

Transfusion de plasma en situation pré hospitalière L'étude PREHO - PLYO

*Dr Daniel Jost S. Lemoine, F. Lemoine,
C. Derkenne, B. Prunet, S. Travers*

Et le groupe de travail de la BSPP sur le PLYO



Service médical d'urgence de la Brigade de sapeurs pompiers de Paris
Avec la participation du Service de Santé des Armées et du
Centre de Transfusion Sanguine des Armées

La transfusion de plasma cryodesséché en milieu militaire

1939-45

Le plasma cryodesséché US était la 1ère source de plasma

*Kendrick F. Medical Department United States Army in World War II:
Blood Program in World War II. US Army Med Dep Office of Medical
History. 1964.*

1949

1ère production plasma cryodesséché français

1950 - 53

Guerre de Corée

1955 - 75

Guerre du Vietnam -> épidémie d'hépatite US

1985

Epidemie VIH -> arrêt de tous les plasmas secs

1994

CTSA Plasma cryodésecché 10 donneurs max

2012

CTSA nouveau « PLYO » sécurisé par Amotosalen

*Rôle du PLYO dans le « Damage Control »
dans les forces armées françaises
Sailliol et al . Transfusion 2013*

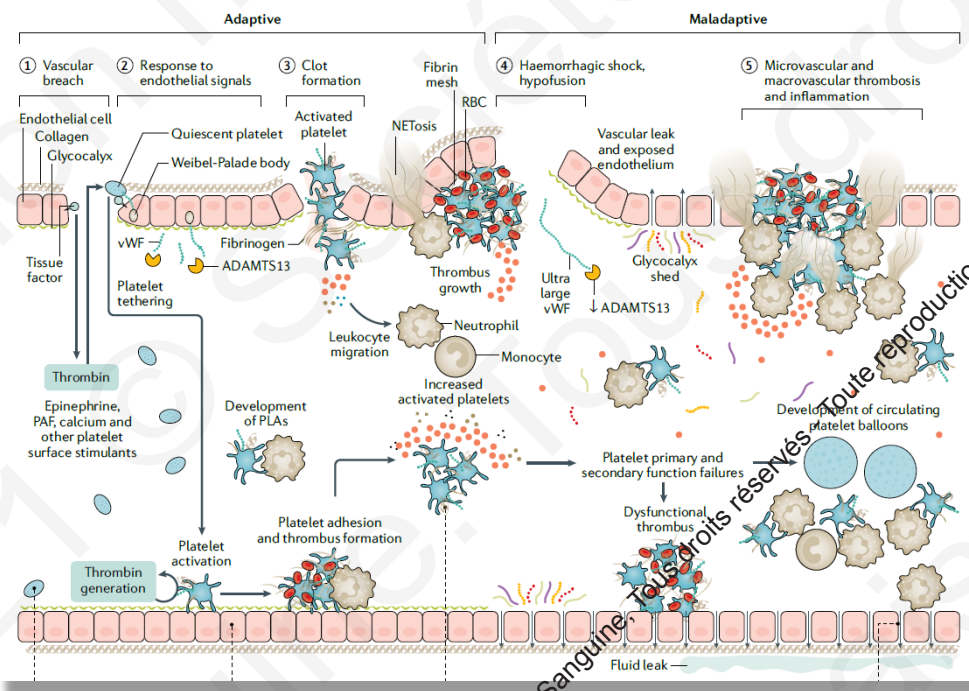
2015

1er PLYO sur blessé civil (Medicaïr)



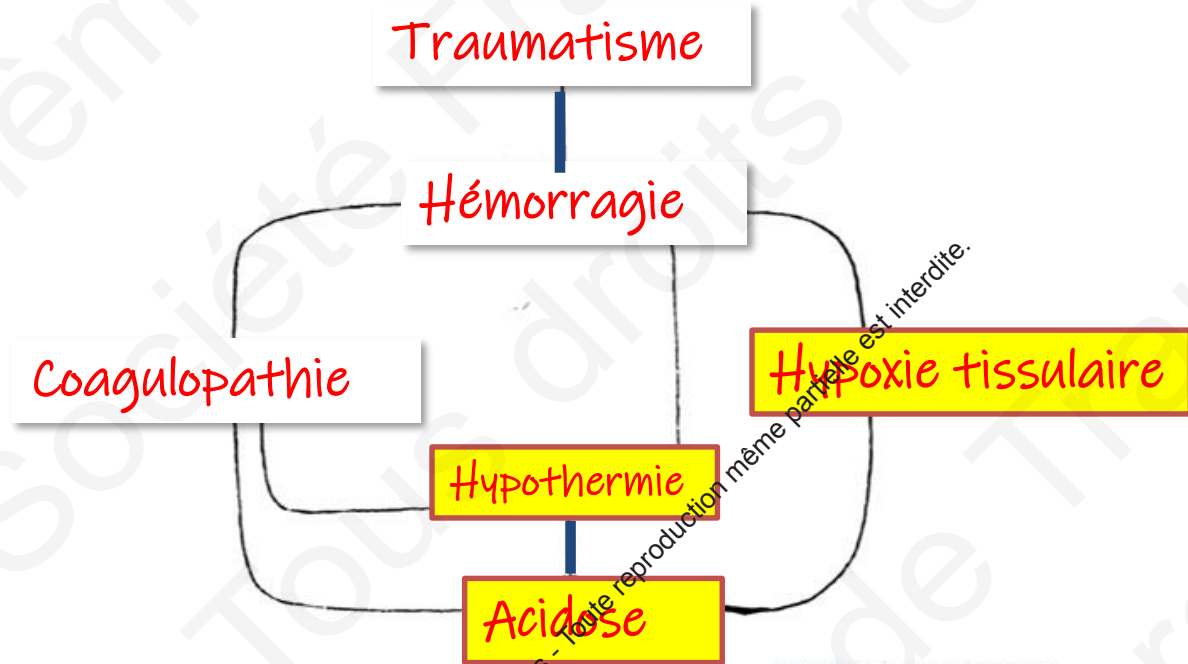
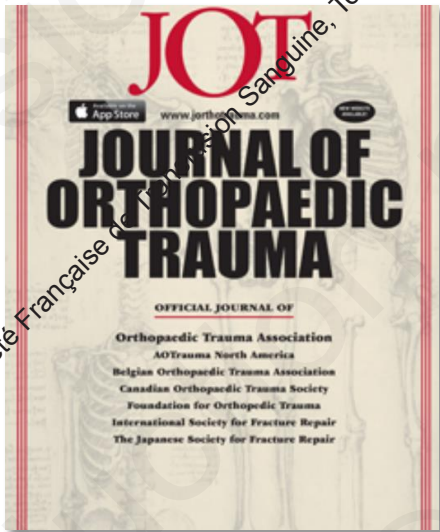
Qu'attend-on du plasma chez le traumatisé ?

Un des outils de la réanimation du choc hémorragique pour diminuer la morbi-mortalité et faire de l'épargne transfusionnelle



Moore et al. Nature Reviews 2021

On en attend une correction de la coagulopathie post-traumatique



Kashuk et al. J Trauma 1982

On attend une correction tout au moins partielle du déficit post traumatique de Fact de coagulation, des protéines du plasma.

