

Le rFVIIa en traumatologie de guerre



Clapson P, Donat N, Debien B, Perez J-P, Lenoir B.
Service d'anesthésie- réanimation
H.I.A. Percy - Clamart (92)



Les causes de décès

- Les morts « inévitables » : 80 à 85 %
 - Lésions tissulaires majeures
- Les morts évitables : 15 à 20 %
 - Hémorragie : 66 à 80 % des cas
- Mortalité lié à l'hémorragie
 - Précoce (<24 h)

Bellamy RF. Mil Med 1984;149:55-62
Holcomb JB. Ann Surg 2007;245:986-91



La coagulopathie

- Choc
- Triade létale :
 - Acidose
 - Hypothermie
 - Coagulopathie



10% des blessés



Inefficacité des mesures
de réanimation habituelles



La coagulopathie

- Présente dès les premières minutes

Mac Leod JB. J Trauma 2003;55:39-44

- RL et NaCl 0,9% ↑ lésions de reperfusion et l'adhésion leucocytaire

Cotton BA. Shock 2006;26:115-21

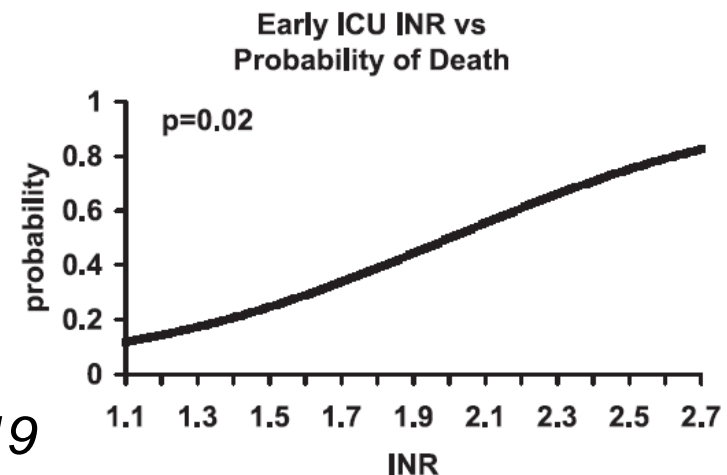
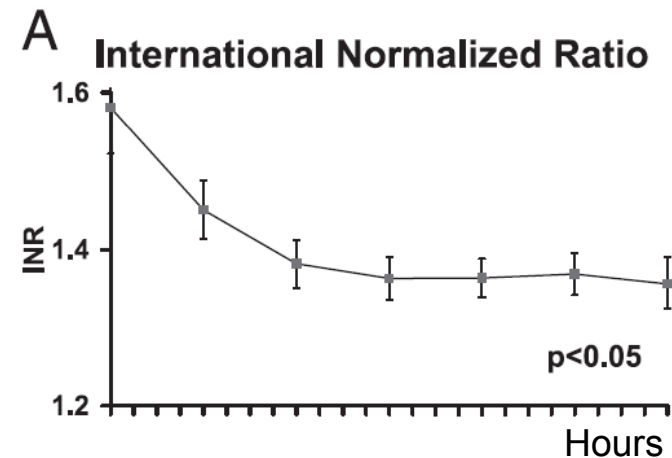
- La transfusion sanguine massive augmente la morbi-mortalité des patients

Eastridge BJ. J Trauma 2006;60:S20-25

Fresh Frozen Plasma Should be Given Earlier to Patients Requiring Massive Transfusion

Ernest A. Gonzalez, MD, Frederick A. Moore, MD, John B. Holcomb, MD, Charles C. Miller, PhD, Rosemary A. Kozar, MD, PhD, S. Rob Todd, MD, Christine S. Cocanour, MD, Bjorn C. Balldin, MD, and Bruce A. McKinley, PhD

