



UTILISATION DU SANG TOTAL DANS LA PRISE EN CHARGE DU BLESSE HÉMORRAGIQUE

11 Octobre 2018

Christophe Martinaud (OF-5, MD, PhD)

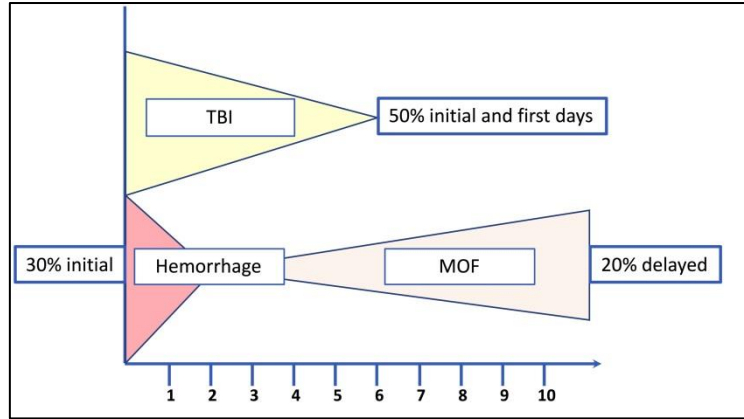
*Département des activités cliniques
Centre de Transfusion Sanguine des Armées*



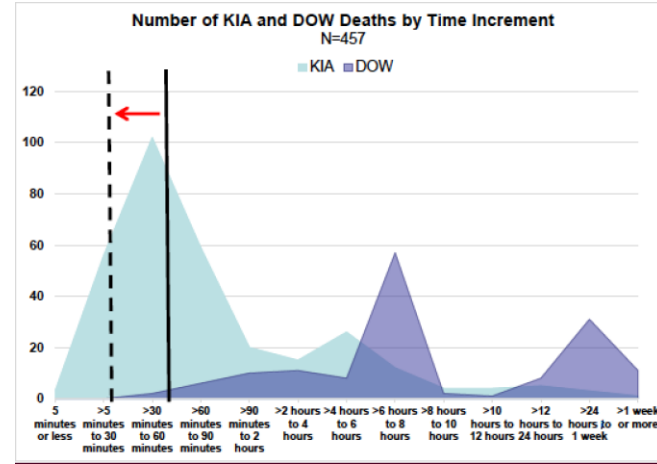




Le choc hémorragique tue et nécessite du sang



Keene et al. J R Army Med Corps 2016



Andre Cap, NATO Blood Panel Meeting 2017

Transfusion Ratio	Low FFP, Low PLT	High FFP, Low PLT	Low FFP, High PLT	High FFP, High PLT
Odds ratio (95% confidence interval)	1.000	0.759	0.343	0.220
n	1,369	1,197	82	980
Nonsurvivors, %	17	17	16	12*
ISS	16	21†	22†	26†
IQR	10–22	14–29	14–29	18–34

Pidcocke et al. J Trauma 2012



Trauma et choc hémorragique = défaillance de “l’organe sang”

Choc hémorragique

- Low cardiac output
- Poor tissue perfusion
- Oxygen debt
- Acidosis
- Fibrinolysis
- Coagulopathy
- Platelet dysfunction
- More bleeding

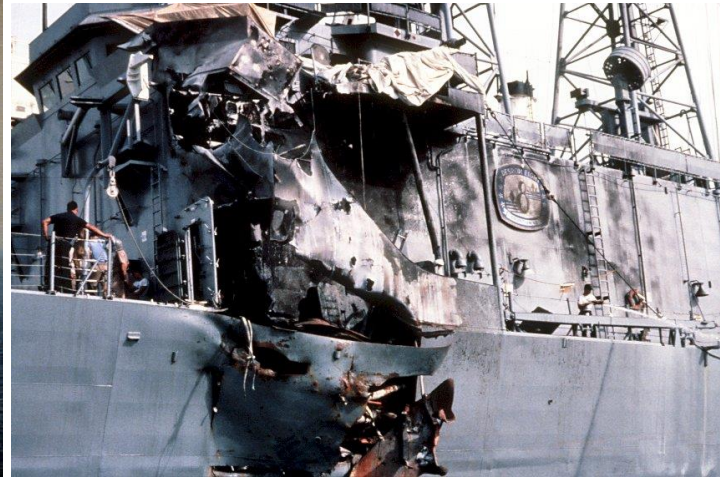
**Nécessite une intervention
rapide et agressive**

- **More... en quelques minutes**

**Il faut une restauration
FONCTIONNELLE du sang**



Première action : le Damage Control



Damage Control

First, only do the things essential to keeping the ship afloat.

Plug holes & stop bleeding.



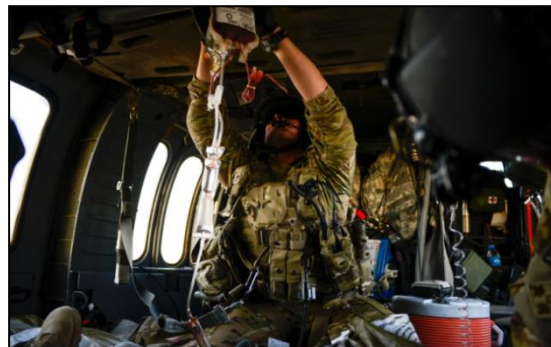
Rotondo MF et al. J Trauma. 1993

Première action : le Damage Control et la réanimation



Restaurer en urgence

- Le volume circulatoire
- La délivrance d'oxygène
- Le potentiel hémostatique



Traiter la défaillance

En donnant ce qui est perdu...

Du SANG!