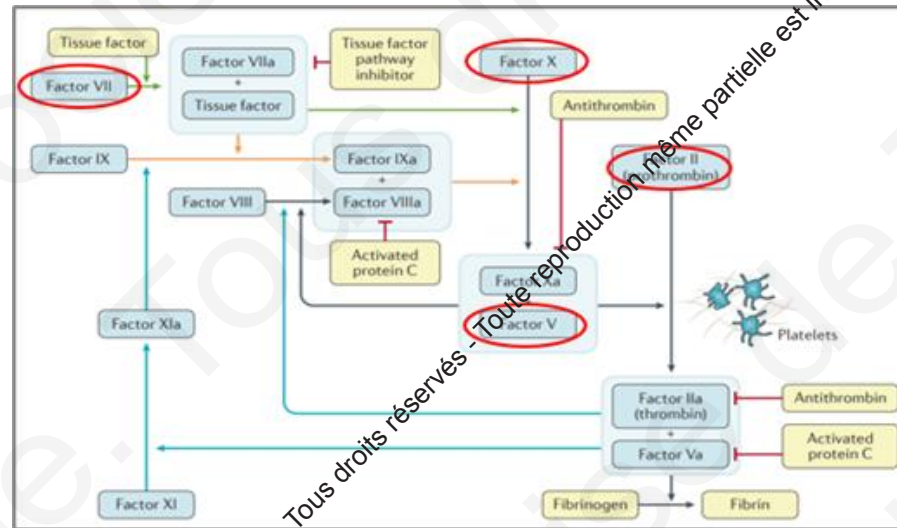
Définitions de la coagulopathie post trauma.

Selon les auteurs

1.2 < INR < 1.5 : Coagulopathie modérée

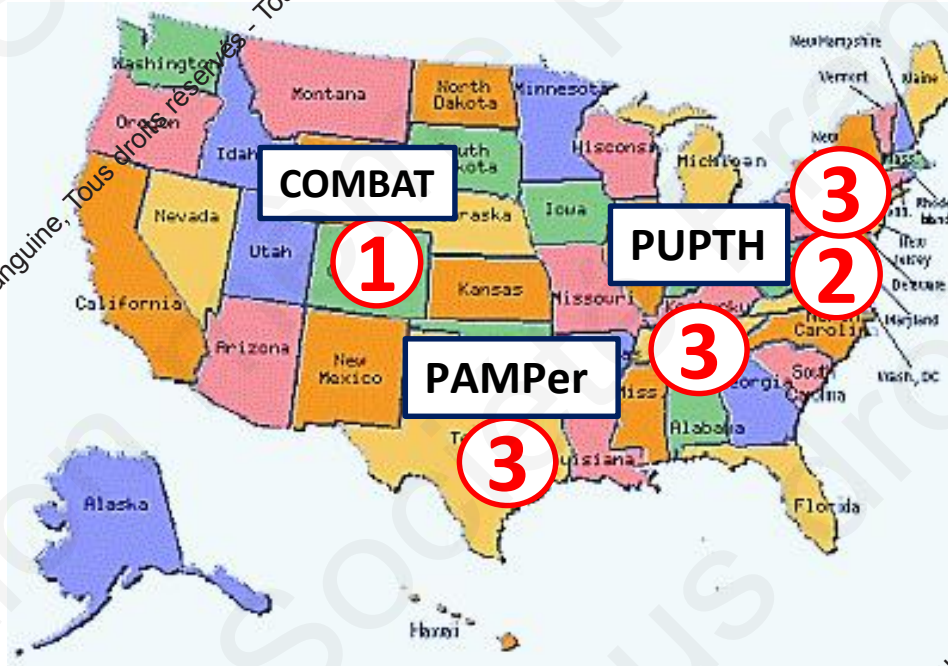
INR > 1.5 : Coagulopathie sévère

L'INR (TP) a ses limites
Mais il est le paramètre le plus « démocratisé pour évaluer la coagulopathie post Trauma.



Thromboélastométrie
ROTEM TEG

Les études américaines récentes



(Plasma congelé décongelé)

1

COMBAT

Control of Major Bleeding after Trauma – Denver

2

PUPTH

Prehosp Use of Plasma in Traumatic Hemorrhage - Virginie

3

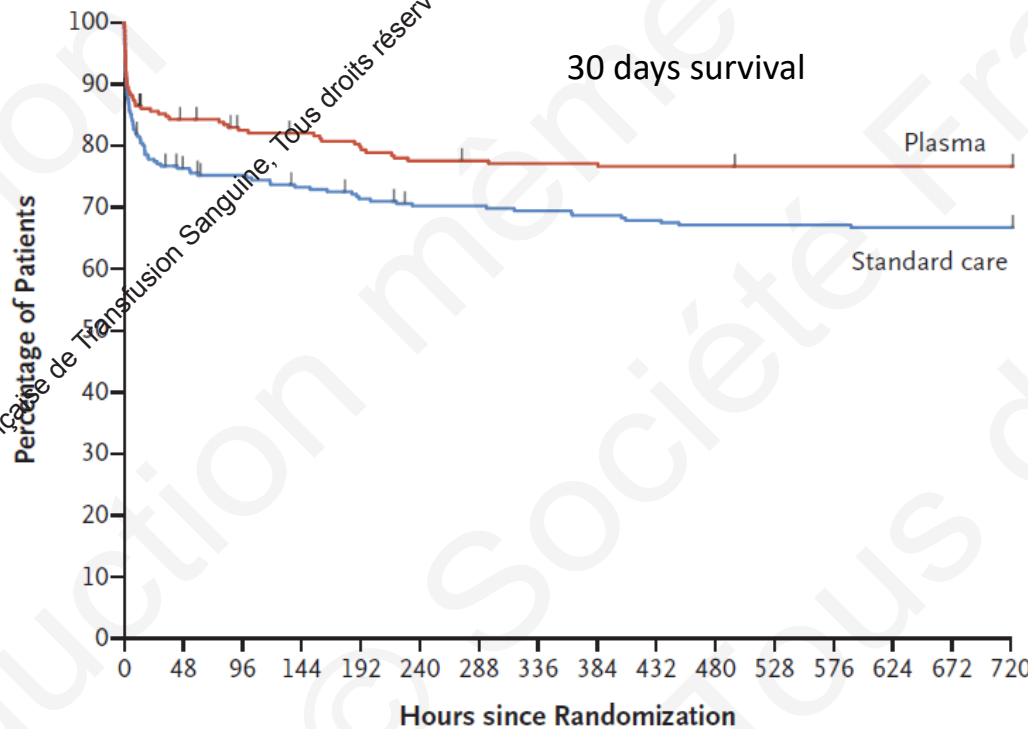
PAMPer

Prehospital Air Medical Plasma trial Tennessee – Texas- Pennsylvanie

Points communs aux 3 études US

- **Objectif** : Etudes randomisées contrôlées ouvertes d'efficacité Plasma vs TTT conventionnel (Sérum physio)
- **Critères de jugement**
 - La survie à 24 heures et 28 jours
 - La coagulopathie post-traumatique
 - les besoins transfusionnels dans les 1ers jours d'hospitalisation
 - Les événements indésirables post transfusionnels
- **Méthodologie**
 - Plasma décongelé vs sérum physio
 - Critères d'inclusion : trauma avec PA < 70 mmHg ou < 90 mmHg et FC > 108
 - Administration par des paramedics de 2 unités avant arrivée à l'hôpital

Les résultats des études US



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 26, 2018 VOL. 379 NO. 4

Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock

J.L. Sperry, F.X. Guyette, J.B. Brown, M.H. Yazer, D.J. Trunzi, B.J. Early-Young, P.W. Adams, B.J. Daley, R.S. Miller, B.G. Harbrecht, J.A. Claridge, H.A. Phelan, W.R. Witham, A.T. Putnam, T.M. Duane, L.H. Alarcon, C.W. Callaway, B.S. Zuckerbraun, M.D. Neal, M.R. Rosengart, R.M. Forsythe, T.R. Billar, D.M. Yealy, A.B. Peltzman, and M.S. Zenati, for the PAMPer Study Group*

Outcome	Standard-Care Group (N=271)	Plasma Group (N=230)	Difference (95% CI)†	Observed P Value‡
24-hr mortality — no. (%)	60 (22.1)	32 (13.9)	-8.2 (-14.9 to -1.6)	0.02
Median total 24-hr volume of blood components transfused (IQR) — units	4 (2 to 16)	3 (0 to 10)		0.02
Median initial prothrombin-time ratio (IQR)¶	1.3 (1.1 to 1.6)	1.2 (1.1 to 1.4)		<0.001

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Produktion même partielle est interdite.