- Trauma Center niveau I
- 51 mois
- Transfusion
 - Protocole standart (SAU et bloc)
 - Ratio CGR / PFC : 6/1
 - RV avec cristalloïdes
 - Protocole modifié en USI
 - Ratio CGR / PFC = 1/1
 - Limitation des cristalloïdes



Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa

Gili Kenet, Raphael Walden, Arie Eldad, Uri Martinowitz

- Soldat de l'armée israélienne
- Plaie abdominale (V.C.I.) par arme à feu
⇒ chirurgie
- Hémorragie massive : 300 ml/min
⇒ rFVIIa : 60 µg/kg
- Hémorragie : 10 à 15 ml/min
⇒ 2° dose de rFVIIa (même posologie)
- **Arrêt du saignement**

Kenet G. Lancet 1999;354:1879

Recombinant Activated Factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma

Uri Martinowitz, MD, Gili Kenet, MD, Eran Segal, MD, Jacob Luboshitz, MD, Aharon Lubetsky, MD, Jorgen Ingerslev, MD, and Mauricio Lynn, MD

- 7 patients blessés
- Transfusion massive
 - 25 – 49 C.G.R.
- Administration de rFVIIa
 - 120 – 212 µg/kg
- Arrêt du saignement
- 3 décès
 - Pas de reprise hémorragique
 - Pas d'épisode thrombo-embolique

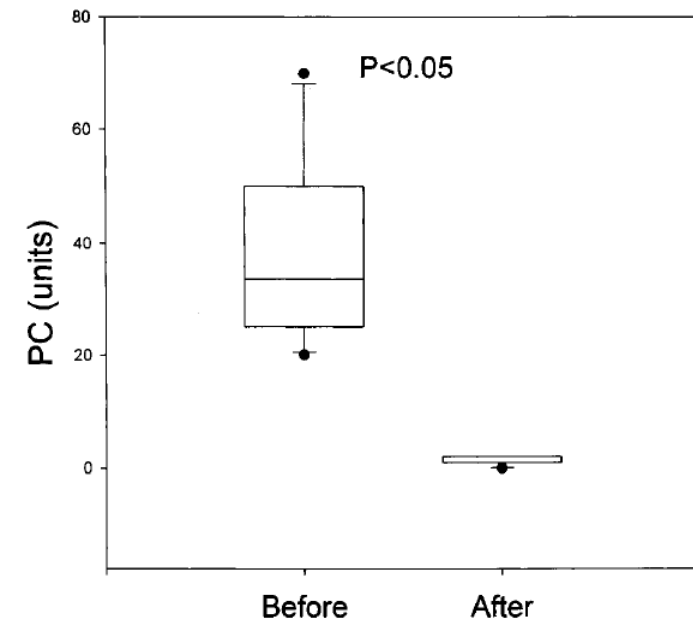


Fig. 1. Blood requirements before and after administration of rFVIIa.

