



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

ETUDE STORHM – SANG TOTAL POUR LA RÉANIMATION DES HÉMORRAGIES MASSIVES

Rencontres TACT EFS Siège, 13 & 14 Octobre 2022

V.Ferrera-Tourenc

Direction médicale,

Direction Chaîne Transfusionnelle Thérapies Diagnostic, EFS Siège

Intervenants

- Promoteur: Direction Centrale du Service de Santé des Armées (DCSSA)
- Investigateur principal: Pr Sylvain Ausset – Ecoles militaires de santé de Lyon Bron
- Centre de Coordination: Floralis Filiale de l'Université Grenoble Alpes agissant en nom et pour le compte du laboratoire TIMC-IMAG* - CHU Grenoble
- Ministère des armées
- EFS (Etablissement Français du Sang)

Centres investigateurs civils :

- ✓ CHU de Brest
- ✓ CHU de Grenoble
- ✓ CHU du Kremlin Bicêtre
- ✓ CHU de la Pitié Salpêtrière

Centres investigateurs militaires :

- ✓ HIA Percy
- ✓ HIA Sainte Anne

*TIMC-IMAG - Techniques de l'imagerie médicale et de la complexité

Justification _ 1

- **Traumatologie : cause n°1 d'années de vie perdues** dans les pays développés
 - **Hémorragie : cause n° 1 de décès évitables** en traumatologie
 - Mortalité conditionnée par la **nature de la thérapeutique transfusionnelle**
- Depuis quelques années : **attentats** terroristes
 - **Afflux saturants** de victimes
- **Problèmes logistiques**: rapidité de **distribution + disponibilité** des produits

La vitesse sauve

L'obtention précoce des objectifs transfusionnels (ratio CGR / plasma /plaquettes) améliore le pronostic (reco SFAR)

Radwan ZA. *JAMA Surg* 2013

de Biasi AR, et al. *Transfusion* 2011

Holcomb, J. B. *JAMA Surg* 2013

La constitution à l'avance de packs transfusionnels améliore le pronostic des patients

Cotton BA, et al. *J Trauma*. 2008

Riskin DJ, et al. *J Am Coll Surg*. 2009

Tout retard pour l'obtention de ces packs au chevet du patient augmente le risque de décès de 5% par minute

Meyer DE, et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2017

Justification _ 2

1. Un haut ratio plasma/CGR

Recommandations: Duranteau J, et al. *Anesthésie & Réanimation*. 2015

Ratio $>1/2$ ↓ mortalité de 50% - 26 études de cohortes en traumatologie)

Bhangu A, et al. *Injury*. 2013

Administration la plus précoce possible

de Biasi AR, et al. *Transfusion* 2011

→ Une vaste étude de cohorte prospective (PROMMTT)

→ Un essai randomisé (PROPPR)

2. Un haut ratio plaquettes/CGR (1/4-6)

↓ mortalité de 20%

10 études de cohorte

Johansson PI, et al. *J Emerg Trauma Shock* 2012

3. L'administration précoce d'acide tranexamique

↓ mortalité de 10 à 30%

Un vaste essai randomisé – 5 études de cohorte

Ausset S, et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2015

Boutonnet M, et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2013

Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial

Cardenas, Blood advances, 2018

- Patients who received only the first cooler of blood products, which either did or did not contain platelets.
- Patients who received platelets also received more total plasma (median, 3 vs 2 U; P , .05) by PROPPR intervention design.
- There were no differences in total red blood cell transfusions between groups.
- After controlling for plasma volume, patients who received platelets had significantly decreased 24-hour (5.8% vs 16.9%; P , .05) and 30-day mortality (9.5% vs 20.2%; P < .05)
- More patients in the platelet group achieved hemostasis (94.9% vs 73.4%; P < .01), and fewer died as a result of exsanguination (1.5% vs 12.9%; P < .01).
- Patients who received platelets had a shorter time on mechanical ventilation (P < .05); however, no differences in hospital- or ICU-free days were observed.