Pas seulement à l'hôpital : Remote DCR



**Pas de banque du sang
et chirurgien dans
l'heure?**

**Déplacer le DCR vers le
malade =**

Remote DCR

Standards actuels de soins du blessé de guerre



- **Le sauvetage au combat comme standard (SC1->3)**
- **10-1-2 (actuelle doctrine OTAN) doit être redéfinie**
 - **Contrôle hémorragique par le co-équipier (self/buddy help)**
 - 1 heure pour la transfusion – ne permet pas d'éviter les morts précoces par hémorragie
 - 2 heures pour la chirurgie est trop tardif (sauf si transfusion précoce)
- **Nouvelle proposition 0-30-60 – avec transfusion (Blood Far Forward)**
 - self/buddy hemorrhage control immédiat
 - **30 minutes pour transfuser**
 - 60 minutes pour opérer (peut-être 2 h si BFF)

La transfusion précoce est la clé pour réduire la mortalité



Transfusion pré-hospitalière : diminution de la mortalité



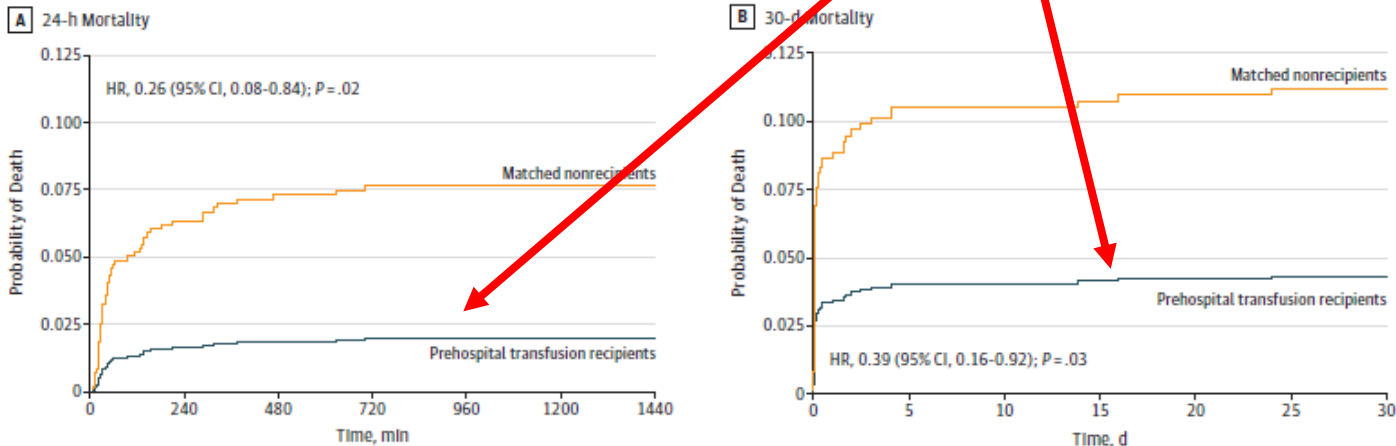
JAMA | Original Investigation

Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival

Stacy A. Shackelford, MD; Deborah J. del Junco, PhD; Nicole Powell-Dunford, MD; Edward L. Mazuchowski, MD, PhD; Jeffrey T. Howard, PhD; Russ S. Kotwal, MD, MPH; Jennifer Gurney, MD; Frank K. Butler Jr, MD; Kirby Gross, MD; Zsolt T. Stockinger, MD

Quelle courbe choisissez-vous?

Figure 3. Mortality of Prehospital Transfusion Recipients vs Matched Nonrecipients



Le temps compte : la transfusion doit démarrer dans les 15 min de la MEDEVA (36min from POI)

JAMA | Original Investigation

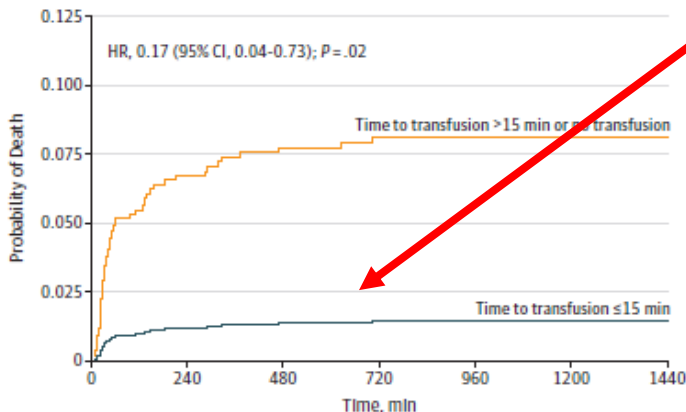
Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival

Meilleure survie si transfusion < 15min

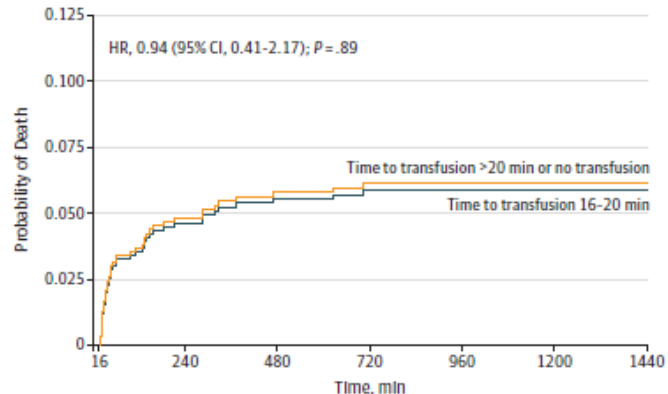
Stacy A. Shackelford, MD; Deborah J. del Junco, PhD; Nicole Powell-Dunford, MD; Edward L. Mazuchowski, MD, PhD; Jeffrey T. Howard, PhD; Russ S. Kotwal, MD, MPH; Jennifer Gurney, MD; Frank K. Butler Jr, MD; Kirby Gross, MD; Zsolt T. Stockinger, MD

