



Evaluation du plasma lyophilisé dans la prise en charge de la coagulopathie du traumatisé grave.

JLAR 2017

Alexandre Glacet

Pole Recherche

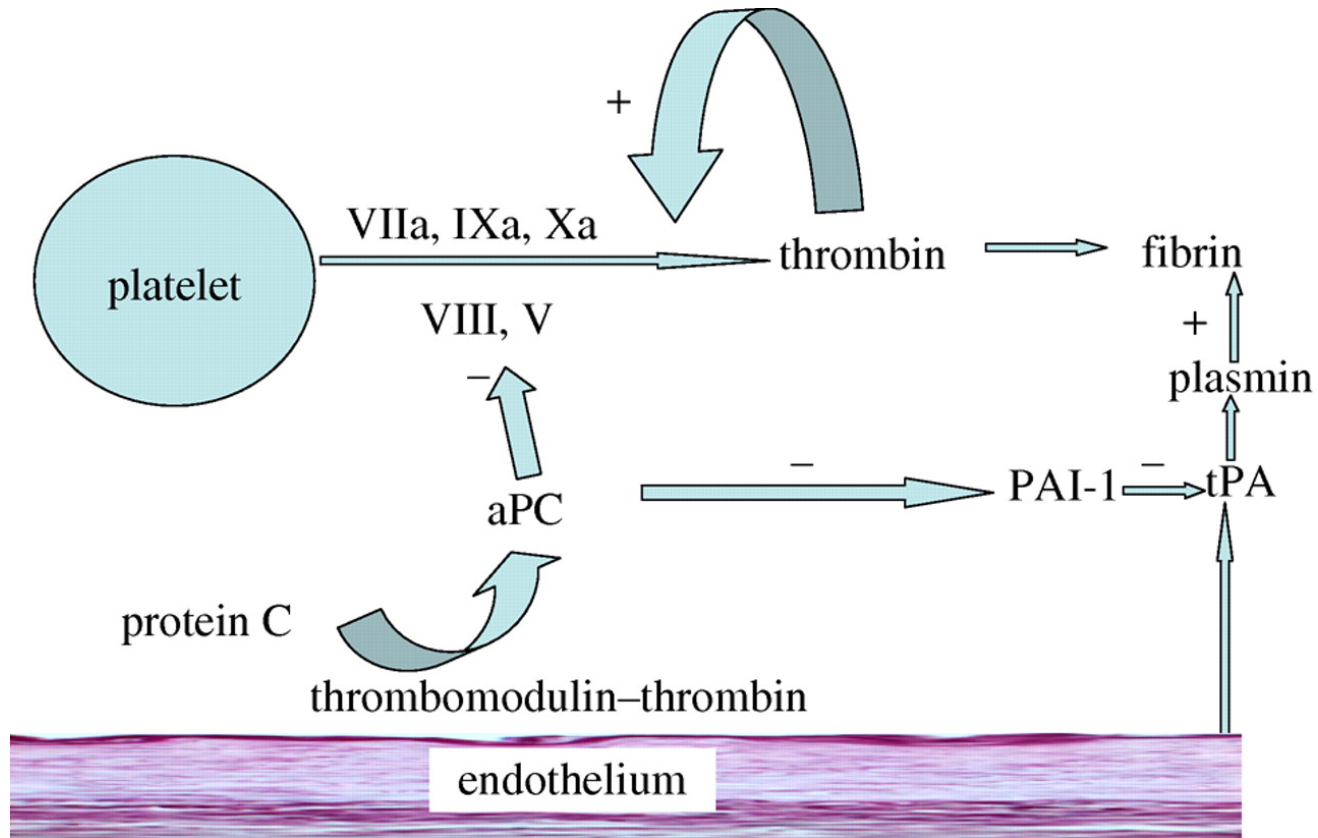
6 avril 2017

Introduction

- Traumatisme grave = première cause de décès chez le sujet de moins de 45 ans
- Coagulopathie du traumatisé présente chez 40% de ces patients de physiopathologie complexe
- aggravation par triade létale: hypothermie, acidose, hémodilution
- Coagulopathie précoce présente dès le traumatisme avant toute dilution

Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26–32.

