

Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.

Nicholas Crombie, Heidi A Doughty, Jonathan R B Bishop, Amisha Desai, Emily F Dixon, James M Hancox, Mike J Herbert, Caroline Leech, Simon J Lewis, Mark R Nash, David N Naumann, Gemma Slinn, Hazel Smith, Iain M Smith, Rebekah K Wale, Alastair Wilson, Natalie Ives, Gavin D Perkins, RePHILL collaborative group

Lancet Haematol. 2022. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881397/>

Commentaires par:

Axel Benhamed,

Service SAMU-Urgences, Groupement Hospitalier Centre - Hôpital Édouard Herriot

5, place d'Arsonval 69 437 Lyon Cedex 03

axel.benhamed@chu-lyon.fr

Problématique

L'optimisation de la prise en charge des patients traumatisés sévères présentant ou à risque de présenter une hémorragie grave reste un enjeu majeur en 2022. Ce d'autant que peu d'avancées thérapeutiques majeures ont été proposées ces dernières années. Il est toutefois bien prouvé que le contrôle précoce de la source du saignement, la lutte contre son aggravation incluant la prévention de la triade létale, et la transfusion précoce de produits sanguins étaient associés à un bénéfice sur la mortalité [1] [2]. En outre, il a particulièrement été illustré que la mortalité des premières heures [3] était en grande partie le fait d'une hémorragie grave et qu'un certain nombre de décès évitables ou potentiellement évitables étaient liés à une prise en charge non optimale du saignement [4] [5]. Ainsi, les travaux visant à évaluer le bénéfice de la transfusion de produits sanguins labiles au stade le plus précoce possible, en préhospitalier, se multiplient. Pourtant il reste débattu malgré plusieurs essais randomisés (en faveur de la transfusion de plasma en préhospitalier: PAMPer trial [6], contre : COMBAT trial [7], PREHO PLYO trial [8]) alors même que le poids de l'organisation logistique et les coûts potentiels générés par l'implémentation de la transfusion préhospitalière requiert un fondement scientifique fort.

Les objectifs de l'étude

L'étude visait à étudier l'impact de l'utilisation préhospitalière de l'association de culots de globules rouges (CGR) + plasma lyophilisé (PLyo) sur la perfusion tissulaire, mesurée par la clairance du lactate et/ou la mortalité, en comparaison à une réanimation volémique par cristalloïdes seuls (NaCl 0.9%).

Matériel et méthode

Type d'étude

Il s'agit d'un essai clinique de supériorité, de phase 3, multicentrique, contrôlé, randomisé, en simple aveugle, en intention de traité, en deux groupes parallèles. Quatre services d'urgence préhospitaliers (incluant un médecin et un personnel paramédical, transporté par véhicule terrestre ou hélicoptère) au Royaume-Uni ont participé (novembre 2016 à janvier 2021).

Intervention

Une randomisation en bloc 1 : 1 (avec stratification par site) a été effectuée afin de comparer deux stratégies de réanimation préhospitalière : CGR (groupe O, Rhésus NEG, Kell NEG) associés à du PLyo ou NaCl 0,9 % seul. Les produits étaient scellés dans des boîtes de poids et d'apparence identiques, et un monitoring thermique continu était prévu.

Le groupe intervention (CGR + PLyo) recevait jusqu'à 2 unités de CGR (volume moyen 292mL) et 2 unités de PLyo (volume moyen 213mL), en alternant 1 CGR et 1 PLyo. Au-delà de 4 unités de produits sanguins labiles, et si la pression artérielle systolique était encore inférieure à 90 mmHg, alors la réanimation préhospitalière était poursuivie avec du NaCl 0,9%. Le groupe contrôle recevait jusqu'à 4 bolus de 250mL de NaCl 0,9%. Le protocole ne proposait pas l'utilisation de catécholamines.

Pour les deux groupes, les interventions ont été réalisées jusqu'à l'arrivée à l'hôpital, le retour d'une PAS $\geq$ 90 mm Hg, ou la palpation d'un pouls radial.

Une mesure de la lactatémie capillaire était réalisée avant réalisation d'un des deux protocoles et un contrôle était réalisé à H+2.