Figure 4. Mortality by Time From Medical Evacuation (MEDEVAC) Rescue to Start of Transfusion

A 24-h Mortality for time to transfusion ≤ 15 min after MEDEVAC rescue vs longer delay



24-h Mortality by time to transfusion among those surviving >15 min after MEDEVAC rescue without a transfusion





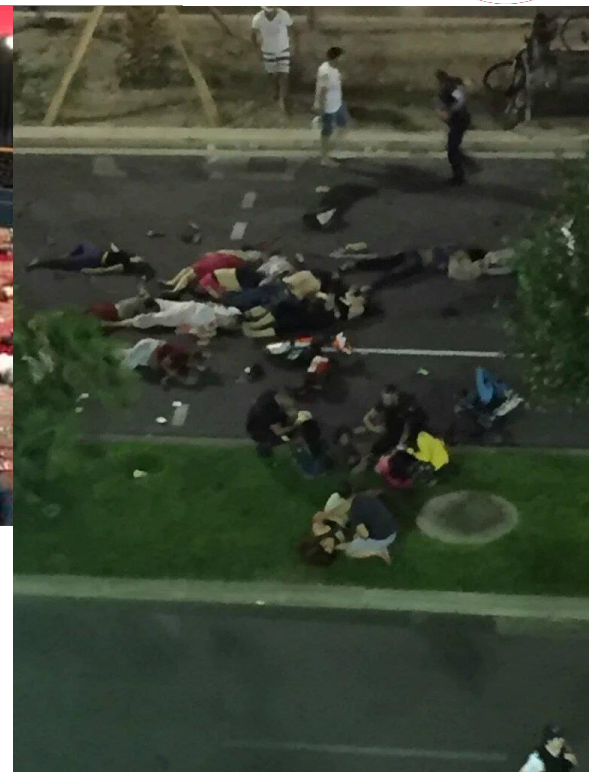
Et en milieu civil?



Saint-Michel – 1995



Bataclan – 2015



Nice – 2016

Victimes d'attentats

- Blessures de guerre
- Nécessite du sang

• Massive transfusion protocol

– Pack 1

- 3 CGR
- 3 plasma

– Pack 2 et après

- 1 plaquette
- 3 CGR
- 3 plasma

Requiert beaucoup de PSL

TABLE 2. Guidance for blood component use during the 2012 London Olympics

Priority	RBCs (U)	FFP (U)	PLTs*	Cryoprecipitate (pool of 5 donations)	Category definition
P1	10	6	1	1-2	Immediate, requiring immediate intervention
P2	4	0	0	0	Urgent, requiring intervention < 6 hr
P3	0	0	0	0	Delayed, walking wounded

* PLT minimum dose of 2.4×10^{11} per adult therapeutic dose (Ref: internal reporting to NHSBT by H. Doughty).

Type of injury	Number of casualties	Total RBCs received	Mean initial RCC	Median Initial RCC
Single leg amputation	3	34	11.3	13
Bilateral leg amputation	5	117	23.4	18
Crush Injury	1	10	10	10
Trauma/Blast Injuries	7	83	11.8	3
Unknown	9	92	10.2	4
Total	25	336		

Conséquences à Paris en 2015



- HIA Percy et Bégin
- Attentats de Novembre 2015
- **52 patients - 3 heures**
 - 33 à transfuser (8P1 + 22P2+ 3TM)
 - **147 PSL**
- **Délai de transfusion chez ces patients**
 - Parmi les plus sévères (with an ISS > 15)
 - **FFP: 180 min** [73-260]
 - **CGR: 90 min** [40-125]
- **Délais transfusionnels “habituels”**
 - **FFP: 78 min**

**Seuls 37% des patients nécessitant une MT
ont reçu du plasma dans la première heure post-admission**



Quelles sont les solutions?



**Délai transfusion
(min-IQR)**

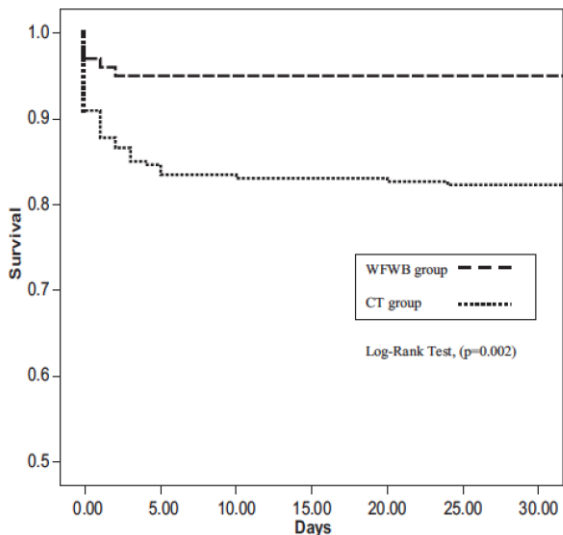
	FlyP	FFP	n
N'Guyen 2018	15 [10-25]	95 [70-145]	72
Garrigue 2018	37 [24-82]	91 [85-106]	45