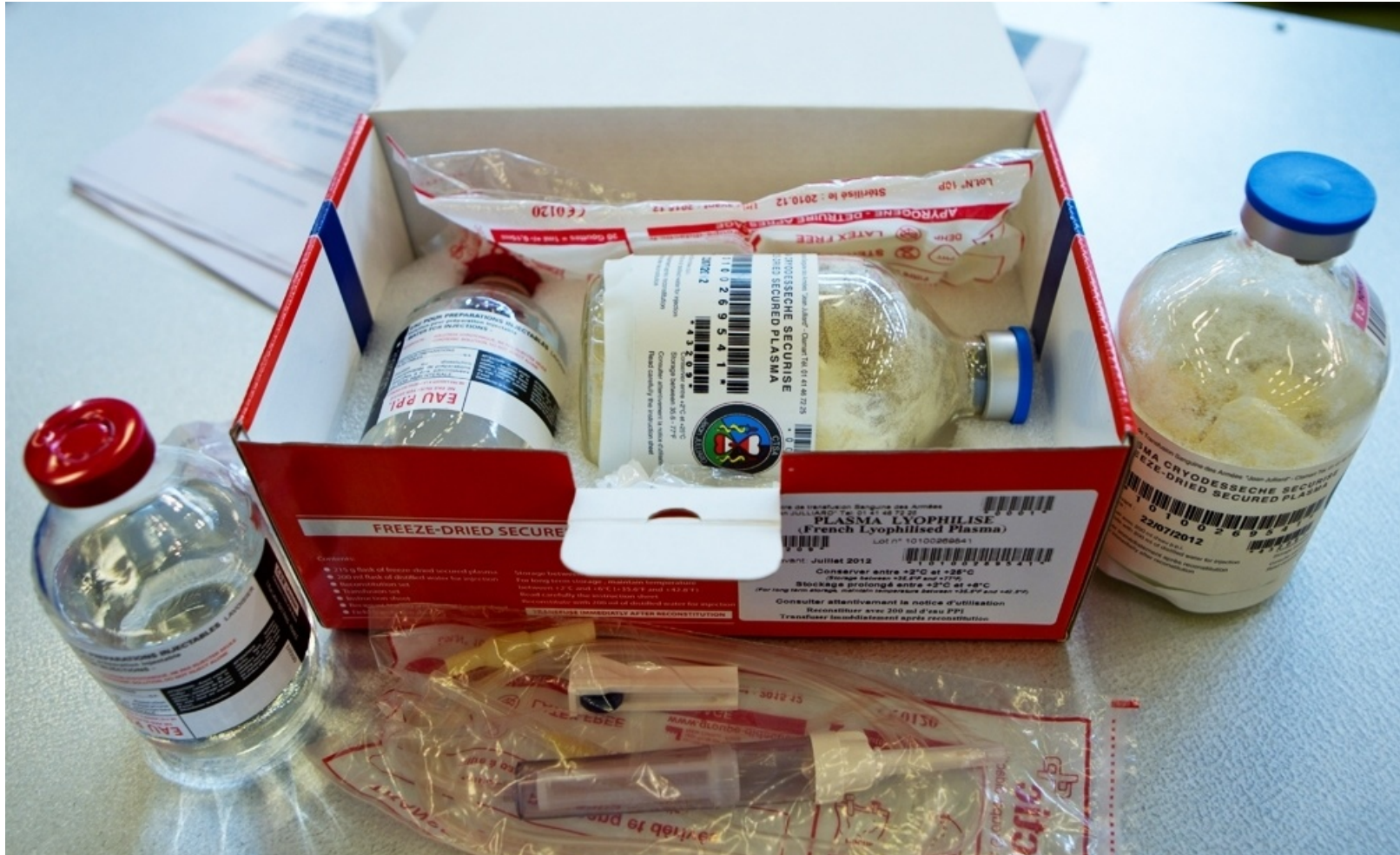
Introduction



Introduction

- Réanimation du traumatisé grave nécessite une transfusion CGR/PFC en ratio 1 pour 1 et selon recommandations transfusion des PFC le plus tôt possible en même temps que les CGR
- PFC= temps de décongélation incompressible de 30 min + temps acheminement
- Pour répondre à cette exigence le CTSA produit un plasma lyophilisé PLYO:
 - ✓ Viroatténué et sécurisé
 - ✓ Isogroupe car issu d'un pool de 100 donneurs
 - ✓ Lyophilisé donc délai de 6 minutes pour la transfusion au patient
 - ✓ Conservation à température ambiante
 - ✓ Produit depuis 1949 et hémovigilance militaire depuis 1994 sans effets indésirables
 - ✓ Déjà évalué in vitro et sur des cohortes de traumatisés militaires