Etude française « PREHO-PLYO »

Jost et al. *Trials* (2020) 21:106
<https://doi.org/10.1186/s13063-020-4049-1>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access

French lyophilized plasma versus normal saline for post-traumatic coagulopathy prevention and correction: PREHO-PLYO protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial



Daniel Jost^{1*}, Sabine Lemoine¹, Frederic Lemoine¹, Vincent Lanoe¹, Olga Maurin¹, Clément Derkenne¹, Marilyn Franchin Frattini¹, Maëlle Delacote¹, Edouard Segueineau¹, Anne Godefroy¹, Nicolas Hervault¹, Ludovic Delhaye¹, Nicolas Pouliquen¹, Emilie Louis-Delauriere², Julie Trichereau¹, Florian Roquet¹, Marina Salomé¹, Catherine Verret², René Bihannic¹, Romain Jouffroy¹, Benoit Frattini¹, Vivien Hong Van Ha¹, Pascal Dang-Minh¹, Stéphane Travers^{1,3}, Michel Bignand¹, Christophe Martinaud^{3,4}, Eliane Garrabe^{3,5}, Sylvain Ausset^{3,5}, Bertrand Prunet^{1,3}, Anne Sailliol^{3,4,6}, Jean Pierre Tourtier^{1,3,7} and for the PREHO-PLYO Study Group

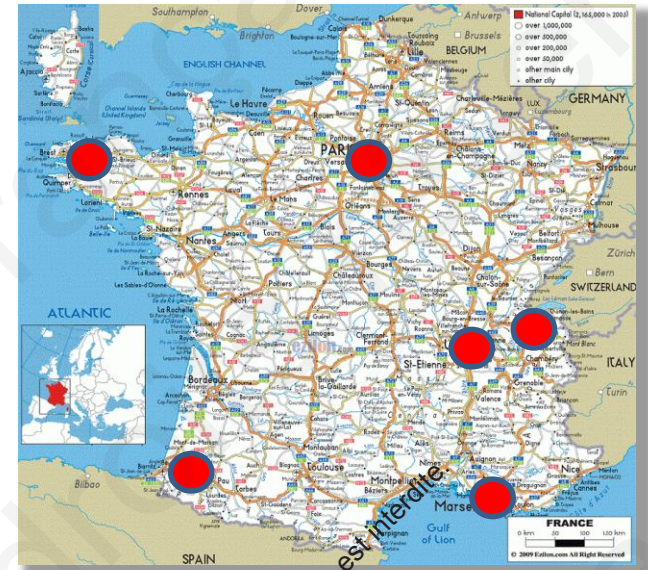
Méthodes

Etude randomisée contrôlée
ouverte multicentrique

Paris – Marseille – Annecy – Lyon – Brest - Pau

2 groupes parallèles :

PLVO versus TTT standard (sérum physio)



Critères d'inclusion

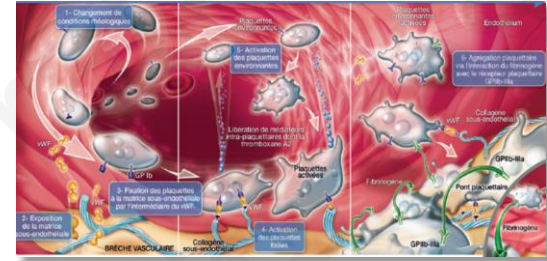
Traumatisé grave en choc hémorragique pris en charge par une AR / SMUR.

PAS < 70 mmHg ou Shock Index > 1,1

Age > 18 ans

Objectif principal

Vérifier que
le PLYO préhosp. (vs. Sérum Physio)
diminue l'incidence
de la coagulopathie post traumatique



Critère de j. principal

Valeur de l'INR
à l'arrivée à l'hôpital



Objectifs secondaires

Le PLYO

- Est-il **utilisable** en milieu civil pré-hospitalier ?
- Diminue-t-il **les besoins transfusionnels** ?
- Diminue-t-il **la durée de séjour** en réanimation ?
- Améliore-t-il **la survie à J30** ?
- Est-il utilisé en toute **sécurité** du point de vue transfusionnel ?



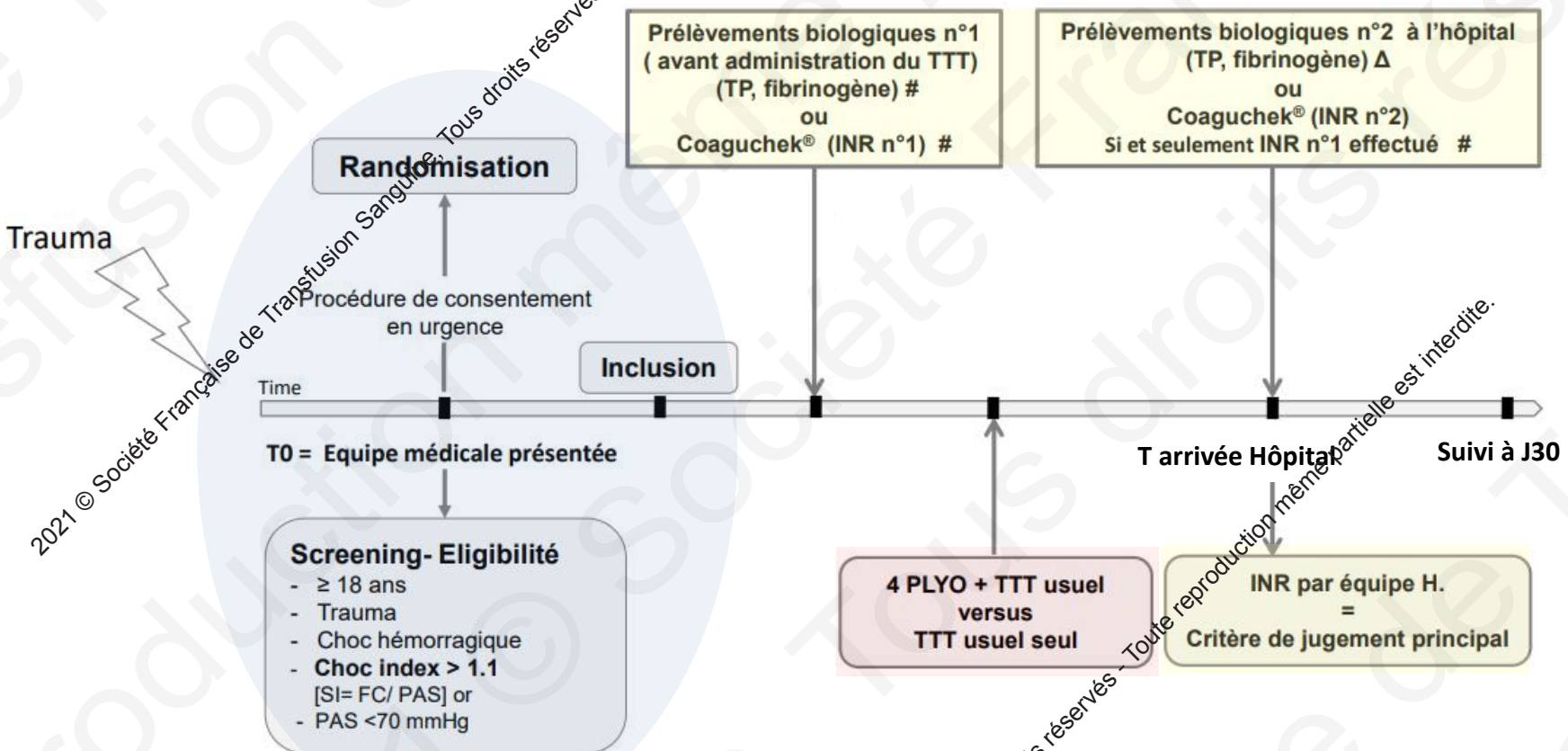
Critères de j. secondaires

- **Pb techniques et logistiques** rencontrés
- **Perte de temps préhosp** liée à la transfusion préH
- Taux de patients avec **transfusion massive**
- **Durées de survie**
- L'observation des EIG