N'Guyen et al. J Trauma 2018 – Garrigue et al. J Thromb Haemost 2018



Avantages du sang total chez les malades



	MWB Composite		1:1:1		p
	n = 18	SD	n = 23	SD	
INR	1.32	0.14	1.31	0.18	0.8232
PT, s	56.35	16.71	41.76	4.68	0.0117
PTT, s	16.09	1.35	15.98	1.71	0.7858
Factor II, %	71.94	9.61	65.00	19.81	0.0848
Factor V, %	50.33	16.89	50.91	21.56	0.4942
Factor VII, %	72.00	14.73	62.26	27.41	0.1032
Factor VIII, %	57.22	24.99	76.35	32.17	0.0201
Factor IX, %	84.28	15.37	86.22	25.39	0.6453
Factor X, %	73.00	13.17	66.52	16.12	0.1648
ATIII, %	77.22	18.49	72.65	41.19	0.0697
Protein C, %	83.56	13.30	75.52	24.53	0.1891
Fibrinogen, mg/dL	221.06	41.22	241.65	67.16	0.2345
D-dimer, µg/mL	4.01	5.87	0.25	0.06	0.0026
EXTEM CT, s	202.94	138.22	145.91	42.81	0.2319
EXTEM CFT, s	207.17	125.82	760.57	1560.60	0.7426
EXTEM α, degrees	56.78	14.07	56.27	16.00	0.8489
EXTEM a10, mm	45.00	11.10	38.57	14.04	0.1094
EXTEM a20, mm	55.11	9.37	45.83	15.45	0.0088
EXTEM MCF, mm	61.17	5.07	50.35	15.48	0.0005

	Sang Total	1:1:1
Hemoglobine g/dL	12 – 13	9
Plaquettes (G/L)	138 – 165	90 – 120
Coagulation	Normal	60% dilution
TEG	Normal	Réduit
PLT aggregation	≥ 50% basal J7-10 à 4°C	Perte quasi complete J7 à 22°C
Anticoagulant et solutions additives (mL/6U)	378	1055
Aspects pratiques	6 bags One storage mode	13 bags 3 storage modes

Le sang total contient des plaquettes !

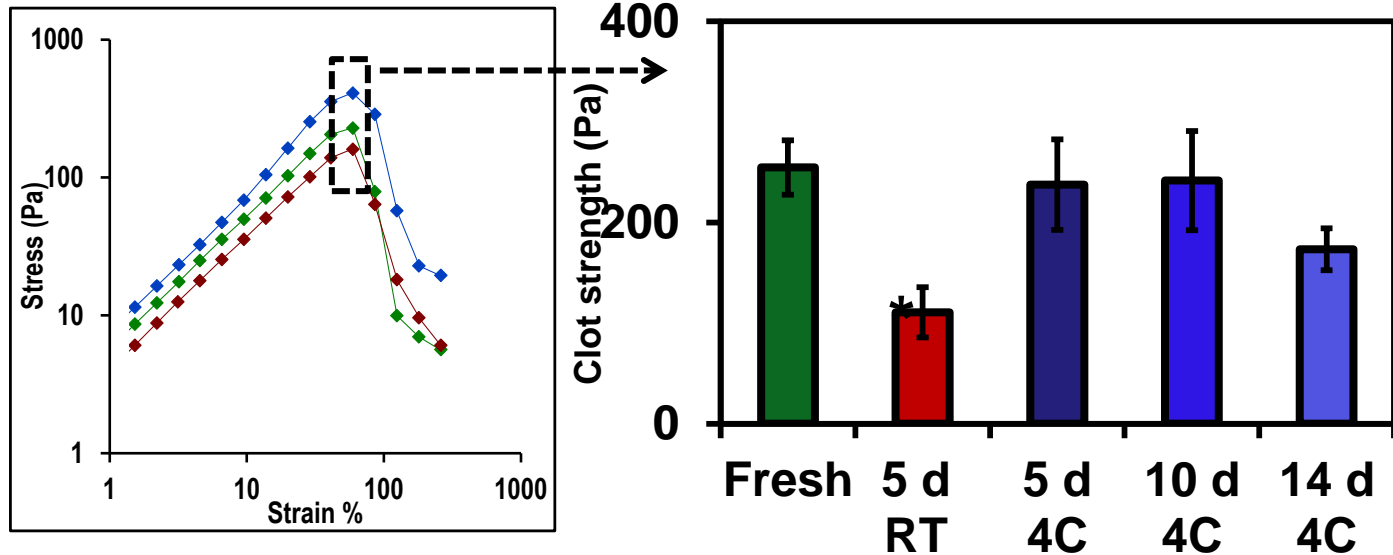
1. Primary hemostatic plug: PLT + VWF adhesion on exposed collagen
2. PLT surface (& microparticle) phosphatidyl serine + FVa → catalytic surface for thrombin generation (cell-based model of coagulation)
3. PLT aggregation → organization of fibrin into bundles, clot retraction (mechanical hemostasis)
4. PLT secretion → PLT recruitment, PAI-1/A2AP (anti-fibrinolysis), sCD40L (immune activation), serotonin (vasoconstriction)
5. Maintenance of vascular endothelial integrity via CLEC-2, GPVI receptors



Des plaquettes, oui! Mais des plaquettes froides

Quelles plaquettes voulez vous en cas de saignement?

- Standard de soins = 7 jours 22°C pour les plaquettes
- 4°C maintient la formation du caillot : ST contient des **plaquettes froides**



* Compared to Fresh; n=4, $p < 0.05$

Nair BJH 2017 in press

Deux situations différentes : une solution commune!