Participants

- *Critères d'inclusion:* patients âgés de 16 ans et plus victimes d'un traumatisme et présentant une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg ou absence de pouls radial perçu) jugé en lien avec une hémorragie d'origine traumatique.

- *Critères d'exclusion*: transfusion préalable de produits sanguins, opposition connue à la transfusion, grossesse, traumatisme crânien isolé sans signe d'hémorragie majeure, patients prisonniers. Le protocole a été secondairement modifié pour également exclure les patients ayant présenté un arrêt cardiaque traumatique lorsque celui-ci avait lieu avant l'arrivée de l'équipe préhospitalière ou que la cause principale n'était pas une hypovolémie.
- Si un critère d'exclusion était découvert après inclusion, le patient concerné restait dans l'étude avec respect du protocole.
- Si un patient se retirait de l'étude, les données collectées jusqu'alors étaient analysées
- La taille estimée nécessaire pour montrer une différence de 10% sur le critère de jugement principal était de 438 participants

Critères de jugement :

- *Principal* (composite) : mortalité (décès à tout moment entre le traumatisme et la sortie de l'hôpital) et/ou échec à la décroissance de la lactatémie d'au moins 20 % par heure dans les 2 premières heures après randomisation.
- *Secondaires* :
 - Chacun des critères individuels du critère de jugement principal,
 - La mortalité toutes causes confondues, dans les 3 heures et jusqu'à 30 jours après la randomisation,
 - Les délais préhospitaliers,
 - Le type et le volume de remplissage administré avant et après l'intervention,
 - Les paramètres vitaux (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, fréquence respiratoire, saturation pulsée en oxygène)
 - La concentration de lactate veineux,
 - La concentration d'hémoglobine et la coagulopathie associée au traumatisme
 - le total de produits sanguins transfusés
 - Le nombre de jours sans défaillance d'organe,
 - L'incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë,
 - Les complications liées à la transfusion,
 - La fonction plaquettaire.

Résultats principaux

Caractéristiques de la population d'étude

Le recrutement a dû être stoppé avant d'atteindre la taille prévue de l'échantillon en raison de la pandémie de COVID-19 et de la fin programmée du financement de l'étude.

Au total 432 participants (vs 490 prévus incluant les perdus de vue) ont été randomisés (209 dans le groupe intervention vs 223 groupe contrôle). L'âge médian était respectivement de 38 vs 39 ans et chaque participant était constitué de 82% d'hommes. Les traumatismes étaient en rapport avec un AVP dans 62% des cas, 16% étaient des traumatismes par arme blanche et 12% des chutes. Le délai moyen entre l'appel et l'arrivée de l'équipe sur place était de 30 vs 31 minutes. La PAS initiale moyenne était de 73mmHg dans les deux groupes, le GCS médian de 8 [3-14] et de 6 [3-14]. L'Injury Severity Score était de 36 [25-49] vs 36 [25-50]. Le transport préhospitalier se faisait par la route dans 62 % des cas.

Avant randomisation, les participants avaient reçu en moyenne 422 et 437mL de cristalloïdes, et de l'EXACYL® dans 87 et 92% des cas. Les participants du groupe intervention ont reçu en moyenne 1,6 unités de CGR ($\Leftrightarrow$ 443 mL) et 1,3 unités de Plyo ($\Leftrightarrow$ 266 mL). Les participants du groupe contrôle ont reçu eux en moyenne 2,6 unités de NaCl 0,9% ($\Leftrightarrow$ 638 mL).

Le critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal survenait pour 64% dans le groupe intervention vs 65% dans le groupe contrôle soit un risque relatif ajusté de 1,01 avec un IC95% [0,88-1,17].