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Synopsis



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Résumé du Diagramme de flux

Avril 2016 à Oct. 2019

134 patients inclus



PLYO

SERUM PHYSIO

68 patients analysés
(ITT modifiée)

66 patients analysés
(ITT modifiée)

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

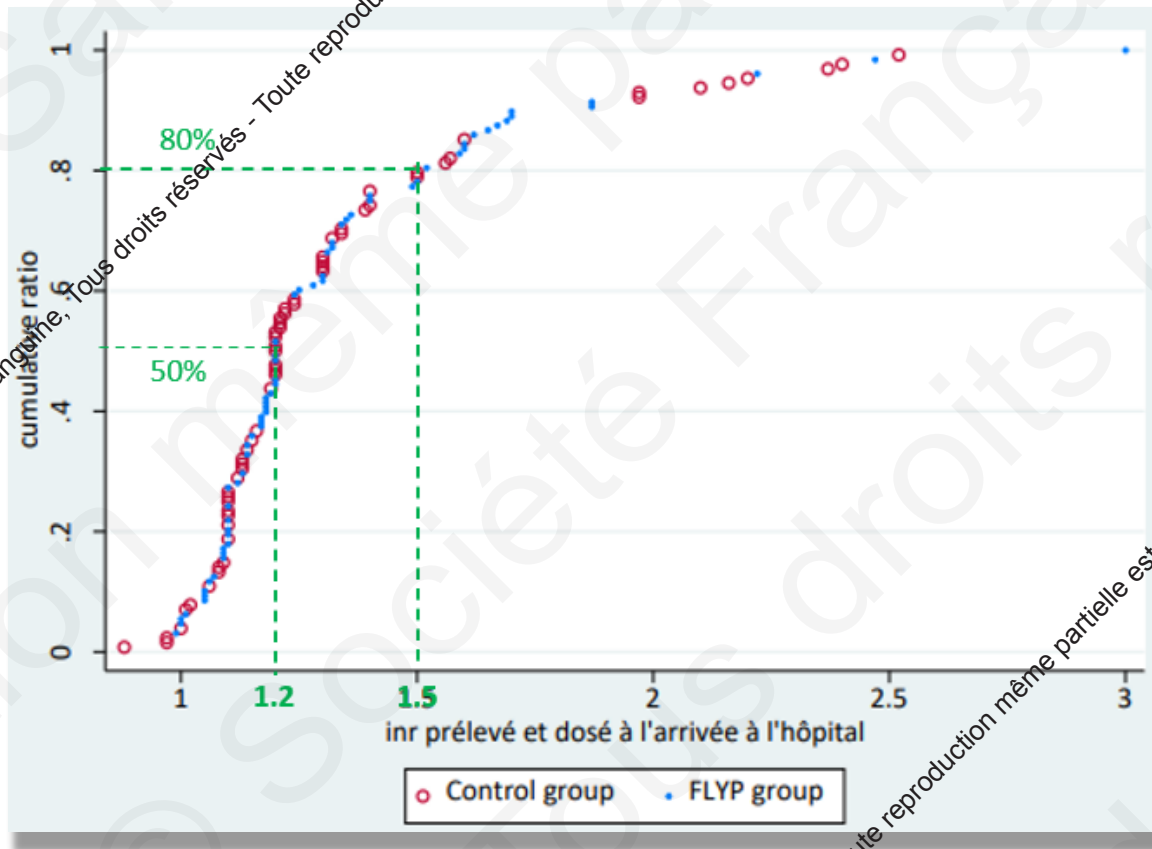
Caractéristiques de la population

	Gr. Standard		Gr. PLYO		p valeur
Age	33.4	[25.1-47.6]	36.3	[26.5-49.7]	0.37
Hommes	51	(77.3%)	59	(86.8%)	0.15
Type trauma					
Fermé	40	(60.6%)	40	(58.8%)	0.83
Pénétrant	26	(39.4%)	28	(41.2%)	
Shock index					
T initial	1.38	[1.22-1.62]	1.40	[1.22-1.71]	0.51
T + 30 min	1.0	[0.85-1.22]	0.96	[0.82-1.25]	0.60
Délai -> Hop (min)	90.0	[72-102]	90.0	[70-115]	0.81