STORHM

Sang **T**otal pour la **R**éanimation
des **H**émorragies **M**assives

**Permettre une transfusion massive
précoce et efficace**



**Transfusion pré-hospitalière
Pour diminuer la mortalité**

Passer de la recommandation à la pratique



13 mars 2018

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 17 sur 124

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles



Gap analysis

- ST est autorisé (Journal Officiel 2018)
- ST sans **indications** (Guidelines 2014)
- Apporter les preuves d'efficacité et d'innocuité pour implémenter la transfusion de ST à la prise en charge du choc hémorragique

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

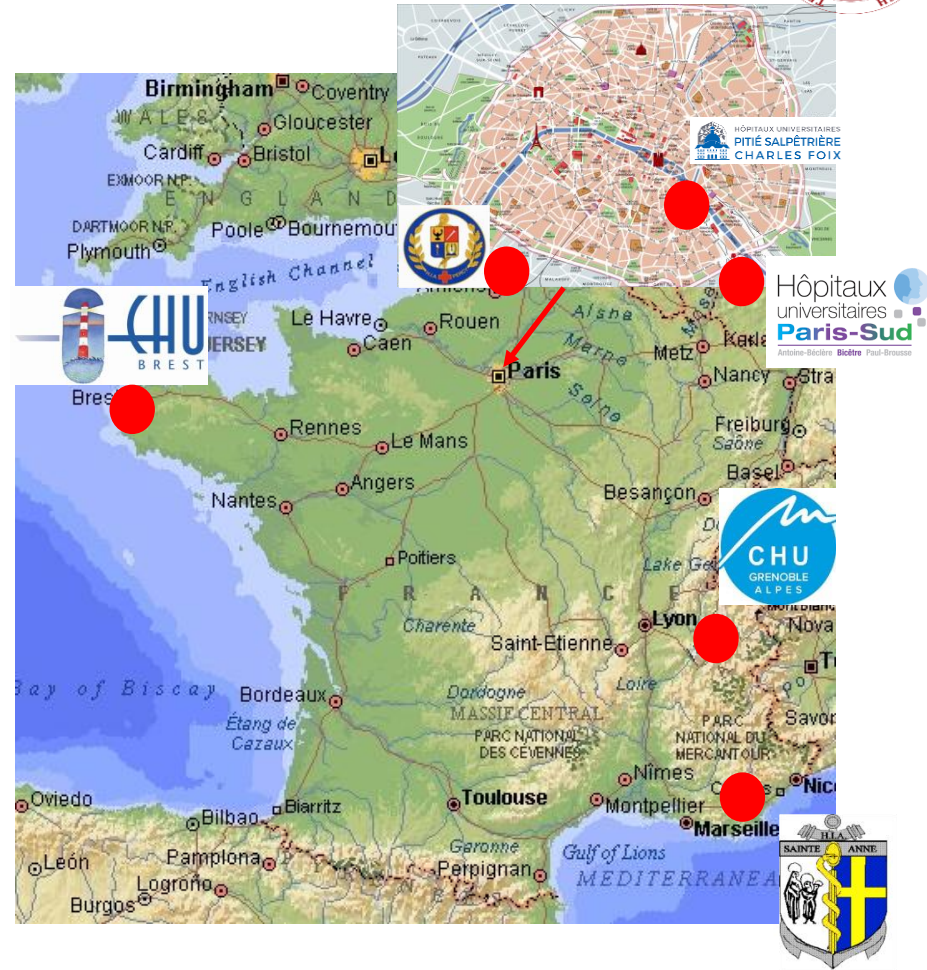
Quels bénéfices sont attendus pour le malade ?

1. **Le plasma sera transfusé plus tôt** dans les hôpitaux ne décongelant pas de PFC
2. **Les plaquettes aussi seront transfusées plus tôt** car actuellement apportées après le 3^{ème} CGR, et seront peut être plus efficace vis-à-vis de la coagulopathie
3. **Moins d'anticoagulant et de solution de conservation transfusés**
4. **Travail facilité** pour le personnel

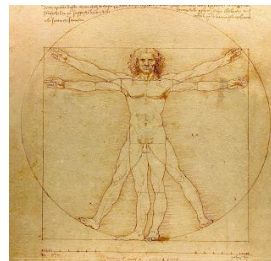


L'étude STORHM

- Prospective – randomisée
- Multisite – 6 trauma centers
 - HIA Percy and Sainte Anne
 - APHP Kremlin-Bicêtre et Pitié-Salpêtrière
 - CHU Brest et Grenoble
- Promotion double
 - Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA)
 - Etablissement Français du Sang (EFS)



STORHM : population d'étude



Critères d'inclusion : **A** et **B**

A – tout **traumatisé** justifiant une prise en charge en Trauma center et :

B – Un parmi :

- L'activation du **protocole de transfusion massive**
- et/ou la transfusion **d'au moins 1 CGR aux urgences**
- et/ou prédiction de besoin **d'au moins 4 CGR dans les 6 h** (score ABC)

→ La combinaison des 3 critères représente 10-15% de la population **A**

Critères d'exclusion

- Hémorragie non traumatique
- Patient sous anticoagulant
- Grossesse
- Age < 18 ou poids < 50 kg si age inconnu
- Prisonniers
- Patient refusant la transfusion
- Transfert



STORHM : produits sanguins

- **Sant Total de Groupe O**
- Hémolysines **low titer** (< 1/64 en France)
- RH-1 pour les femmes de moins de 50 ans
- **En CPD – de donneurs masculins**
- **Leucoreduit** avec filtre épargneur de plaquettes (Imuflex SP, Terumo)
- Conservé **21 days** : 7 ou 14 dans STORHM

