitement admis comme référence à la fois symptomatique et étiologique, et de l'administration de PLYO. Le groupe contrôle a bénéficié du même traitement de référence (symptomatique et étiologique), mais il n'a pas reçu de PLYO qui a été remplacé par du sérum physiologique.

Les critères d'inclusion étaient strictement identiques à ceux retenus dans les études COMBAT et PAMPer. A savoir : personne majeure, victime d'un choc hémorragique d'origine traumatique défini par une PAS <70 mm Hg ou une PAS comprise entre 71 et 90 mm Hg ET une fréquence cardiaque > 108 battements par minute, à un moment donné de la prise en charge médicalisée (les critères de PAS et de fréquence cardiaque n'avaient pas besoin d'être simultanés).

Les critères de non inclusions étaient usuels pour ce type d'étude (refus de participer, population pédiatrique, grossesse en cours, population privée de liberté, non affiliée à un régime de protection sociale, arrêt cardiaque, apport de facteur de coagulation autre que PLYO). Les patients étaient exclus si le prélèvement initial n'était pas exploitable, quelle que soit la raison ou si un refus secondaire était exprimé par le patient ou ses ayants-droits.

Résultats principaux.

Cent-cinquante patients ont été randomisés sur une durée d'étude de 42 mois (30 mois prévus initialement). Seize patients ont été exclus (huit dans chacun des deux bras). Au final, ont été retenus pour analyse : cent-trente-quatre patients qui ont été inclus par 10 centres métropolitains avec un nombre d'inclusions variant de 1 à 86 en fonction des centres. La population incluse était comparable aux populations victimes d'un traumatisme sévère rapportée dans les études Européennes. A savoir : une population jeune (âge moyen 34 ans [26-49]) avec une sur représentation masculine (n=110, 82%), essentiellement victime d'un traumatisme fermé (n=80 ; 60%). Soixante-huit patients ont été inclus dans le bras PLYO et 66 patients ont été inclus dans le groupe contrôle.

Les 2 groupes sont tout à fait comparables concernant les caractéristiques de la population (démographie, mécanisme lésionnel, type de lésions observées). Ils sont également similaires si on s'intéresse à la gravité initiale (Shock Index et lactatémie), la durée de prise en charge médicale sur les lieux (61 vs 62 mn), le délai séparant l'heure de survenue du traumatisme et l'heure d'admission

hospitalière (90 vs 91 mn) et les thérapeutiques initiées sur les lieux de prise en charge avec plus de patients intubés dans le groupe PLYO (22 vs 16).

Après admission hospitalière, il n'a pas été constaté de différence de l'INR = 1,21 [1,12-1,49] dans le groupe PLYO versus 1,20 [1,10-1,39] dans le groupe contrôle. Il n'existait pas de différence quant au nombre de patients ayant nécessité une transfusion massive (n=7 [10,3%] dans le bras PLYO versus n=4 [6,1%] dans le bras contrôle p= 0,37). Il n'existait pas non plus de différence quant à la mortalité à 28 jours (n=12 [17,6%] dans le bras PLYO vs n=10 [15,2%] dans le bras contrôle; p=0,7).

Conclusions.

Les auteurs concluent sur la faisabilité et la sécurité d'usage du PLYO en préhospitalier. Cependant, l'usage de PLYO en préhospitalier n'a pas permis de prévenir ou corriger une coagulopathie post traumatique. Il n'a pas permis non plus de réduire la mortalité à 28 jours comparé à un groupe où le PLYO était remplacé par du sérum salé physiologique.

Commentaires.

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée multicentrique qui repose en grande partie sur les équipes du service de santé des armées (BSPP et BMPM) qui ont inclus 102 des 134 patients de l'étude.

Les difficultés de recrutement ont été importantes, comme en témoignent la prolongation de la phase d'inclusion (42 vs 30 mois) et les 2 modifications de protocole survenues au cours de la phase d'inclusion :

- Un abandon de la mesure du delta INR qui était un des objectifs secondaire initial, défini par la différence de valeur entre l'INR mesuré à l'arrivée sur les lieux et l'INR de fin de médicalisation préhospitalière. Cet abandon a été validé par le comité d'étude face à la difficulté d'obtenir un second prélèvement sanguin réalisé par les équipes préhospitalières.
- Un élargissement des critères d'inclusion qui est survenu vingt mois après le début de l'étude se traduisant par un abaissement de la valeur palier du shock index qui passe de 1,3 à 1,1.

Cinq violations de protocole ont été rapportées dans le groupe PLYO versus 7 violations dans le groupe contrôle.