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

L'INR à l'arrivée à l'hôpital



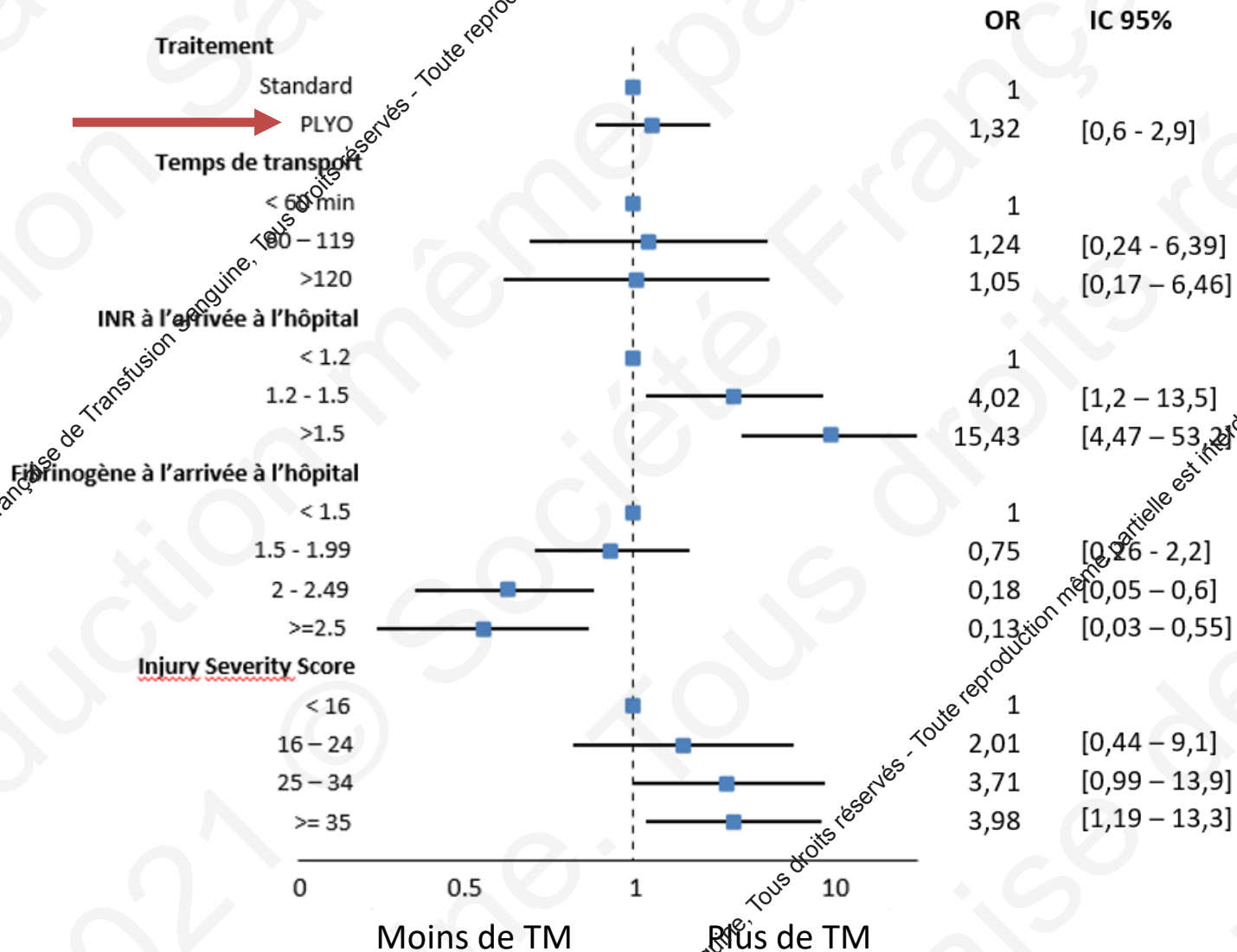
Gr. Sérum Physio

Gr. PLYO

p valeur

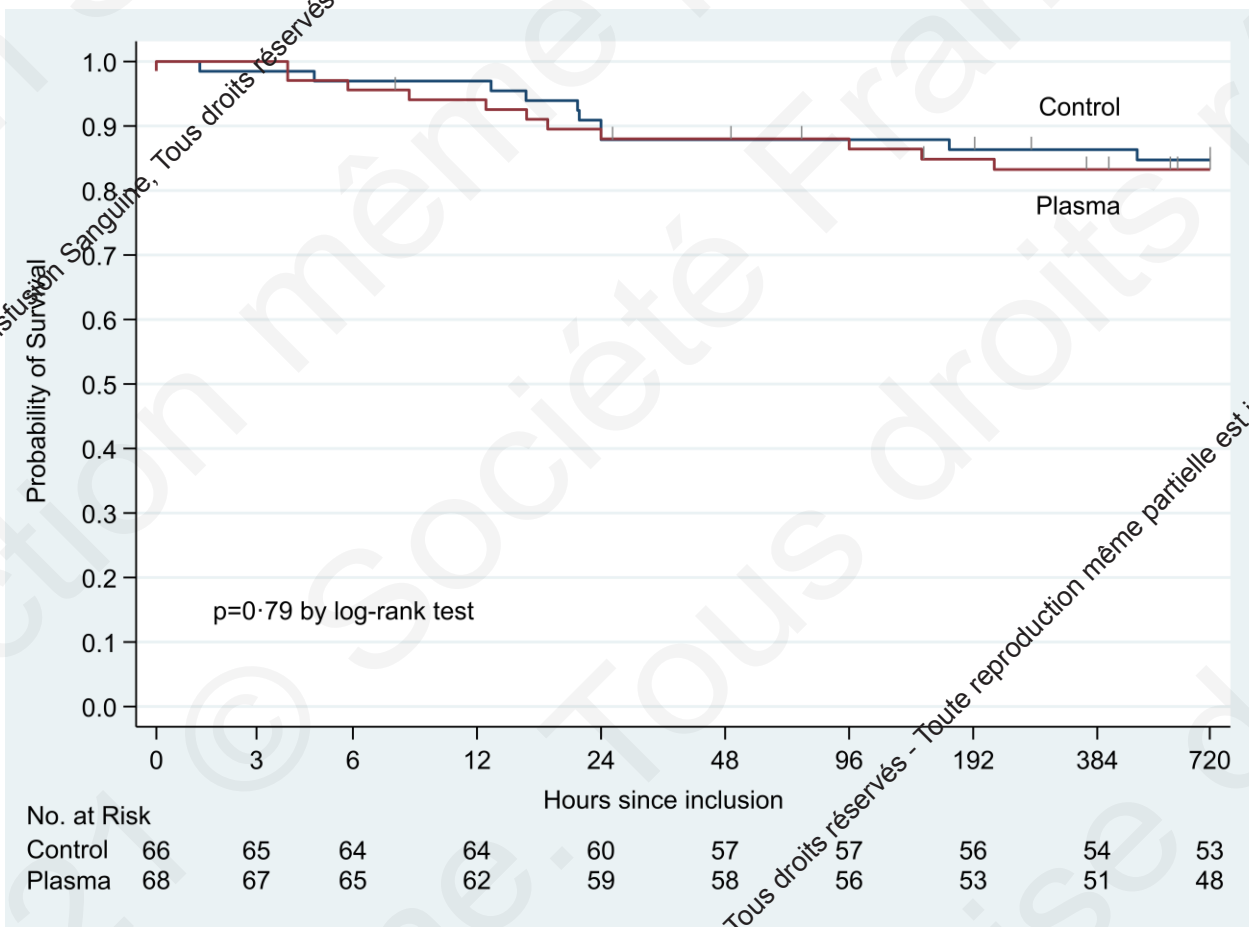
INR	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.5)	0.88
Fibrinogène	1.9 [1.5-2.3]	2.1 [1.5-2.5]	0.3
Facteur II	73.6 [60.4-85.7]	70.9 [60.3-83.9]	0.45
Facteur V	69.8 [54.6-84.5]	61.8 [37.3-80.6]	0.17

Transfusion massive (> 10 u. en 24 heures)



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats : Survie à J30

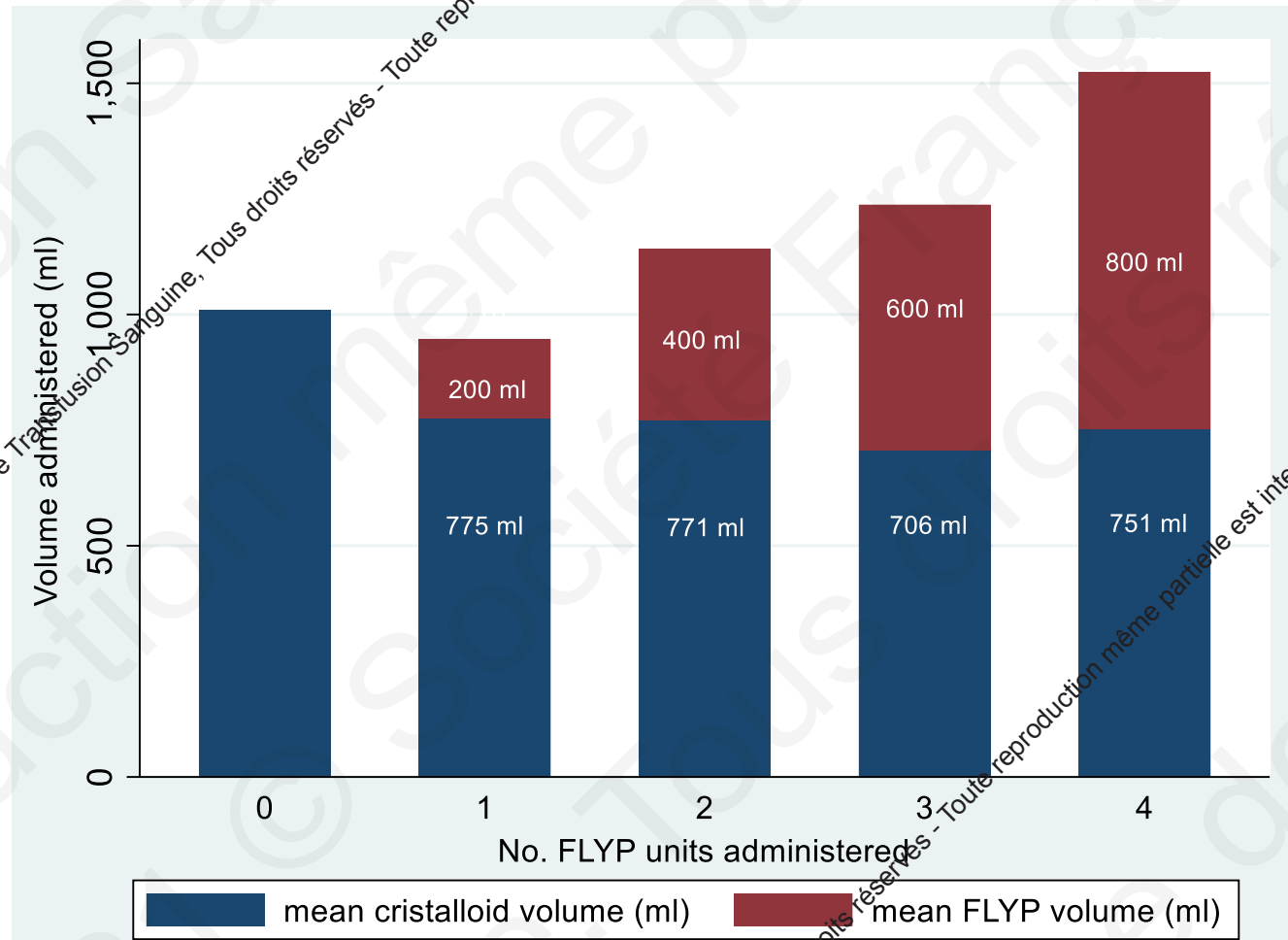




Faut-il conclure que le plasma n'a pas eu d'effet sur l'hémostase de nos patients ?