Introduction



Introduction

Table 1. Coagulation Factors and Inhibitors in FFP versus FLYP

Analyte	FFP (n = 24)	FLyP (n = 24)	Reference Range	% Variation	P Value
Prothrombin time (ratio test/control)	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	<1.5	8 ± 3	<0.05
Activated partial thromboplastin time (s)	35.0 ± 1.3	39.0 ± 2.4	30–40	11 ± 5	<0.001
Fibrinogen (g/l)	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2–4	0	0.39
Factor VIIIc (U/ml)	0.77 ± 0.11	0.62 ± 0.10	0.5–1.5	–20 ± 7	<0.001
Factor V (U/ml)	85 ± 18	51 ± 16	70–120	–25 ± 12	<0.05
Factor XI (U/ml)	76 ± 12	79 ± 11	50–140	6 ± 5	0.74
Factor XIII (U/ml)	101 ± 17	103 ± 12	20–120	3 ± 7	0.94
Protein C (U/ml)	96 ± 8	96 ± 9	70–120	0	0.72
Protein S (U/ml)	84 ± 13	77 ± 16	70–140	–7 ± 12	0.12
Antithrombin (U/ml)	103 ± 4	101 ± 5	80–120	–3 ± 2	0.18
Alpha ₂ antiplasmin (U/ml)	94 ± 3	95 ± 3	80–120	1 ± 3	0.67

Results are expressed as mean ± standard deviation.

FFP = fresh frozen plasma, representing plasma before lyophilization; FLYP = French lyophilized plasma, representing plasma after lyophilization.

Introduction

TABLE 2. In vitro properties of FLYP compared with other French therapeutic plasmas

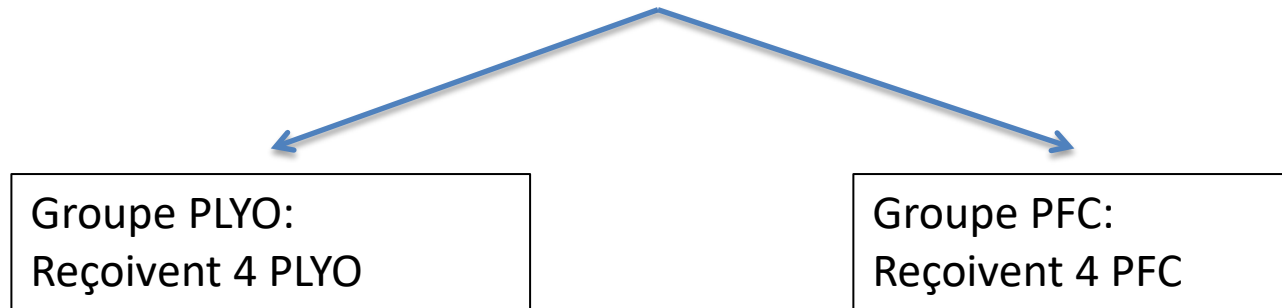
Parameters	Units	PFC-SD	PFC-IA	PFC-Se	FLYP	Physiological norms
Fibrinogen	g/L	2.8	2.7	2.8	2.4	2-4
Factor V	IU/mL	0.9	1.0	1.0-1.1	0.7	0.7-1.2
Factor VIII	IU/mL	0.7	0.8	0.9-1.1	0.7	0.5-1.5
Factor XI	IU/mL	0.8	0.6	0.9-1.0	0.7	0.5-1.4
Protein C	IU/mL	1.0	0.9	1.1-1.2	0.9	0.7-1.2
Protein S	IU/mL	0.6	1.0	1.3-1.4	0.9	0.7-1.4
Antithrombin III	IU/mL	0.9	1.0	1.0	1.0	0.8-1.2
α 2 antiplasmin	IU/mL	0.2	0.8	1.0	0.9	0.8-1.2

PFC-SD = frozen solvent-detergent plasma; PFC-IA = frozen amotosalen/UV-treated plasma; PFC-Se = frozen secured by quarantine plasma; FLYP = lyophilized amotosalen/UV-treated plasma.

Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, Civadier C, Clavier B, Deshayes A-V, et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion (Paris)* 2013;53 Suppl 1:65S–71S

Patients et méthode

Etude Randomisée monocentrique prospective en ouvert



- Suite de la prise en charge conforme aux recommandations françaises et européennes avec poursuite de la transfusion par PFC exclusive dans les 2 groupes
- Administration de fibrinogène après réception du résultat si $<1,5$ g/L
- Exclusion secondaire si administration à l'aveugle du fibrinogène

Patients et méthode

- **Critères d'inclusion:**

- ✓ Patient âgé d'au moins 18 ans
- ✓ Patient en situation d'urgence, traumatisé admis dans le centre d'accueil et présentant une hémorragie grave nécessitant une transfusion initiale de 4 CGR (ou équivalent) et 4 plasmas en urgence
- ✓ Inclusion réalisée dans les 6 premières heures suivant traumatisme
- ✓ Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