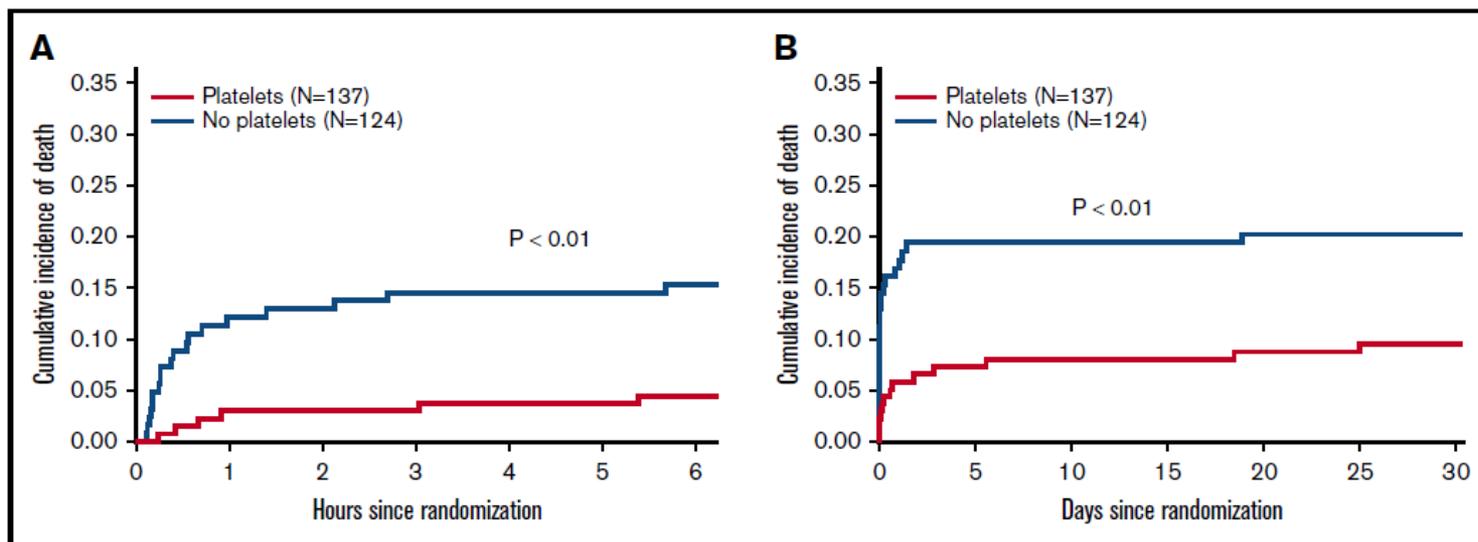


Figure 1. Kaplan-Meier curves. Curves demonstrate cumulative incidence of death during the first 6 hours (A) and 30 days (B).