Contrairement à l'idée répandue après la publication des études PAMPer et COMBAT concernant la possible plus-value d'un apport préhospitalier de PFC dès lors que la durée de transport excédait 20 minutes, cette étude a montré que le délai séparant le traumatisme de la transfusion de PLYO n'était pas un facteur à prendre en compte dans la décision d'un apport de PFC en préhospitalier.

Dans cette étude l'apport de PLYO a été possible en préhospitalier, et n'a jamais été suivi d'un évènement indésirable lié au soin.

Il est probable que nous ne verrons pas de sitôt une quatrième étude comparant PFC ou PLYO versus sérum salé physiologique en préhospitalier. Le PLYO utilisé en préhospitalier n'a pas modifié l'incidence de survenue d'une coagulopathie post traumatique et n'a pas modifié la survie à 28 jours. En parallèle, l'étude randomisée multicentrique RePHILL publiée cette année (Avril 2022) a inclus en préhospitalier 432 patients traumatisés sévères (ISS médian 36) et hypotendus (PAS < 90 mmHg) [12]. Dans cette étude, 209 patients perfusés avec 2 PGR + 2 PLYO ont été comparés à 223 patients perfusés avec du sérum salé physiologique. La mortalité à 30 jours a été identique dans les deux groupes (42% dans le groupe PGR-PLYO vs 45% dans le groupe sérum salé physiologique [p=0,59]) et il n'a pas été mis en évidence de différence quant à l'incidence des coagulopathies définies par un INR > 1,5 dans les deux groupes.

Faut-il pour autant retirer le PLYO des dotations préhospitalières ? Les critères d'inclusions retenus, identiques aux études PAMPer et COMBAT étaient-ils réellement adaptés ?

En préhospitalier, un Shock-index élevé est un marqueur fiable de la nécessité d'une transfusion massive ou d'un geste d'hémostase en urgence à l'accueil hospitalier [13,14]. En revanche, c'est un marqueur médiocre de la survenue d'une coagulopathie traumatique (Se=0,65 et Sp=0,77) [15]. Il faut probablement affiner les critères cliniques de prédiction (contexte, gravité, association traumatisme crânien grave et choc hémorragique par exemple plutôt que risque élevé de choc hémorragique seul), prendre en compte la réponse à la réanimation associée à la mesure de l'hémoglobine (et sa variation), et probablement se doter d'éléments diagnostiques biologiques embarqués (INR, Thromboélastographe) avant d'écarter définitivement l'usage de PLYO en préhospitalier.

Plus généralement, d'autres travaux nous semblent devoir être menés afin de préciser les indications et modalités de la transfusion préhospitalière en pratique civile.

Références

[1] MacLeod J.B, Lynn M, McKeinney et al. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma. J Trauma. 2003; 55: 39-44.

[2] Maegele M, Lefering R, Yucel N et al. Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German trauma registry on 8724 patients. Injury. 2007; 38: 298-304.

- [3] Brohi K, Singh J, Heron M, Coast T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54: 1127-30.
- [4] Frith D, Goslings JC, Gaarder C et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8:1919-25.
- [5] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019; 23: 98.
- [6] Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH 2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 23-32.
- [7] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63: 805-13.
- [8] Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013; 148: 127-36.
- [9] Moore HB, Moore EE, Chapman MP et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. (COMBAT Trial). *Lancet* 2018; 392: 283-91.
- [10] Sperry JL, Guyette FX, Brown JB. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. (PAMPer Trial). *N Engl J Med*. 2018; 379:315-26.
- [11] David JS, Bouzat P. Correspondance. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1783
- [12] Crombie N, Doughty HA, Bishop BRB et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4):e250-e261. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0
- [13] Schroll R, Swift D, Tatum D et al. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. *Injury*. 2018; 49:15-19
- [14] Hamada SR, Rosa A, Gauss T et al. Development and validation of a pre-hospital « Red Flag » alert for activation of intra-hospital haemorrhage control response in blunt trauma. *Crit Care*. 2018; 22: R113
- [15] David JS, Voiglio E, Cesareo E. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sanguinis*. 2017; 112:557-66

Éric Cesareo,

SAMU 69

Groupelement Hospitalier Centre - Hôpital Édouard Herriot

5, place d'Arsonval

69 437 Lyon Cedex 03

eric.cesareo@chu-lyon.fr

Jean-Stéphane David,

Service Anesthésie-Réanimation

Université lyon1

Groupelement Hospitalier Sud – Hôpital Pierre Bénite

165 Chemin du Grand Revoyet,

69495 Pierre-Bénite

Stéphane Travers

Service de santé des armées,

Brigade de sapeurs-pompiers de Paris,

1, place Jules-Renard,

75017 Paris, France.