Hypothèse : le NaCl administré simultanément a dilué l'effet du plasma

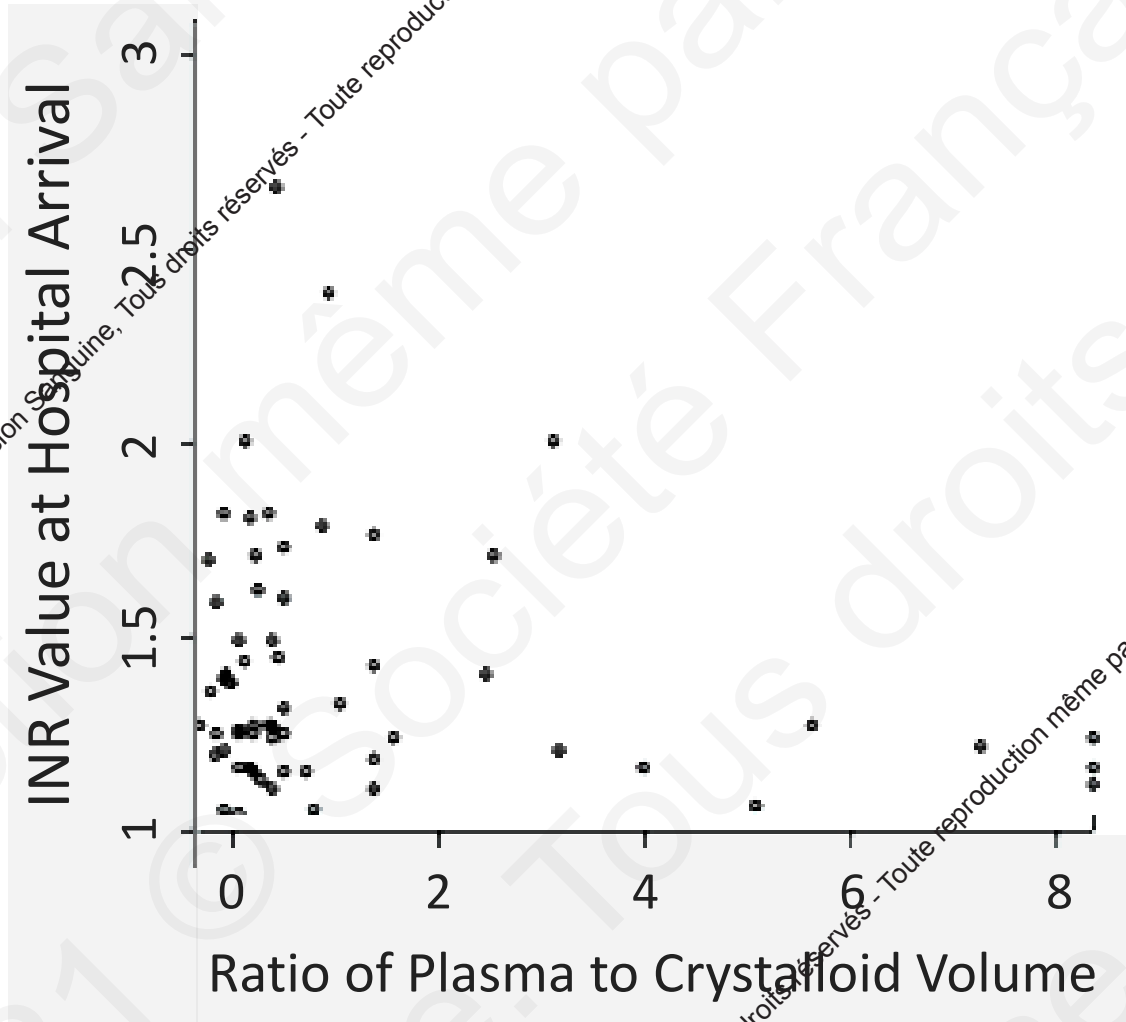
Le ratio PLYO / Sérum physio



On a calculé un nouveau paramètre : le ratio PI/ Sphy

Pour chaque unité de plasma, quantité moyenne correspondante de sérum physio

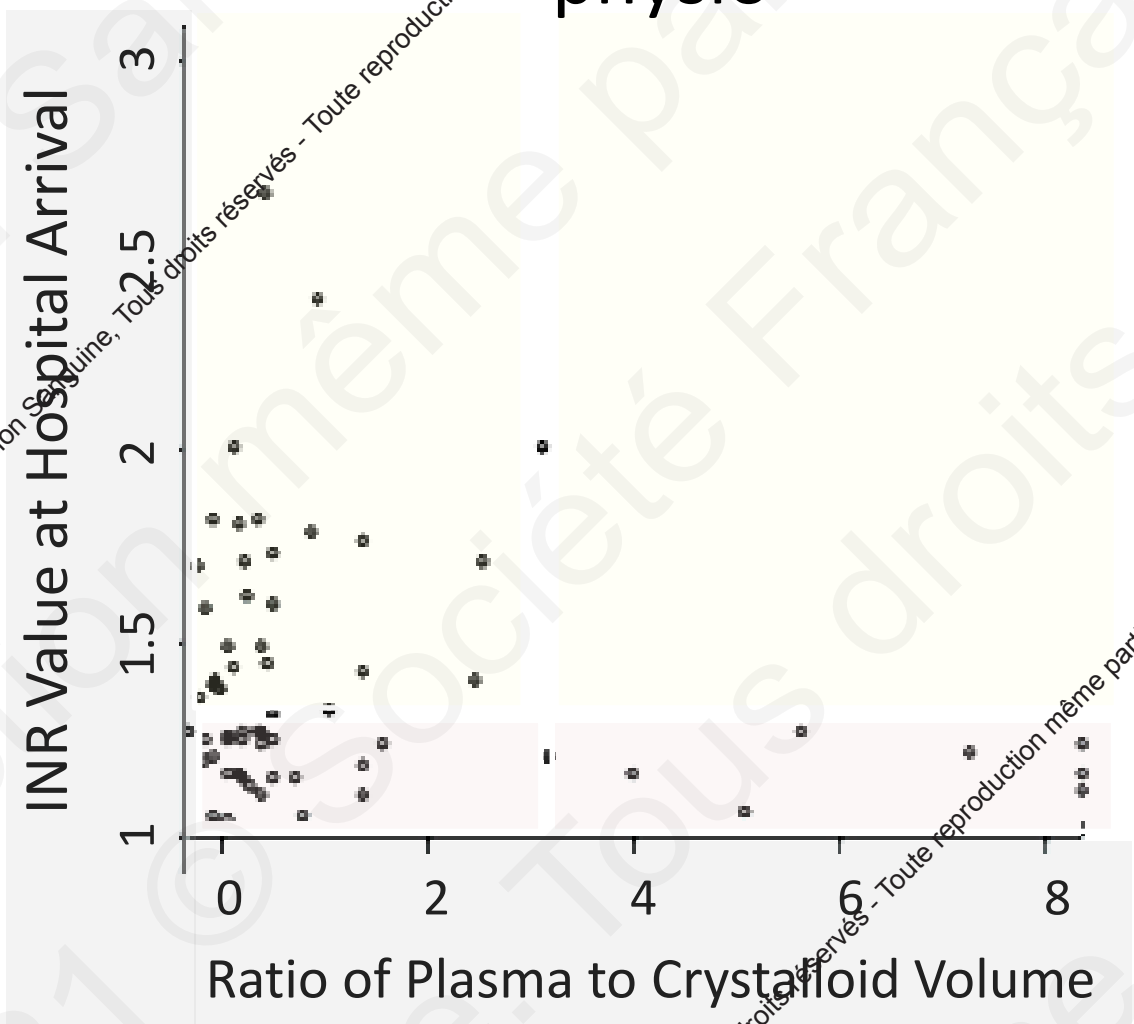
Le ratio PLYO (ml) / Sérum
physio (ml)