- **Critères d'exclusion:**

- ✓ Patient prenant un traitement anticoagulant
- ✓ Patient ayant déjà reçu des traitements à visée hémostatique au cours de la prise en charge (hors antifibrinolytiques) –
- ✓ Patient mineur
- ✓ Femme enceinte ou allaitante
- ✓ Personne incapable de consentir, et ne bénéficiant pas d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle)
- ✓ Personne privée de liberté
- ✓ Patient moribond

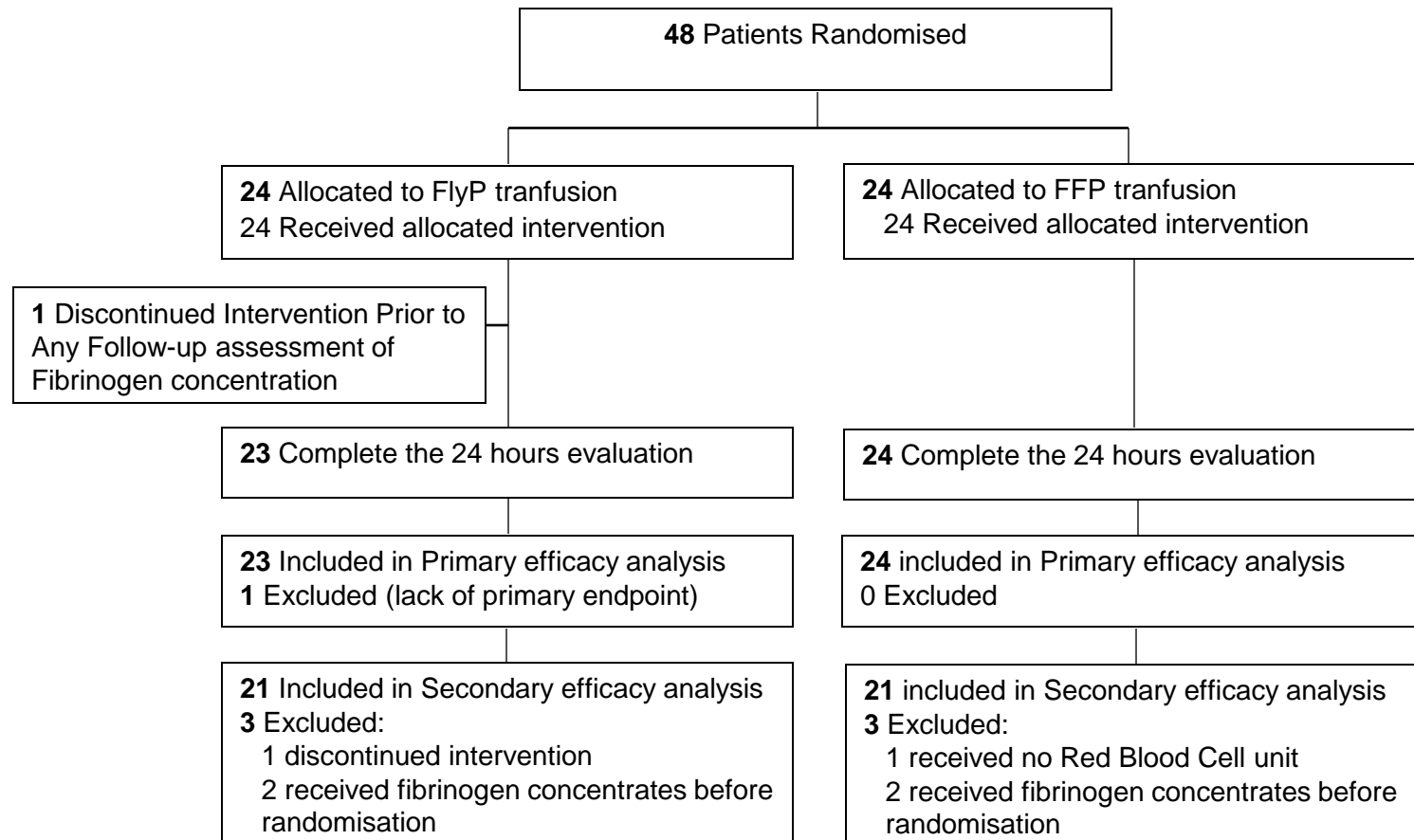
Patients et méthode

- **Objectif principal**: taux de fibrinogène par méthode de Clauss à 45 minutes de la randomisation entre les 2 groupes
- **Objectifs secondaires**:
 - étude de l'évolution de la coagulopathie sur la biologie standard, sur le TEG, le coaguheck
 - sur les différences transfusionnelles entre les 2 groupes
 - sur le remplissage vasculaire et les besoins en noradrénaline
 - mortalité
 - et les délais de transfusion entre les 2 groupes