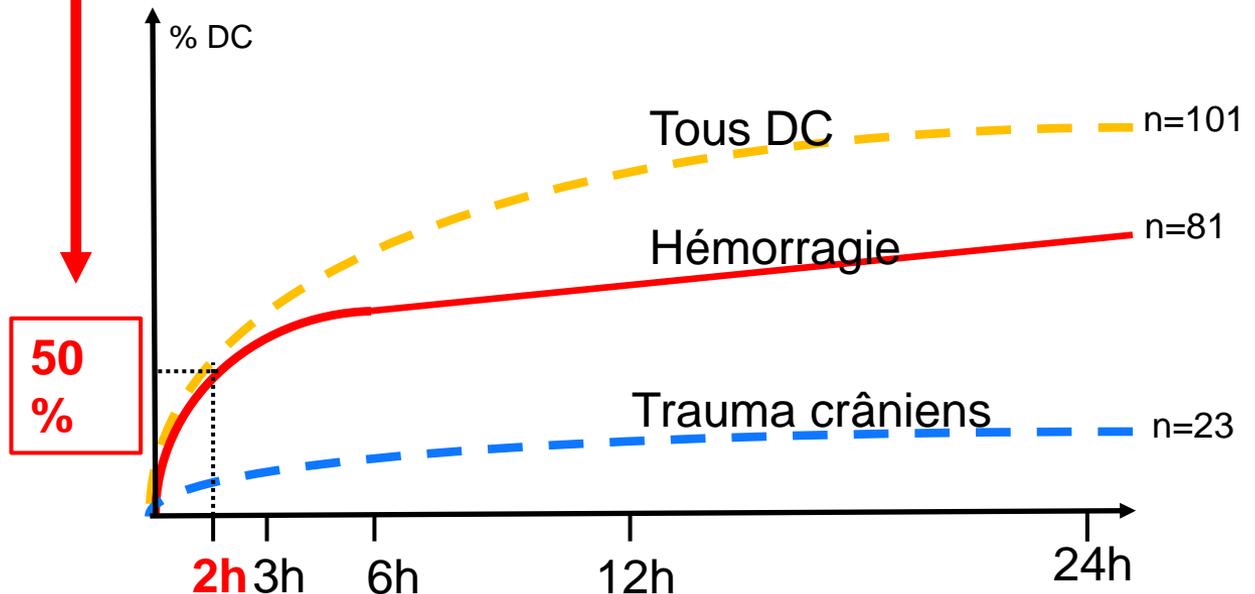
Justification _ 3

Etude PROPPR:
680 traumatisés
hémorragiques

→ 62% des décès
surviennent dans les
24 1^{ère} heures. La 1/2
par choc
hémorragique, dont
94% dans les 24 1^{ère}
heures

Médiane de survenue des
décès par hémorragie: **2 à 2,6h**
après l'admission

Tisherman S a, et al. Ann Surg 2015;261:586–90
Holcomb JB. JAMA Surg 2013;148 (2) : 127-36.
Holcomb JB, et al. JAMA 2015;313:471–82



Justification _ 4

Sang total vs « transfusion multicomposants »

- ❖ **968 blessés en Afghanistan &/ou Irak ayant reçu ≥ 1 CGR 2004 -2007. 354 inclus dans l'analyse, 100 ont reçu PSL ST, 254 sont dans groupe sans ST PSL.**
Spinella PC, et col. The Journal of trauma 2009;66:S69-76.
Tous patients inclus - Analyse rétrospective multivariée
↳ **mortalité** avec ST: OR (95% CI), 0,47 (0,26–0,83)
- ❖ **369 blessés transfusés en plaquettes (ST PSL / CPA) de 2004 à 2006 –Hôpital militaire Bagdad.**
Etude rétrospective divisés en 2 groupes : receveur de ST PSL (85) ou CPA (284)
Perkins JG, et col. Transfusion 2011; 51: 242-52
Décès précoce exclus - Analyse multivariée
Pas de différence de suivi entre plaquettes d'aphérèse et ST à 24h ou 30 jours
- ❖ **488 patients transfusés dans 6 postes de chirurgie avancée en Afghanistan 2006 – 2010.**
Etude rétrospective 394 patients ont reçu une transfusion sanguine sans recevoir de ST PSL et 94 patients ont reçu une transfusion sanguine incluant un ST PSL
Nessen SC, Transfusion 2013;53:107S-113S.
Décès précoce exclus - Analyse par score de propension
↳ **mortalité avec ST**: OR (95% CI), 0,11 (0,02-0,78)

Philip C. Spinella^{a,b} and Andrew P. Cap^b

Sang total déleucocyté O à faible titre d'anti A/B et conservé à 4 degrés:

- Apport précoce et équilibré de globules rouges, plasma et plaquettes
- Pas de facteur de dilution associé à l'apport de solutions de conservations
- Apport de plaquettes dotées d'une capacité hémostatique peut-être supérieure (conservation à 4C)
- Simplification opérationnelle

coagulopathy, hemorrhage, shock, transfusion, trauma

port

al
d trials

ian
whole
l that
arriers
n, there
, for

efficacy

Méthodologie de l'étude

But de l'étude : introduire le sang total dans la pratique quotidienne des centres de traumatologie pour, en cas d'afflux saturant de victimes de blessures par armes de guerre, améliorer la logistique transfusionnelle