Le volume PLYO/ Sphy a été calculé pour chaque patient

Le ratio PLYO / Sérum physio

Coagulopathie

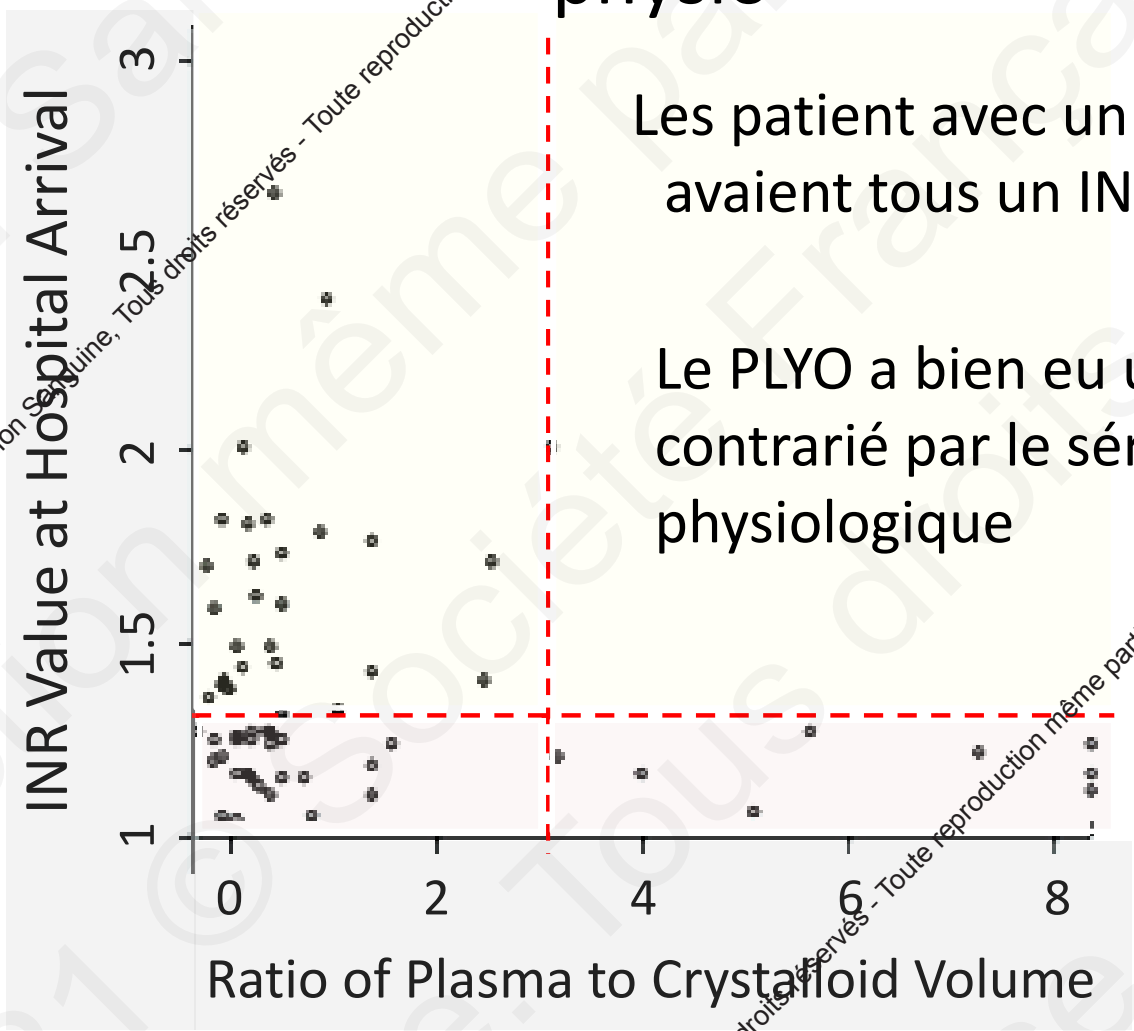


Plasma plus dilué

Plasma moins dilué

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Le ratio PLYO / Sérum physio



Les patient avec un ratio > 3
avaient tous un INR < 1.3

Le PLYO a bien eu un effet
contrarié par le sérum
physiologique

Plasma plus dilué

Plasma moins dilué

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Le ratio PLYO / Sérum physio

A. Univariate Analysis

	INR < 1.2 (base outcome)			INR between 1.2 and 1.5		INR > 1.5	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value		
Ratio of Plasma-to-Crystalloid Volume	1	0.69 (0.44-1.10)	0.17	0.72 (0.54-0.96)	0.026		
Age, per year	1	0.99 (0.96-1.02)	0.48	0.98 (0.94-1.03)	0.46		
ISS	1						
16 to 24		0.10 (0.01-7.2)	0.29	0.88 (0.09-8.59)	0.92		
25 to 34		1.19 (0.20-7.09)	0.85	1.27 (0.16-10.20)	0.82		
> 34		2.31 (0.52-10.32)	0.27	3.41 (0.66-17.75)	0.14		

B. Multivariate Analysis

	INR < 1.2 (base outcome)			INR between 1.2 and 1.5		INR > 1.5	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Ratio of Plasma-to-Crystalloid Volume	1	0.66 (0.42-1.06)	0.081	0.71 (0.52-0.97)	0.030		
Age, per year	1	0.98 (0.94-1.02)		0.98 (0.93-1.02)	0.34		
ISS	1						
16 to 24		0.01 (0.01-2)	0.27	0.60 (0.06-6.84)	0.68		
25 to 34		0.61 (0.09-4.19)	0.61	0.67 (0.07-6.21)	0.73		
> 34		1.39 (0.26-7.49)	0.70	2.16 (0.36-12.9)	0.40		

Multinomial logistic regression models accounting for the association between the international normalized ratio and the ratio of plasma to crystalloid volume.

La sécurité transfusionnelle

Aucun incident mettant en cause le PLYO en per -transfusion
Aucune imputabilité d'EIG retenue à la charge de PLYO

	Gr. PLYO	Gr. Standard
EI total	14	17
<i>EI avant la 12e heure</i>	7	7
<i>12h < EI ≤ 24h</i>	2	6
<i>EI après la 24e heure</i>	5	4
EIG avec Séquelles	1	3
EIG = Décès	10	11
EIG absence de séquelle	4	3

Limites de faisabilité

Deux réserves

Le dispositif de mesure utilisé pour l'INR sur les lieux de l'intervention (CoaguChek®) n'était pas adapté à la pratique préhospitalière.

Les flacons du PLYO en verre ont été vécus comme une limite à la manipulation en situation de transfusion préhospitalière.

Conclusions

L'étude n'a pas montré d'effet du PLYO chez les patients inclus dans l'étude.

Mais il a été montré un effet du ratio PLYO / Sérum physio sur la coaguloopathie

L'effet dilutif du sérum physio a contribué à une coagulopathie de dilution.