Patients et méthode

- Statistiques:
 - ✓ Calcul du nombre de sujets pour mettre une différence de 0,5g/l entre les 2 groupes à T45 = 42 patients (21 par groupe)
 - ✓ Critère principal de jugement → ANCOVA
 - ✓ Critères secondaires quantitatifs par T Student ou Mann Whitney
 - ✓ Paramètre biologique au cours du temps modèle linéaire mixte (prise en compte des mesures répétées)
- ✓ Le seuil de significativité à 0.05. logiciel SAS version 9.4 (Biostatistique CHRU LILLE)

Résultats



Résultats

Tableau III : Caractéristiques de population à l'entrée

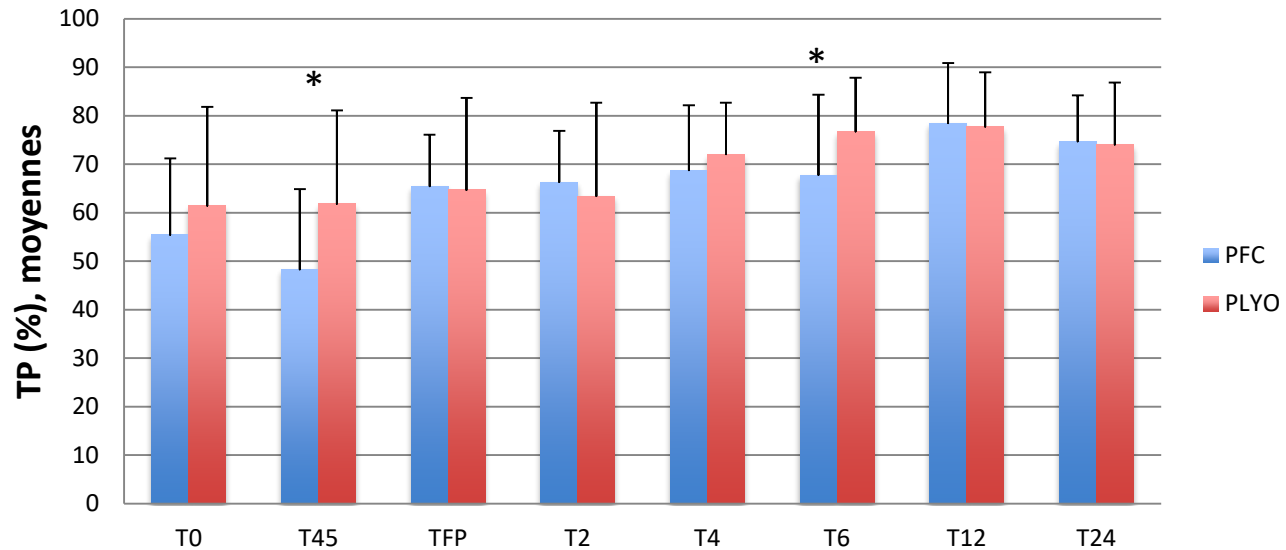
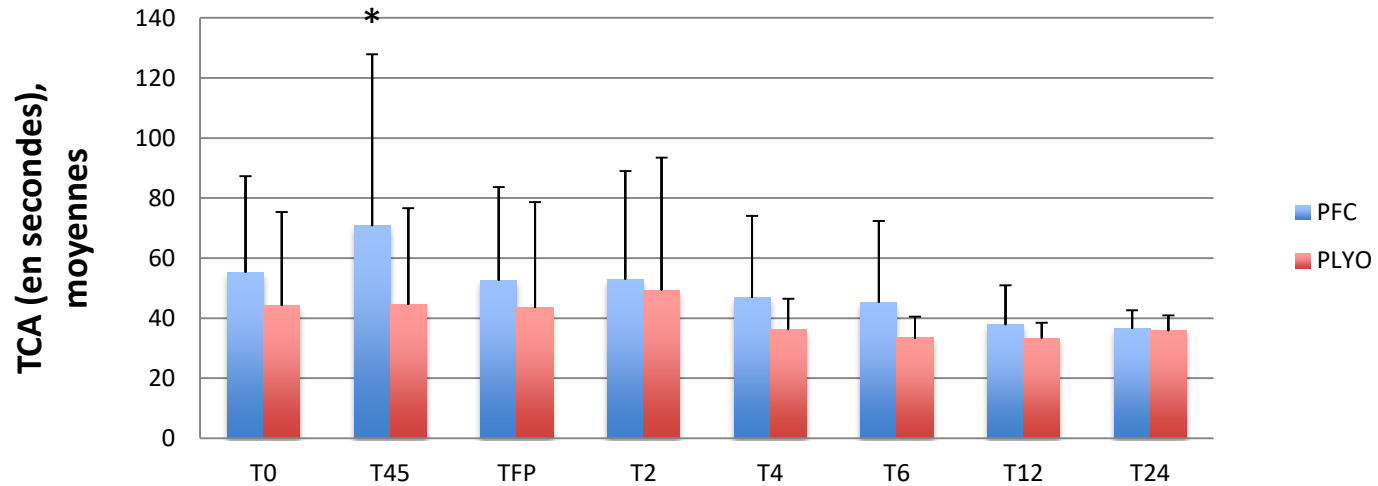
	PFC	PLYO
<i><u>Données socio-démographiques</u></i>		
Age (années)	38±15	47±17
Sexe masculin	67%	80%
Poids (kg)	72±12	76±11
<i><u>Données du traumatisme</u></i>		
Traumatismes fermés	91%	80%
ISS	27±11	24±9
Score de Glasgow	3[3-13]	3[3-15]
AIS cérébral > 3	37%	33%
<i><u>Données cliniques</u></i>		
PAS (mmHg)	92±19	89±22
Présence noradrénaline	58%	42%
Fréquence respiratoire (cycle/min)	16±3	17±5
Fréquence cardiaque (battement/min)	103±20	104±27
Température (degrès)	34±1	35±1
<i><u>Données biologiques</u></i>		
Hémocue (g/dl)	7,9±1,2	8,7±2,2
Base excess	10±4	8,4±3
Lactate (mmol/L)	5,2±3	4,5±2
Hémoglobine (g/dl)	7,9±1,6	8,8±2,1
Plaquettes (nb/mm³)	169000±69500	175000±65000
TP (%)	55±15	61±20
TQ (secondes)	18,6±5,9	18,9±9,9
Fibrinogène (g/L)	1,1±0,5	1,4±0,9
Calcium ionisé (mmol/L)	1,16±0,32	1,12±0,21
TQ ratio (Coaguchek)	1,3±0,2	1,3±0,3