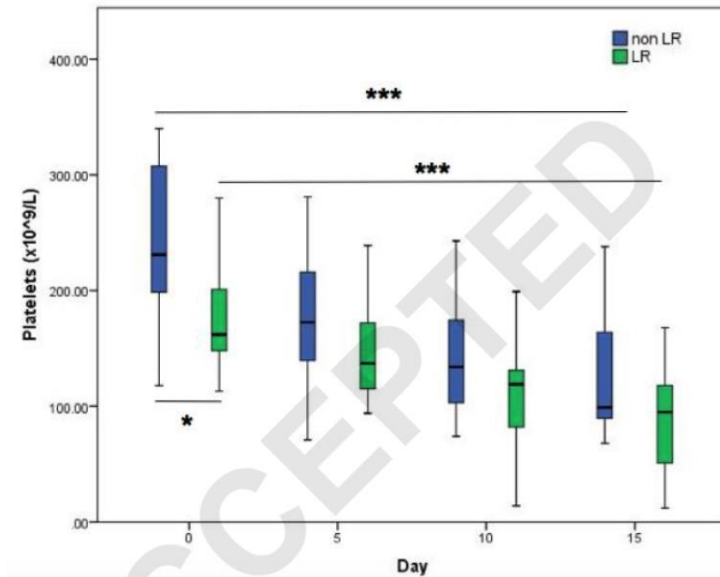
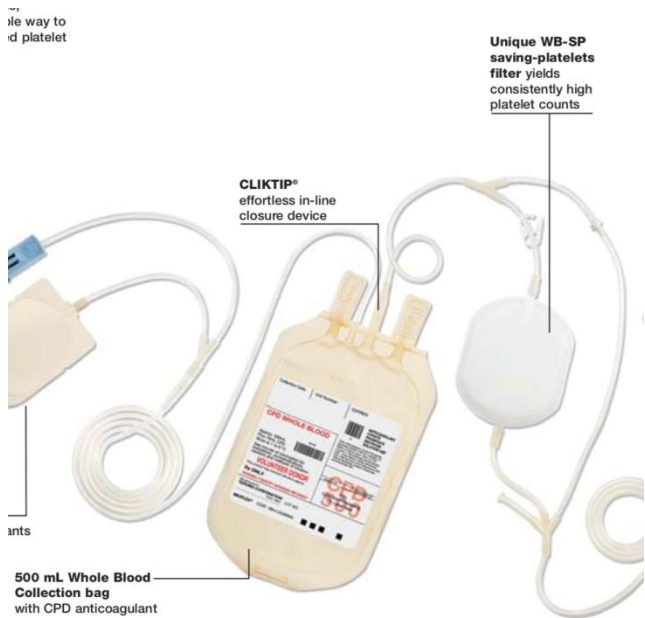


Recyclage en CGR après 7 ou 14 jours
Taux de destruction du ST attendu : **50%**

- CGR O sont trop précieux pour être détruits
- Oblige à évaluer la qualité des CGR issus du ST après 7 jours



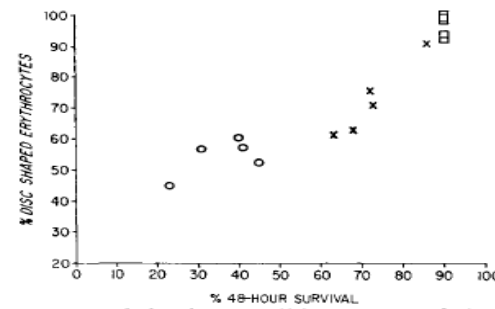
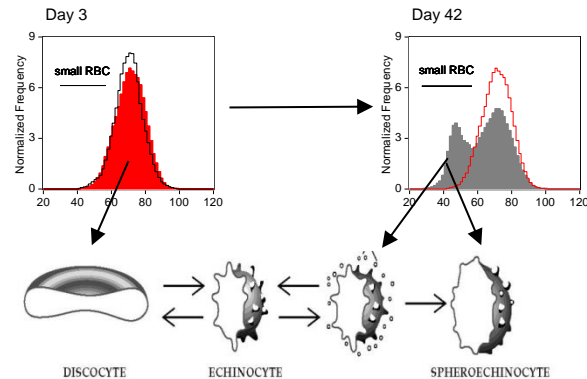
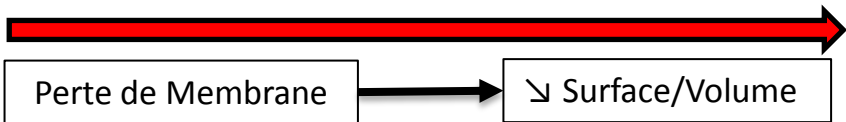
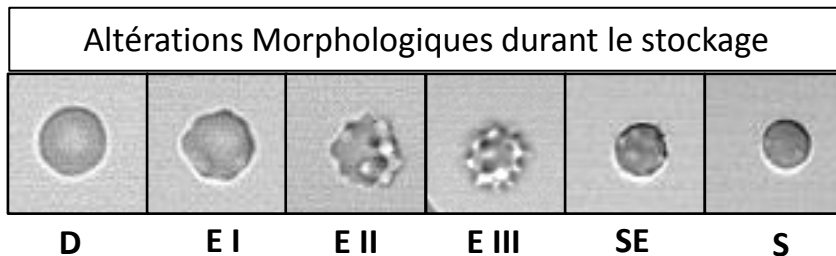
STORHM : produits sanguins, le plaquette-gate



LR units. The clinical relevance of these findings is difficult to know with precision, though it is clear that LR did not improve PLT function. While there are reports indicating that changes in

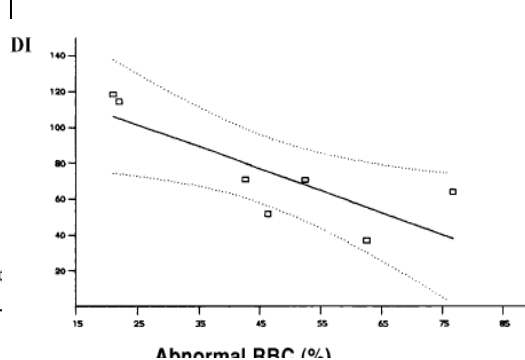


STORHM : contrôle qualité des produits « recyclés »