Recherche impliquant la personne humaine :

Catégorie 1 - Recherche interventionnelle portant sur un Produit Sanguin Labile (PSL)

(étude enregistrée sur le site clinicaltrials.gov. N° NTC04431999
Avis favorable Comité de Protection des Personnes 14/05/2020
Autorisation ANSM 04/06/2020

- Contrôlée
- Randomisée : en cluster temporel d'un mois
- Multicentrique : 6 centres

Nombre de Sujets nécessaire:
100/groupe soit 200 au total

Objectif principal

Objectif principal: démontrer la non infériorité sur la correction de la coagulopathie, d'une thérapeutique transfusionnelle d'urgence en traumatologie utilisant du sang total comparée à l'usage de produits sanguins fractionnés (concentrés de globules rouges, plasma et plaquettes).

➤ **Critère de jugement principal:** la correction de la coagulopathie traumatique sur un critère visco-elastométrique (TEG): le paramètre maximum d'amplitude (MA, en mm) qui rend compte de la solidité du caillot.

→ La différence maximale acceptée pour la non-infériorité du sang total par rapport aux produits sanguins fractionnés est une diminution de 5 mm.

Objectifs secondaires

1. Les mortalités précoce (2h-6h) & intrahospitalière
2. Les défaillances d'organes à 24 heures (score SOFA)
3. La clairance des lactates initiale (reflet de la résolution du choc)
4. Impact sur l'organisation:
 - Appréciation des soignants
 - Les délais d'obtention des produits sanguins
5. Marqueurs d'hémolyse
6. Les besoins transfusionnels
7. Les coûts directs de la transfusion

Critères d'inclusion/non-inclusion

CRITÈRES D'INCLUSION



- Patient **traumatisé grave** selon les **critères de Vittel**
- Patient nécessitant le **déclenchement d'un protocole de transfusion massive** déterminé par deux scores :
- ✓ Avant l'arrivée du patient, **score Red flag** avec présence d'au moins deux facteurs parmi :
 - Suspicion de fracture du bassin instable
 - Shock index (FC/PAS) ≥ 1
 - Hémoglobine microdosée $< 13g$
 - Pression artérielle moyenne < 70 mmHg
 - Nécessité d'une intubation trachéale préhospitalière
- ✓ A l'arrivée du patient, **score ABC** avec présence d'au moins deux facteurs parmi :
 - Trauma pénétrant
 - FAST echo positive
 - PAS < 90 mmHg
 - FC > 120 bpm

CRITÈRES DE NON-INCLUSION



1. Hémorragie de cause non traumatique
2. Patients transfusés de plus de deux CGR durant le transport préhospitalier
3. Patients sous anticoagulants
4. Femmes enceintes
5. Sujets mineurs
6. Patient refusant l'administration de produits sanguins (témoin de Jéhovah connu)
7. Transferts secondaires
8. Patient qui n'est pas amené par un transport médicalisé
9. Patient brûlé ($\geq 30\%$ de la surface corporelle car très hémococoncentré)
10. Patient non affilié à un régime de sécurité sociale

Méthodologie : la randomisation en cluster temporel

Cluster temporel :