Valeurs présentées en moyenne±déviation standard ou médiane

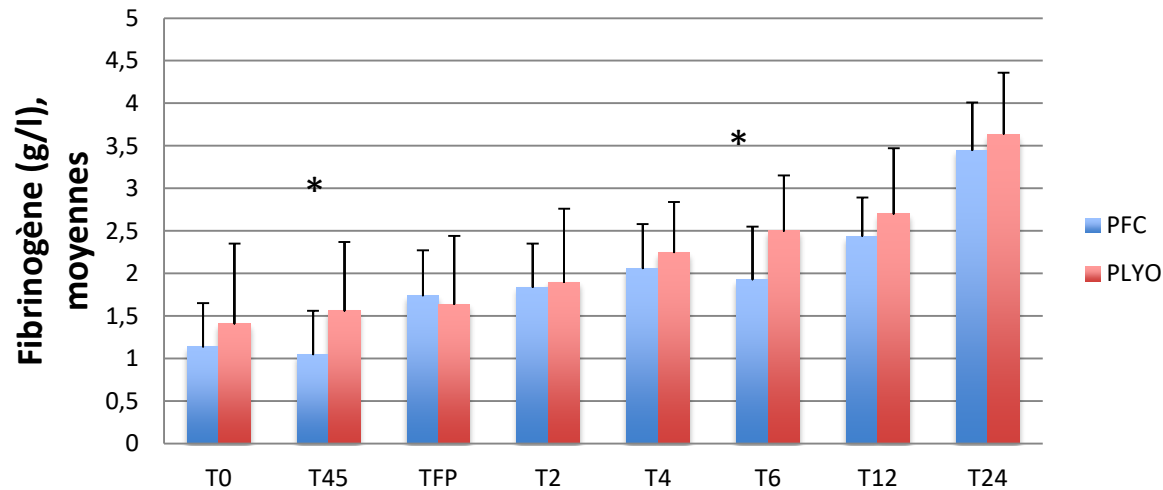
Résultats

- **Objectif principal:** La concentration moyenne de Fibrinogène à 45 minutes ajustée à T0 était en moyenne de $1,56 \pm 0,81$ g/L dans le groupe PLYO et de $1,05 \pm 0,51$ g/L dans le groupe PFC ($p=0,007$)
- **Objectifs secondaires:**
- **Délais:**
- Le délai d'arrivée du patient → transfusion du premier plasma 91 minutes [85-107] (groupe PFC) et 37 minutes [24-82] (groupe PLYO) ($p<0,001$).
- Le délai médian randomisation → le TFP 45 minutes [45-70] (groupe PLYO) contre 99 minutes [85-116] (PFC) ($p<0,001$).