Les critères de jugement secondaires :

Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative pour les critères suivants:

- La mortalité : 43% vs 45% (RR ajusté 0,97 ; IC95% [0,78-1,20])
- Échec de clairance du lactate: 50% vs 55% (RR ajusté 0,94 ; IC95% : [0,78-1,13])
- La concentration plasmatique de lactate à l'arrivée aux urgences (7,04 vs 6,93 mM/L, p=0.87)
- La proportion de patients avec un INR > 1.5 (14% vs 16%, p =0,80)
- La mesure des paramètres vitaux à l'arrivée aux urgences
- La mortalité à H3 (16% vs 22%, RR ajusté 0,75 ; IC95% [0,50-1,13])
- La mortalité à J30 (42% vs 45%, RR ajusté 0,94 ; IC95% [0,76-1,17])

Une différence significative en faveur du groupe intervention était retrouvée sur la concentration d'hémoglobine à l'arrivée aux urgences (13,3 vs 11,8 g/dL, p<0,0001). La fréquence des effets

indésirables (7%) était identique dans les groupes. Aucun décès lié à l'intervention n'a été rapporté.

Conclusion des auteurs

Cet essai n'a pas permis de montrer que chez les patients adultes en choc hémorragique d'origine traumatique la transfusion préhospitalière par CGR+PLyo était supérieure au remplissage vasculaire par NaCl 0,9%. Des études complémentaires restent nécessaires pour identifier la population cible qui pourrait bénéficier d'une telle stratégie de réanimation.

Commentaires

Les forces de l'étude

- Son intérêt pour notre pratique; a fortiori dans un système médicalisé comme le nôtre avec un accès « facile » à la transfusion préhospitalière [9]
- Sa qualité méthodologique : randomisation, analyse en intention de traiter, évaluation à l'aveugle, suivi quasi complet.
- Critère de jugement fort et objectif (mortalité)

Les limites de l'étude

- Peu de patients présentaient une anémie (seuls 9 patients du groupe NaCl 0.9% avaient une Hb <80g/L) ce qui peut avoir sous-estimé l'effet de l'intervention. De même seulement 14 et 16% des patients présentaient un INR > 1.5 à l'admission alors que le bénéfice potentiel est attendu chez les patients présentant une coagulopathie.
- Critère de jugement principal composite discutable au vu de la différence du retentissement pour le patient entre les deux (décès et clairance du lactate).
- La pertinence clinique de la clairance du lactate peut être discutée. En effet, le taux de lactate a pu être influencé par d'autres covariables non mesurées (e.g. alcoolémie)
- L'essai manque probablement de puissance du fait d'un arrêt prématuré.
- L'intervention n'a pas exploré les différents ratios plasma/globules rouges, par exemple 2:1, ce qui pourrait amener à des résultats différents.
- D'autres composants tels que le sang total, les plaquettes, le calcium, le fibrinogène n'ont pas été évalué. De même l'utilisation de catécholamines n'était pas intégré aux prises en charges.
- Une fois l'allocation à un groupe effectué, les médecins n'étaient pas en aveugle du traitement reçu, ce qui pourrait entraîner plusieurs biais : (e.g si le médecin en charge sait qu'un patient a

déjà reçu des produits sanguins, il peut être moins attentif quant au besoin d'une nouvelle transfusion mais davantage vigilant quant à la survenue d'événements indésirables.

- Les délais entre le traumatisme et les thérapeutiques d'hémostase n'ont pas été rapportés ce qui pourtant impacte fortement sur la mortalité
- La majorité des patients souffraient de traumatismes fermés, limitant l'interprétation chez les patients victimes d'un traumatisme pénétrant.

Références

1. 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 Surg.* 2013;148(2):127-36.
2. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(5):471-82.
3. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, Robles AJ, Meizoso JP, Namias N, et al. The why and how our trauma patients die: A prospective Multicenter Western Trauma Association study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(5):864-70.
4. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6 Suppl 5):S431-7.
5. Davis JS, Satahoo SS, Butler FK, Dermer H, Naranjo D, Julien K, et al. An analysis of prehospital deaths: Who can we save? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(2):213-8.
6. 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(4):315-26.
7. 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;392(10144):283-91.
8. Jost D, Lemoine S, Lemoine F, Derkenne C, Beaume S, Lanoe V, et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2223619.
9. Vardon F, Bounes V, Ducasse JL, Minville V, Lapostolle F. [Out-of-hospital equipment of emergency medical services for hemorrhagic shock management: can do better!]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(12):621-5.