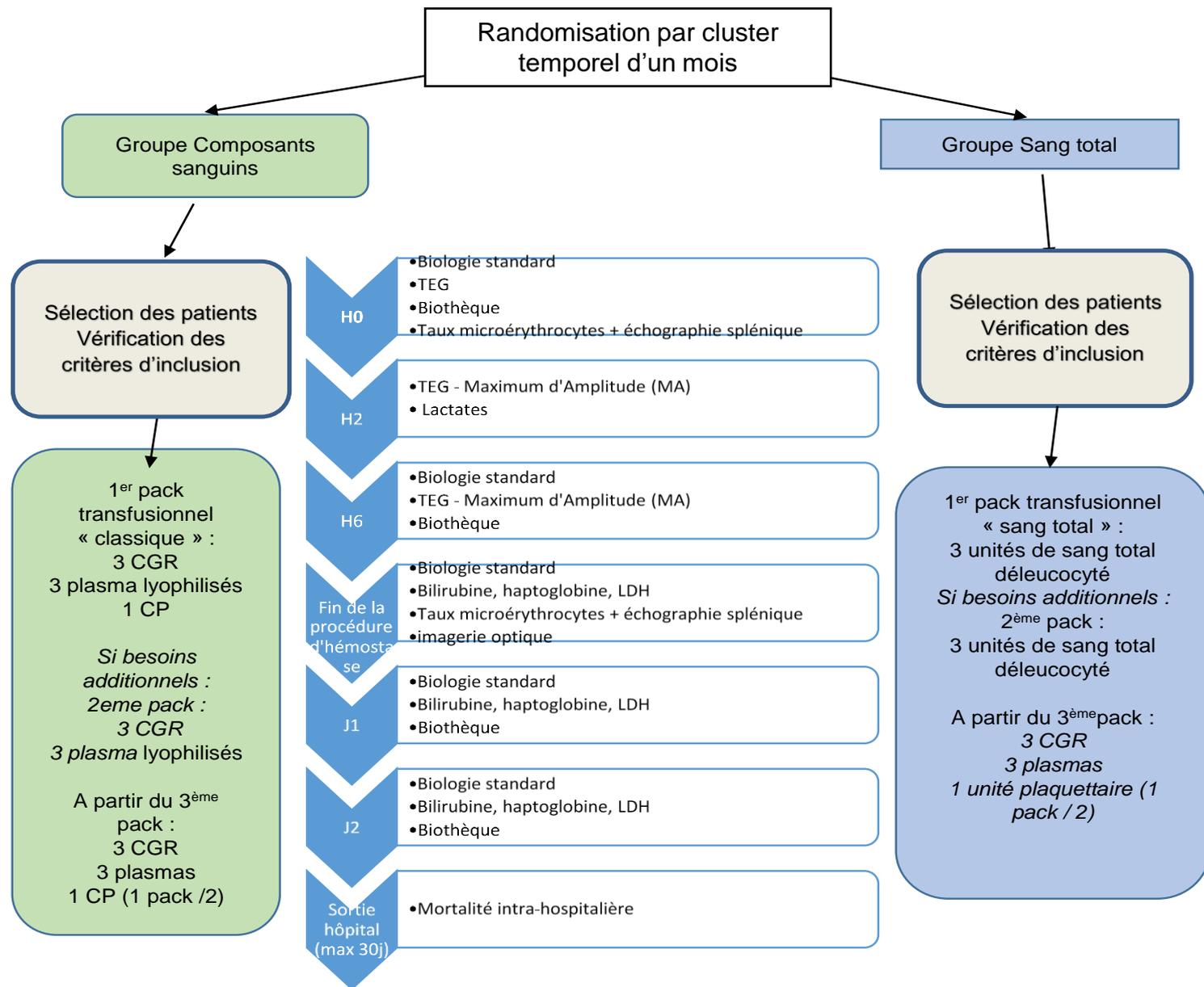
Détermination de la thérapeutique transfusionnelle :

Sang total / Produits sanguins fractionnés

→ Randomisation par cluster temporel d'un mois (IDF 2 plateaux sont en alternance)

Pendant ces périodes, l'établissement de santé est approvisionné dans le cadre de l'étude soit en sang total, soit en sang fractionné.

La thérapeutique dont bénéficie le patient dans le cadre de l'étude est donc dépendante du moment où il est pris en charge.