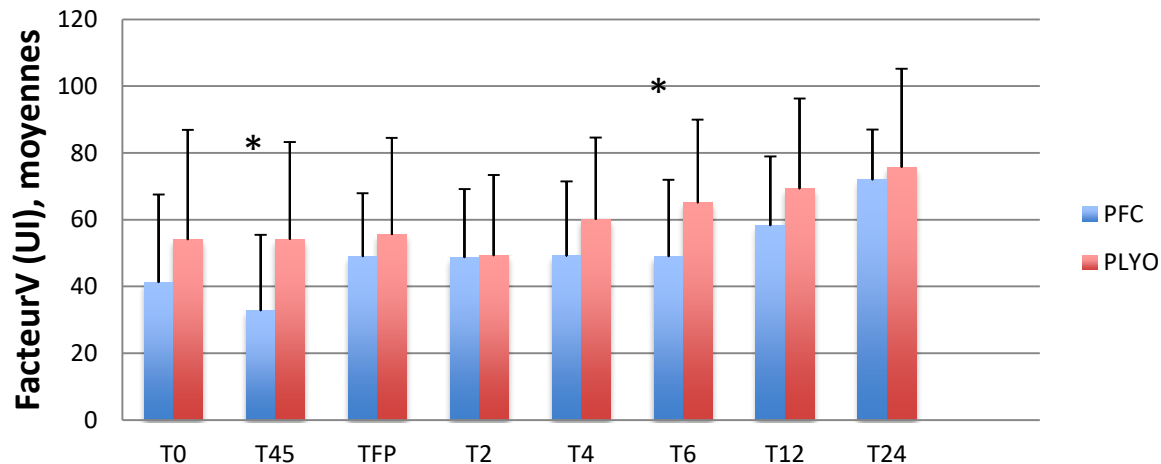
Résultats: biologie



Résultats: biologie



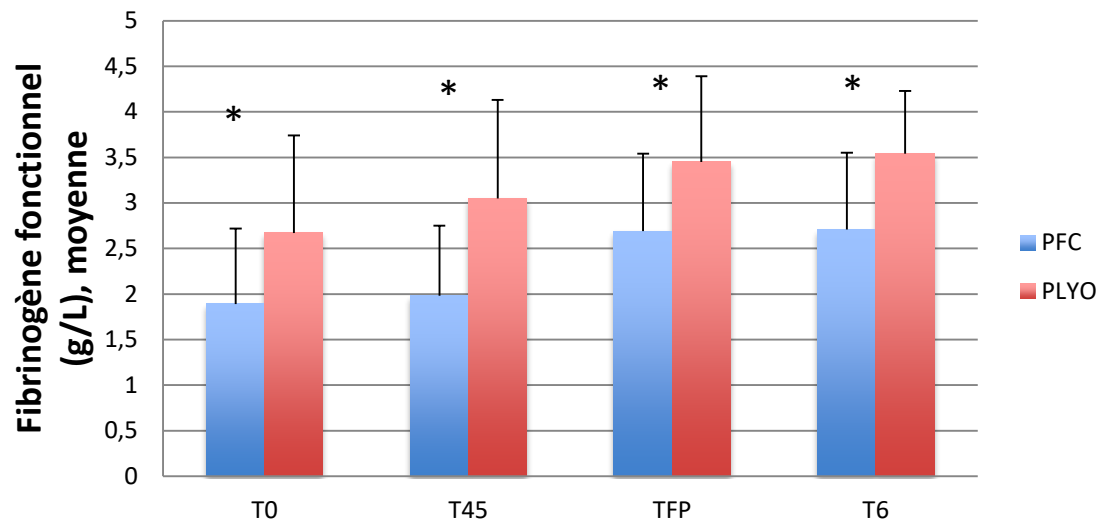
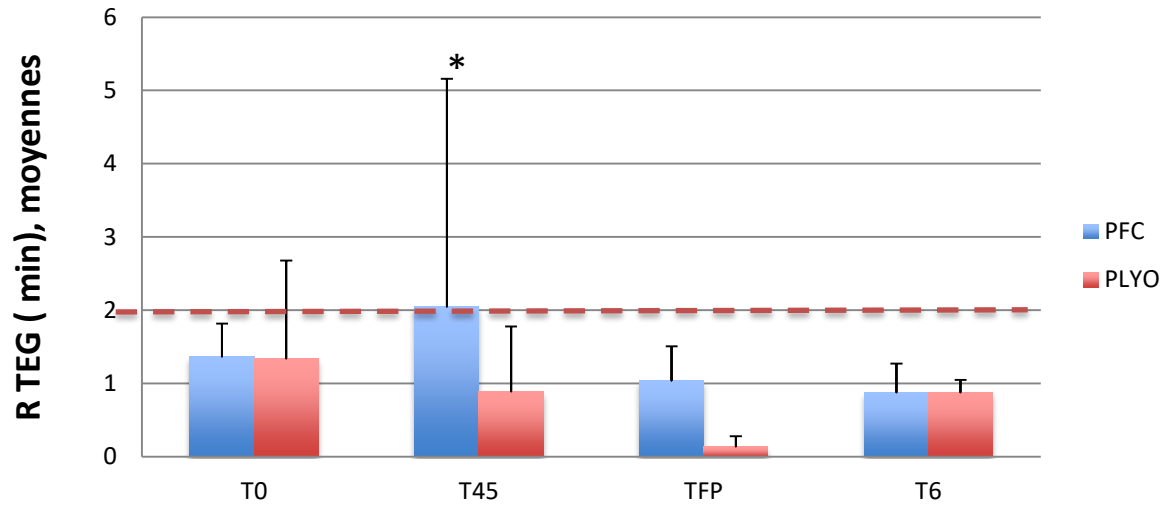
- Aucune différence pour le TQr (coaguchek), les plaquettes, et le lactate