The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion

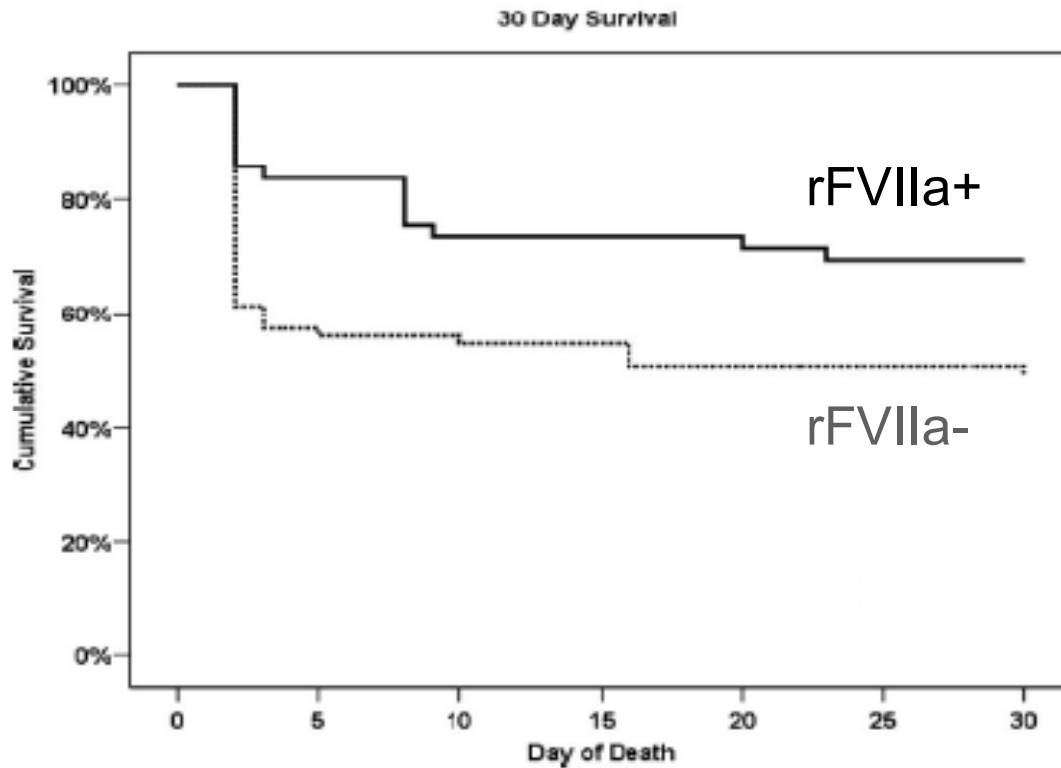
Philip C. Spinella, MD, Jeremy G. Perkins, MD, Daniel F. McLaughlin, MD, Sarah E. Niles, MD, MPH, Kurt W. Grathwohl, MD, Alec C. Beekley, MD, Jose Salinas, PhD, Sumeru Mehta, MD, Charles E. Wade, PhD, and John B. Holcomb, MD

- Etude rétrospective de déc. 2003 à oct. 2005
- Combat Support Hospital (Bagdad)
- Traumatisé grave et transfusion massive (>10 CGR)

⇒ *rFVIIa et mortalité à 30j ?*

The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion

Philip C. Spinella, MD, Jeremy G. Perkins, MD, Daniel F. McLaughlin, MD, Sarah E. Niles, MD, MPH, Kurt W. Grathwohl, MD, Alec C. Beekley, MD, Jose Salinas, PhD, Sumeru Mehta, MD, Charles E. Wade, PhD, and John B. Holcomb, MD



Décès	rFVIIa+	rFVIIa-	<i>p</i>
12h	12%	33%	0,008
24h	14%	35%	0,01
30j	31%	51%	0,03

The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion

Philip C. Spinella, MD, Jeremy G. Perkins, MD, Daniel F. McLaughlin, MD, Sarah E. Niles, MD, MPH, Kurt W. Grathwohl, MD, Alec C. Beekley, MD, Jose Salinas, PhD, Sumeru Mehta, MD, Charles E. Wade, PhD, and John B. Holcomb, MD

Table 4 Comparison of the 24 h Total Amount of Crystalloid and Blood Products Transfused Patients who Survived for 24 h in Both Study Groups

Variable	rFVIIa ⁻ (n = 49)	rFVIIa ⁺ (n = 41)	p Value
Crystalloid (L)	10.8 (8–13.5)	11.6 (8.2–17.3)	0.38
RBC (U)	14 (11–19)	16 (13–27)	0.02
FFP (U)	8 (5.5–12)	10 (7–18)	0.06
aPLT (U)	0 (0–0)	0 (0–1)	0.11
Cryo (U)	0 (0–10)	10 (7–20)	0.001
FWB (U)	0 (0–2)	4 (0–9)	<0.001
ISS	24.8 (±9)	26.4 (±10)	0.38



Combat Support Hospital (CSH)