Le nombre de sujets nécessaires n'était pas prévu pour évaluer un effet sur la survie

La faisabilité et la sécurité dans l'utilisation du PLYO en situation d'urgence préhospitalière étaient considérées bonnes à excellentes

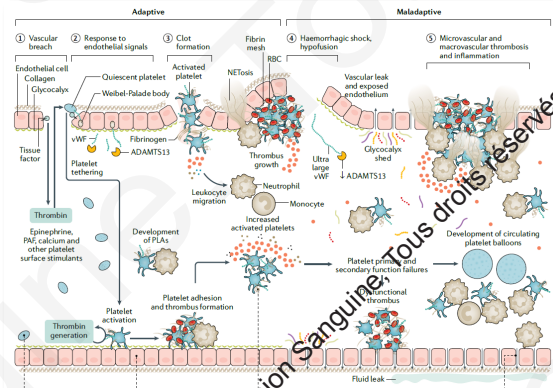
Perspectives

Comment limiter l'administration de sérum physio

Quels paramètres préhospitaliers pour évaluer la coagulopathie ?

Comment mieux identifier les patients à trauma fermé qui saignent

Intégrer des scores prédictifs préhospitaliers de transfusion massive
l'échographie comme outil décisionnel à la transfusion préH



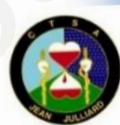
Merci de votre attention



Remerciements

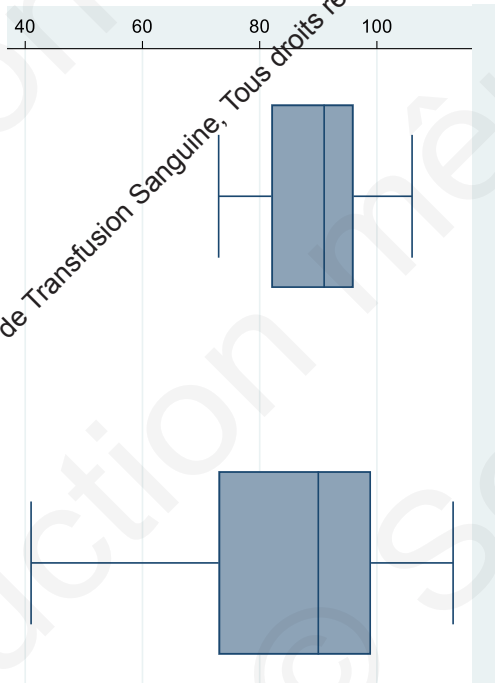
Pr Traumas graves de la BSPP
Pr Jean-Pierre Tourtier HIA Bégin
Pr Eliane Garrabe CTSA
Pr Christophe Martinaud CTSA
Pr Anne Sailliol CTSA
Pr Sylvain Ausset SSA

Et tous les centres participants

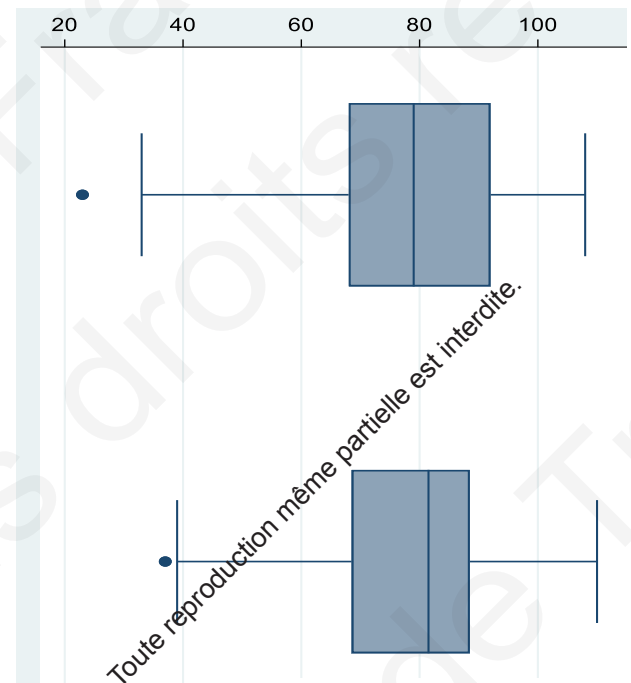


Delta TP / Delta temps

Prehosp PT ratio



Hospital PT ratio



60 [50 – 75]

61 [48 – 73]

Durée médiane de sec
préhospitalière

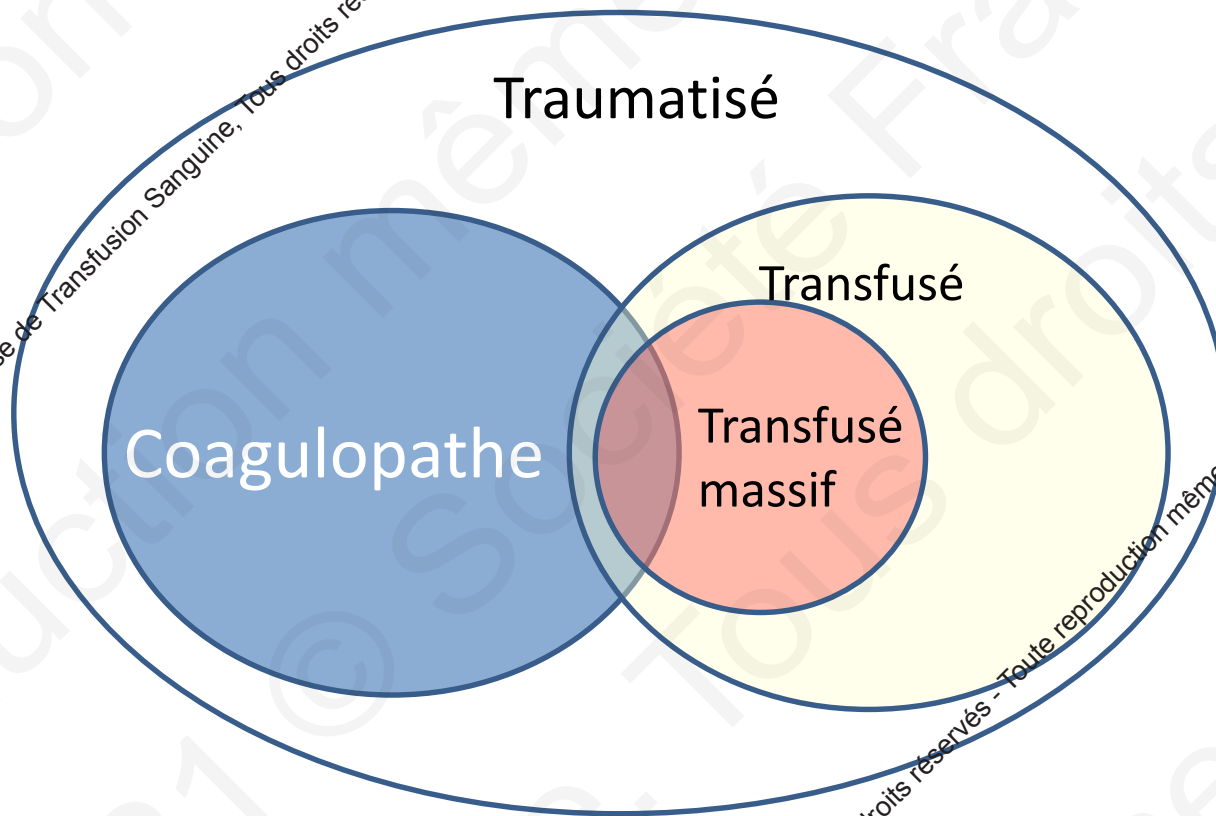
Standard

FLYP

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

L'incidence de la coagulopathie ?



Décès ou survie ?

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.