Résultats: biologie

- TP, TCA, TQ, fibrinogène, on notait l'absence de différence significative entre les groupes PFC et PLYO à T0 et à TFP.
- Amélioration plus précocement à T45.
- altération de la coagulation chez les patients du groupe PFC mesurée à T6 sur le facteur V et II, le fibrinogène et le TP.

Résultats: TEG



Résultats: Clinique

- Pas de différence pour le remplissage ou le besoin en noradrénaline entre les 2 groupes

Tableau IV: Evaluation Transfusionnelle totale sur les 24 premières heures de la prise en charge

	PFC	PLYO	Valeur de <i>P</i>
Nombre CGR	7[6-11]	6[4-9]	0,11
Nombre CPA	1[0-2]	0[0-1]	0,12
Fibrinogène (en gramme)	4[3-6]	3[0-4]	0,03
Nombre Plasma	5 [4-9]	4[4-8]	0,23

Test de Wilcoxon, valeurs présentées en Mediane[interquartiles]

un $P < 0,05$ est jugé comme significatif

- ✓ mortalité dans les 2 groupes à J30 qui était de 30% dans le bras PFC contre 19% dans le bras PLYO ($p=0,5$).

Discussion

- Différence significative sur le fibrinogène à 45 minutes en faveur du PLYO
- Fibrinogène premier facteur à chuter lors du trauma et corrélé à la mortalité

Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost JTH* 2012;10:1342–51

- Dans notre étude pas d'interférence des concentrés de fibrinogène sur le critère de jugement car aucun patient n'en a reçu avant résultats et donc avant 45 minutes
- Pour les délais, réduction significative des délais de transfusion de plasma grâce au PLYO
- Précocité de correction importante car CAT apparaît dès le trauma chez 56% des trauma et s'aggrave sur le premier bilan hospitalier

Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26–32

Discussion

- Amélioration de la biologie standard à T45 mais pas de différence à TFP entre les 2 plasmas (TFP plus tard dans le groupe PFC), efficacité semble équivalente à TFP mais pas de conclusion car puissance de l'étude non prévue pour ce critère secondaire.
- En revanche pas de différence sur le TEG (à part le R et angle alpha) et notamment le MA utilisé dans les recommandations et les études comme marqueur pour guider la transfusion

Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:1220–9.

- Fibrinogène fonctionnel normal en valeur absolue! s'intéresser plus à sa cinétique?

Discussion

- En faveur des études sur le PLYO réalisées en Afghanistan

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;71:1761–1764

- Etude rétrospective à Saint Anne: 43 PLYO et 29 PFC, diminution besoin en PFC et CGR en 24h ($p < 0,004$) Mortalité à 24h 19% vs 41% ($p = 0,01$)

1879- Evaluation de la transfusion précoce du plasma lyophilisé chez le traumatisé grave, Abstract SFAR 2016

- Pas de différence du coaguchek, mais environ 5-10 données manquantes par groupe
- Pas de différence sur la mortalité mais effectif trop réduit
- Points forts: étude randomisée, critères d'inclusion larges
- Points faibles: effectif réduit de patients, pas d'aveugle du traitement

Conclusion

- PLYO permet correction précoce des principaux marqueurs de coagulopathie des T45 et notamment le fibrinogène
 - diminution des besoins transfusionnels en fibrinogène sur 24 heures
 - Pas de différence de mortalité mais effectif faible, nécessité d'une étude de plus grande envergure pour confirmer ces résultats biologiques sur la clinique
-
- **Merci de votre attention**