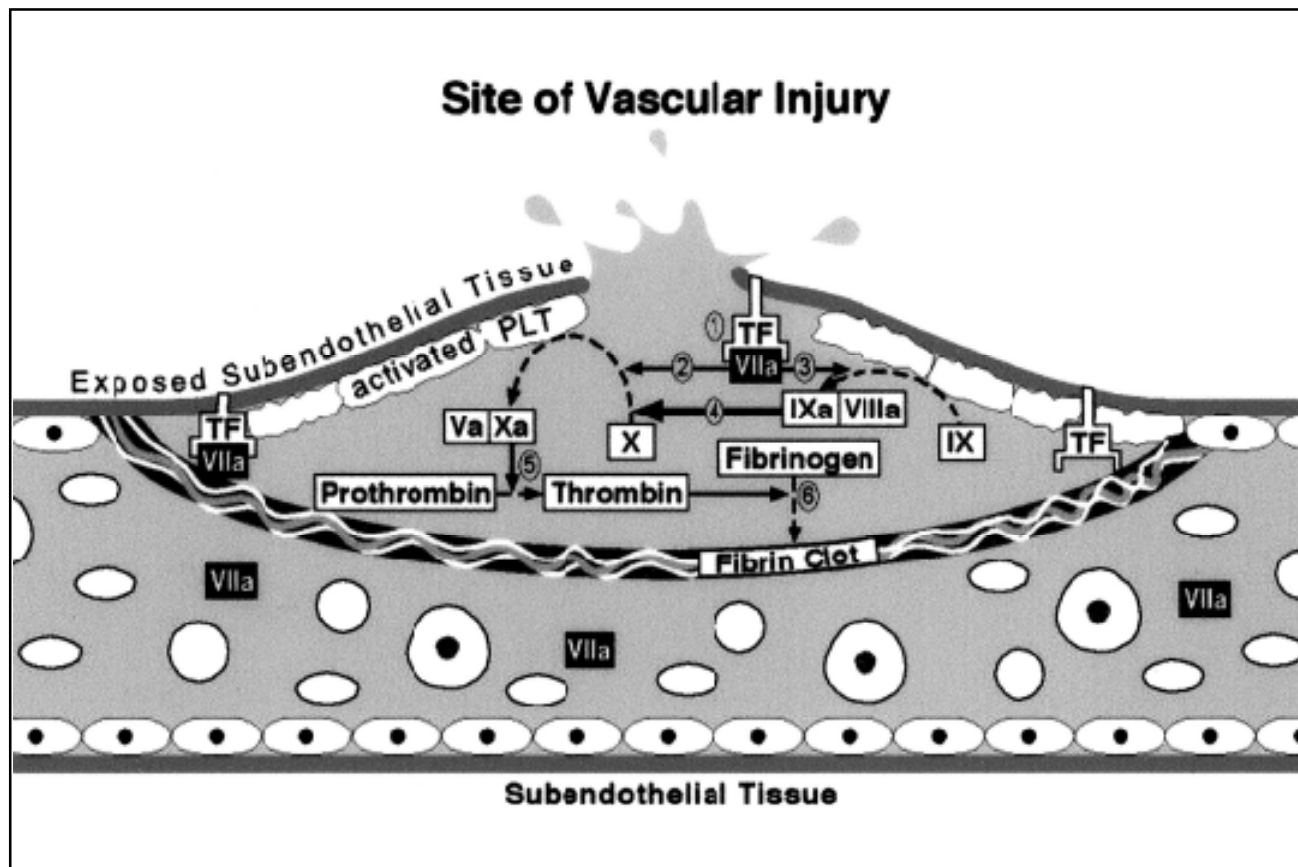
- Niveau III (4 blessés simultanés)
- Moyens transfusionnels
 - CGR
 - PFC +/- cryoprécipités
 - Plaquettes
 - Sang total (< 1 heure)
 - rFVIIa



Faut-il utiliser le rFVIIa ?