Rôle EFS

Mettre à disposition PSL et Plyo

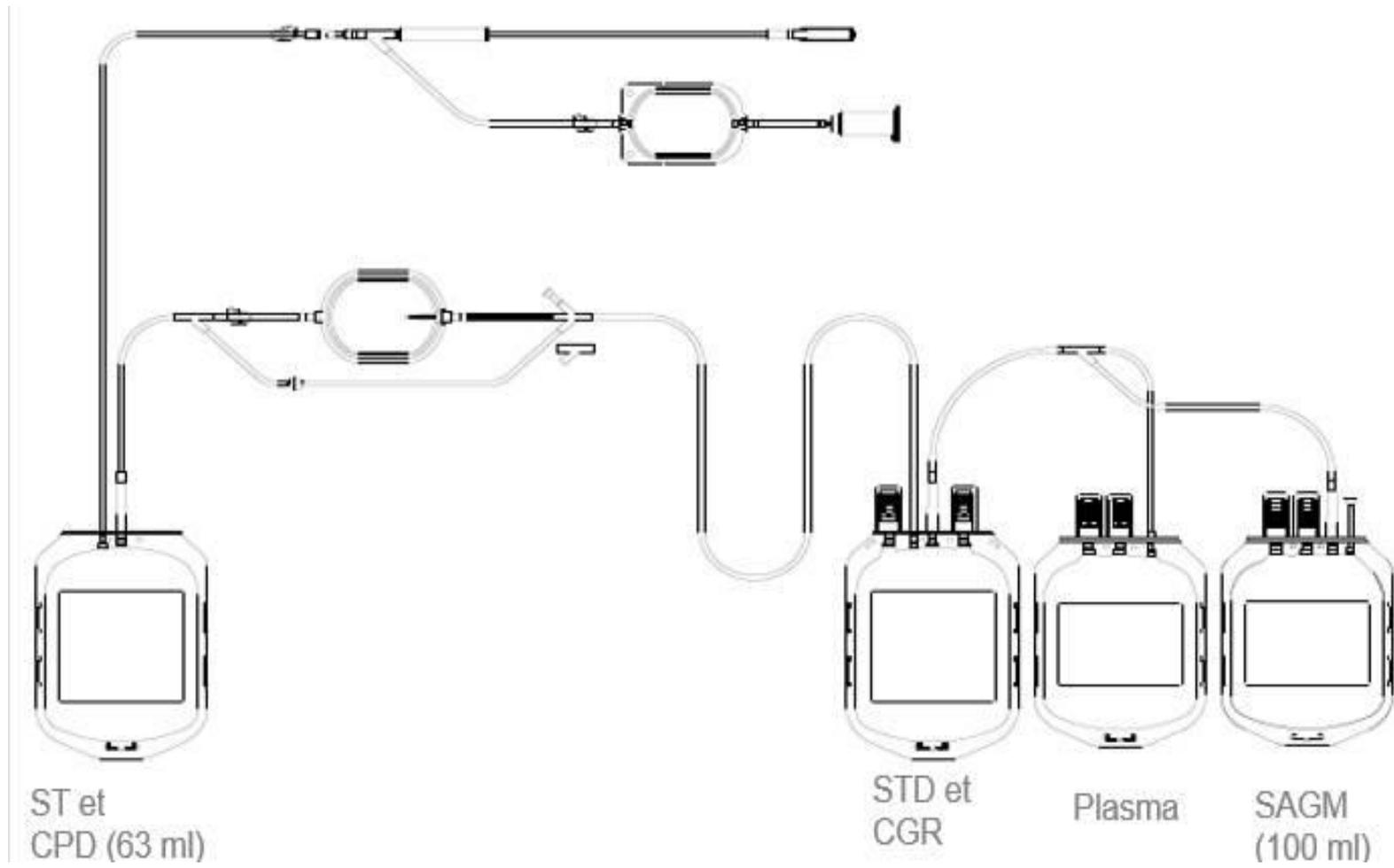
-Collecte :

- Sangs totaux groupe O, RH :1, déleucocytés à l'aide d'un filtre préservant les plaquettes (DMU Terumo (Ref LGQ456E6))
- DMU : dispositif de prélèvement de ST quadruple
- Vol cible 450 à 480mL
- Organisation des sites préleveurs : régional
- Attention au protecteur d'aiguille : il ne s'agit pas du protecteur habituel

Préparation :

- Filtration dans les 12 heures et conservation à 4°C
- Dossiers de validation phase 3 : AURA et IDF
- Reconnexion d'un kit pour transformer en CGR ou maintien kit solidaire.