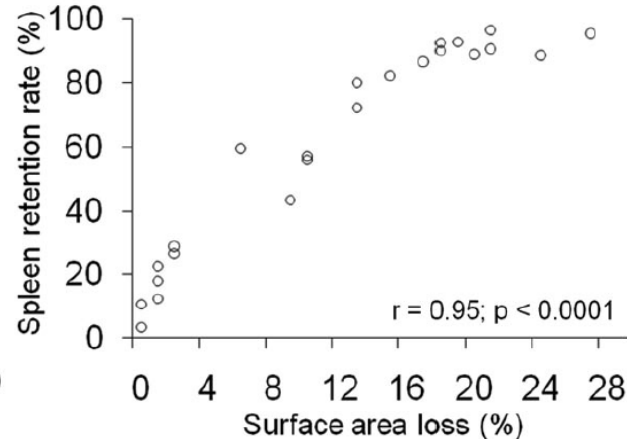
Corrélation entre morphologie et clairance post-transfusionnelle

Haradin et al, 1969



Corrélation entre morphologie et déformabilité des CGR

Berezina et al, 2012



Perfusion rate humaine

Safeukui et al. Blood 2008

Roussel et al. Transfusion 2017





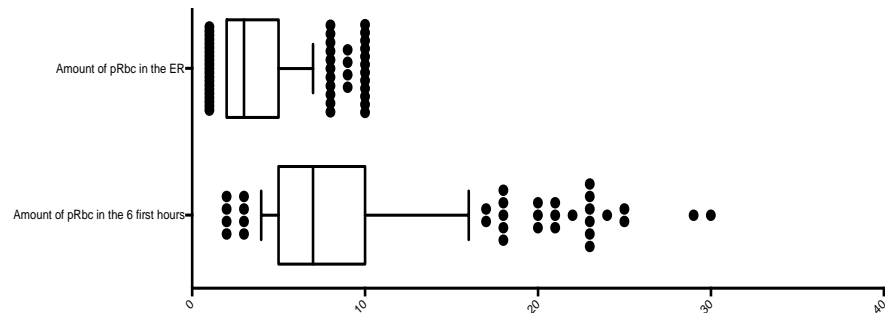
STORHM : combien de PSL?



Le problème principal est la quantité de plasma incompatible transfusés à des non-O

Nous avons décidé de transfuser **max 6 unités de ST** basé sur :

1. Nos protocoles de transfusion massive comportent 6 CGR-6plasma et 1 plaquette, amenée après
2. Si nous pensons qu'un avantage du ST est en partie l'apport précoce de plaquettes alors **3 unités pourraient être insuffisantes**
3. Les données de sécurité fournies par :
 1. Les transfusion de plaquettes en plasma incompatible
 2. Les transfusions de plasma incompatible en urgence
 3. Les études récentes sur le STOD

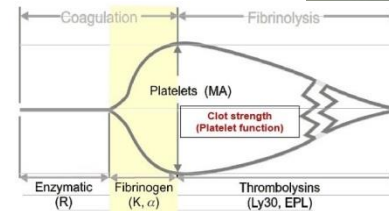


- En moyenne, en France ces patients nécessitent une **mediane de 7 unités de CGR** [IQR: 5-10] dans les 6 premières heures
- Poursuite du protocole en CGR O jusqu'à EDC <0



STORHM : critère principal

- **Le meilleur critère principal : mortalité à 6 heures**
 - Nécessiterait plus de **400 patients par bras**
 - Considérant les trauma hémorragiques en France : **irréaliste.**
- **Critères biologiques plus aisés**
 - **Clairance des Lactates**
 - **Maximum Amplitude sur TEG6S** prend en compte
 1. l'apport de **plaquettes**
 2. Le potentiel **hémostatique** du ST
 3. Est corrélé à la mortalité et aux besoins transfusionnels
 4. **faciles** à réaliser
- **Nombre de sujets nécessaires = 82 patients / bras**
 - Non inferiorité
 - Delta MA < 5 mm
 - $n = f(\alpha, \beta) \times 2 \times \sigma^2 / d^2$ where alpha is the first species risk (fixed at 5%), beta the power (fixed à 80%), sigma the standard deviation of the continuous variable and d2 the maximal accepted difference