DMU



- **QBD** : méthode de détection des Ac immuns
(en plus de la méthode actuelle de dépistage AC directement agglutinant seuil $\geq 1/64$)

Dépistage des anti-A et anti-B à l'étranger : benchmark sur le ST PSL (LOW-TITER GROUP O WHOLE BLOOD)

Bibliographie	Seuil adoptés / Isotypes recherchés	Méthode de dépistage
Berséus 2013 Strandenes 2014 Yazer 2016	Seuil < 100-200 (en technique saline - IgM) et < 250-400 (en technique IgG)	Méthode (tube ou filtration) n'étant pas précisée
Yazer 2018	Seuil < 200 en méthode tube saline OU < 400 en méthode gel IgG	
Bjerkvig 2021	Seuil IgM < 250 et d'IgG < 500 pour 3 d'entre eux, le 4ème IgM et IgG < 256	Méthodes d'agglutination en filtration
Brill 2022	Le seuil défini est < 256.	Différenciation IgM/IgG et méthode non précisées

Méthode en cours de validation : technique filtration IgG avec seuil $\geq 1/256$.

DEL

- Toujours 6 ST PSL dispo sur le site d'inclusion
- Retour ST PSL vers PRP pour transformation en CGR
- Retour CGR transformé à J8 vers DEL
- Nouveaux codes produits ST PSL

Transverse

- LMT : paramétrage validé
- Région : Gestion du changement
Analyse de risque
- En région prévoir lien étroit DCP-DBTD -DM

Rôle EFS

Mettre à
disposition PSL et
Plyo

Calendrier de l'étude

Initialement prévue pour débuter sept 2019 et finir sept 2022

Retard du démarrage en raison de l'épidémie SARS-Cov2 puis, dans le civil, en raison des conventions :

-Convention cadre

-Convention PLYO

-Convention ES:

CHU Grenoble

CHU Brest :

CHU La Pitié Salpêtrière et Kremlin

-Après signature, environ 6 semaines pour activer la chaîne de production en région

-Organisation de réunions d'information du site d'investigation et ETS concerné avec Sylvain Ausset, Pierre Tiberghien et Laurent Aoustin (DM siège national)

→Grenoble pré-positionné au Mercredi 09/11/2022

Et pendant ce temps..

✓ **STORHM** : Inclusions dans les centres militaires débutées en novembre 2021 (Percy) et Février 2022 (Toulon) : **13 inclusions au 5 octobre 2022**

✓ **Publications centres civils**

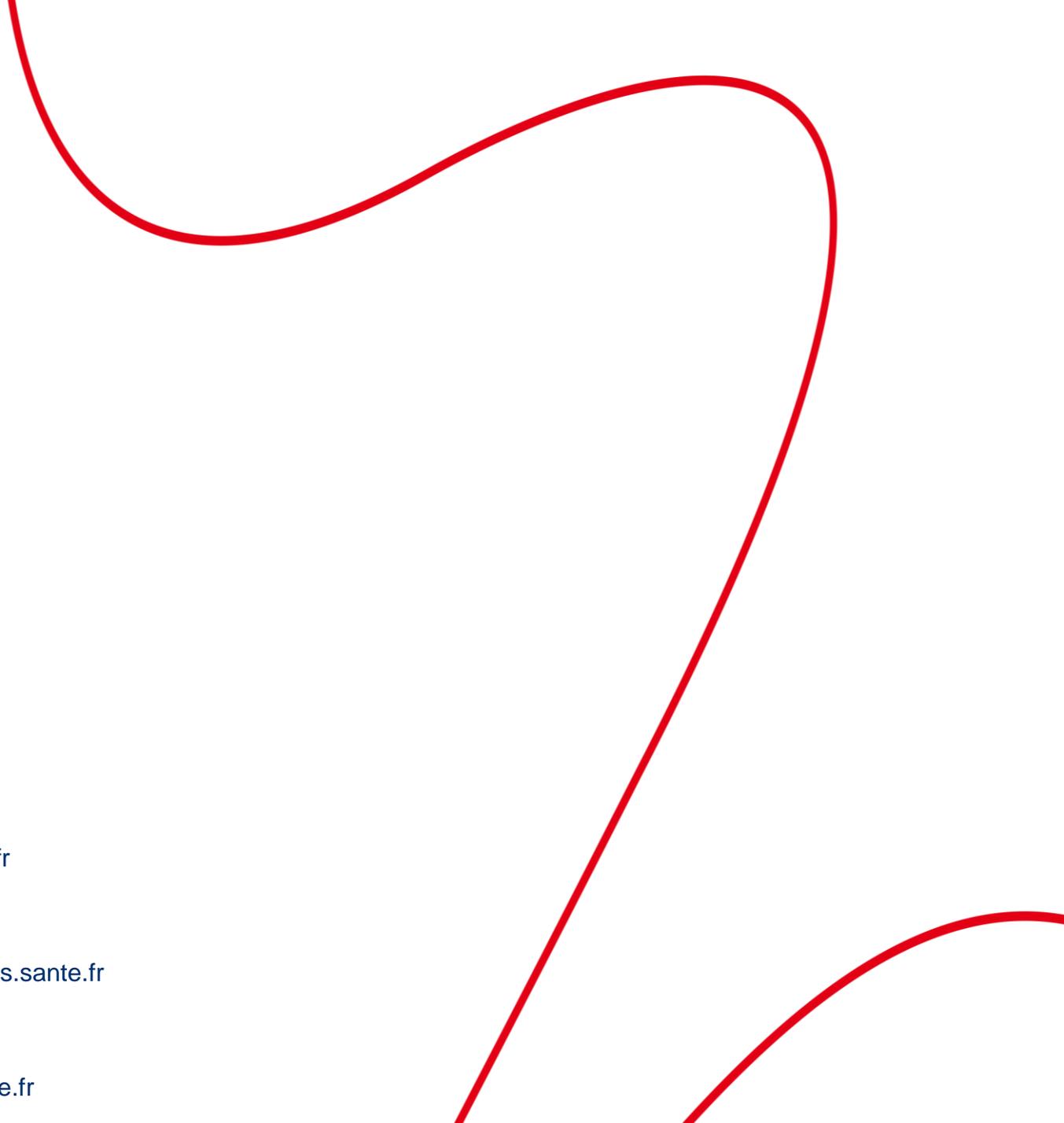
Administration of blood products in the prehospital setting can decrease trauma patient mortality. *Yazer M.H. and al Transfusion. 2022;62:725–727.*

Cite études STORHM et TOWAR; [essaiscliniques.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04684719) identifiant : NCT04684719
Patients traumatisés qui sont transportés à l'hôpital par hélicoptère. Evaluation de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours chez les patients recevant 2 unités de ST PSL en milieu préhospitalier avec jusqu'à six autres unités ST PSL une fois arrivés à l'hôpital, par rapport à ceux qui reçoivent la norme de soins en réanimation préhospitalière suivie de transfusion de PSL classiques à l'hôpital.

Impact of Incorporating Whole Blood into Hemorrhagic Shock Resuscitation: Analysis of 1,377 Consecutive Trauma Patients Receiving Emergency- Release Uncrossmatched Blood Products. *Brill J.B. and al. J Am Coll Surg 2022;234:408–418*

Etude d'une cohorte observationnelle prospective de patients adultes pris en charge en traumatologie et réanimés entre novembre 2017 et Septembre 2020. 840 ont reçu du PSL ST et 537 PSL classiques. Les patients PSL ST avaient un score de gravité plus élevé, une pression artérielle inférieure et lactate d'arrivée plus élevé .

Chez les patients en état de choc hémorragique, la transfusion de ST PSL est associée à la fois à une amélioration de la survie et à une diminution de l'utilisation globale du sang.



MERCI !

CONTACT

Laurent Aoustin
Laurent.Aoustin@efs.sante.fr

Virginie Ferrera-Tourenc
Virginie.Ferrera-Tourenc@efs.sante.fr

Pierre Tiberghien
Pierre.Tiberghien@efs.sante.fr