STORHM : critères secondaires



1. Sécurité en surveillant (48h) :

- Haptoglobine,
- LDH,
- Bilirubine
- Test de Coombs

2. Facilité d'utilisation

- Questionnaire?
- Délai transfusionnel entre les bras

3. Mortalité à 2 heures et 30 jours

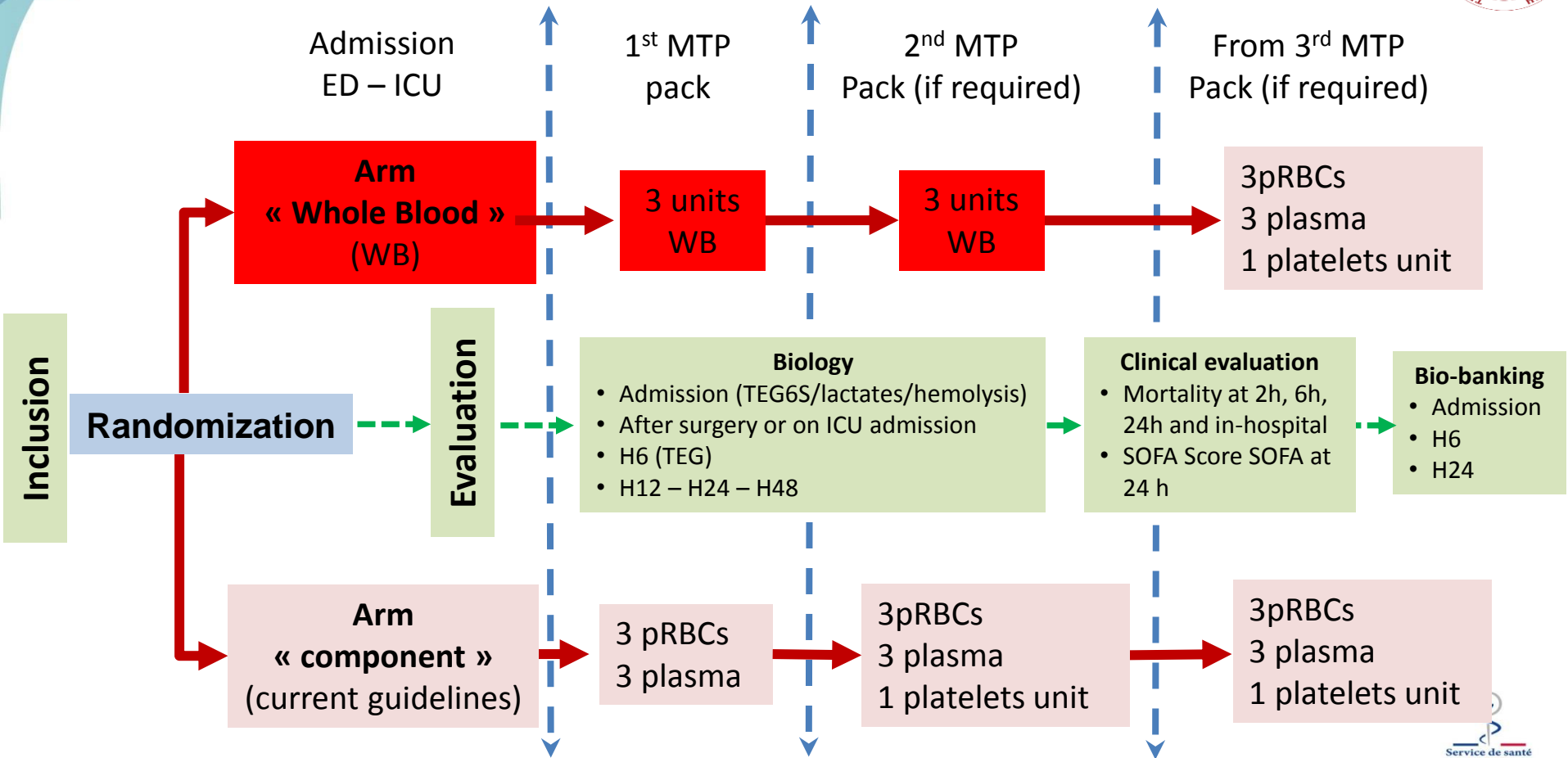
4. Proportion de patients décédés à 24 heures ou en **multi-organ failure** avec un score de SOFA score

5. Proportion de patients avec **clairance des lactates >20%**

6. **Quantité de CGR** transfusés dans les 24 premières heures

7. **Coût** direct des transfusions

Design de l'étude



Implications pour le SSA



- **Collecter du sang O**
 - De donneurs masculins ou testés sans anticorps anti-HLA
 - Hémolysines < 1/64
- **Préparer le STOD avec le DMU Imuflex-SP (Terumo BCT)**
 - Procédé à valider
 - Conformément aux bonnes pratiques transfusionnelles
- **Modifier la qualification du don**
 - Anticorps anti-HLA (1^{er} don)
 - Hémolysines < 1/64 (chaque don)
- **Distribuer un PSL à péremption plus courte**
 - **maximum 21 jours**

X.2. Sang total unité adulte

Dénomination courte : sang total unité adulte.
Dénomination abrégée : ST.

B. – Exigences

Les exigences définissent les normes auxquelles doivent répondre les PSL.

Dénomination abrégée	Volume (mL)	Hémoglobine (g)	Leucocytes	Hémolyse
STND	≥ 350 (1)	≥ 40	NA	< 0,8 % (3)
ST	≥ 350 (1)	≥ 40	≤ 1,0 x 10 ⁶ (2)	< 0,8 % (3)

1 : volume sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.

2 : les normes sont considérées comme satisfaites, si la fréquence prévisible de produits respectant cette limite est supérieure à 97 % dans la production.

3 : norme < 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale à la fin de la durée de conservation.

Calendrier = premier trimestre 2019



TERUMO

HAEMONETICS®



- CTSA
 - E. Garrabé
 - C. Civadier
 - O Javardin
 - T. Pouget
 - E. Dedôme
- Etablissement Français du Sang
 - S. Gros
 - P. Tiberghien
 - B. Bonneaudeau
 - S. Begué
- HIA
 - S. Ausset (Percy)
 - E. Meaudre (Toulon)
 - S. Pons (Toulon)
- Imagine – INSERM U1163
 - P. Amireault
- INTS – UMR-S1134
 - C. Roussel
 - P. Buffet
- IRBA
 - A. Sailliol
 - N. Prat
- AP-HP
 - J. Duranteau (KB)
 - M. Raux (Pitié)
- CHU
 - Y. Ozier (Brest)
 - P. Bouzat (Grenoble)



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



EFS
ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG





Centre de
Transfusion
Sanguine
des Armées

Christophe Martinaud

French Military Blood Institute

christophe.martinaud@intradef.gouv.fr

martinaudctsa@gmail.com