- Pour qui ?
- Quand ?
- A quelle dose ?

Les acteurs essentiels





Early Versus Late Recombinant Factor VIIa in Combat Trauma Patients Requiring Massive Transfusion

Jeremy G. Perkins, MD, Martin A. Schreiber, MD, Charles E. Wade, PhD, and John B. Holcomb, MD

- Etude rétrospective (jan. 2004 à oct. 2005)
- Bagdad (Irak), 2 CSH
- Administration rFVIIa :
précoce < 8 CGR ou tardive > 8 CGR
- Critère principal : mortalité à 30 jours
- Critère secondaire : RV, SDRA, MVTE

Table 2 Recombinant Factor VIIa Dose, Blood Products, and Crystalloid Usage

	Early rFVIIa (≤8 units blood)	Late rFVIIa (>8 units blood)	<i>p</i> Values
Dose rFVIIa (mg)	9.6 (4.8–19.2)	9.6 (4.8–19.2)	0.8
Dose/kg (mcg/kg)	105 (70–240)	110 (40–270)	0.9
24-hr total blood units (RBC + FWB)	18 (12–44) [20.6]	23 (10–58) [25.7]	0.048
Stored red blood cells (RBC)	14 (7–32) [16.7]	20.5 (9–46) [21.7]	0.049
Fresh whole blood (FWB)	0 (0–21) [3.9]	2.5 (0–26) [4.0]	0.5
Fresh frozen plasma	8 (2–25) [10.7]	10.5 (0–40) [13.1]	0.3
Cryoprecipitate	10 (0–30) [12.0]	10 (0–52) [15.2]	0.4
Platelet transfusion	0 (0–6) [1.0]	0 (0–7) [1.2]	0.8
24-hour crystalloid (L)	10.8 (4.4–17.5) [11.2]	10.9 (3.6–20.5) [11.0]	0.8

Data are expressed as median (range) [mean].

Table 3 Late Complications

	Early rFVIIa (≤8 units blood)	Late rFVIIa (>8 units blood)	<i>p</i> Values
n	17	44	
Acute respiratory distress syndrome	1 (5.9%)	3 (6.8%)	1.00
Infection	1 (5.9%)	4 (9.1%)	1.00
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism/stroke	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1.00

Data are expressed as n (%). *p* values were determined by Fisher's exact test.



The effects of acidosis and hypothermia on blood transfusion requirements following factor VII administration

- Etude rétrospective
- 38 patients chirurgicaux
- rFVIIa per opératoire ou < 6 heures
- → Besoins CGR en fonction du pH et t°
- Relation inverse acidose / besoins en CGR
 - $\text{pH} < 7,2 \Rightarrow \text{OR} (\geq 2 \text{ CGR}) = 15$

Early Predictors of Massive Transfusion in Combat Casualties

Martin A Schreiber, MD, FACS, Jeremy Perkins, MD, Laszlo Kiraly, MD, Samantha Underwood, MS, Charles Wade, PhD, John B Holcomb, MD, FACS

- Etude rétrospective, 558 blessés
- 2 CSH en Irak (niveau III)
- Facteurs indépendants prédictifs de TM
 - Hb < 11 g/dl (OR : 7,7 (5,0 - 11,9))
 - INR > 1,5 (OR : 3,5 - 10,2))
 - Trauma pénétrant (OR : 2,6 (1,4 - 4,8))

Damage Control Resuscitation

COL John B. Holcomb, MD, FACS

- PFC, CGR (Ratio 1/1 ou 1/2)
- Sang total
- Objectif PAS \leq 90 mmHg
- ↓ volume de cristalloïdes
- rFVIIa dès le 1^o CGR

Holcomb JB. J Trauma 2007;62:S36



Quelle posologie choisir ?

- **AMM** pour l'hémophile : 90 µg/kg
- **Recommandations européennes** :
200µg/kg puis 100 µg/kg
 - *Boffard et al. J Trauma 2005;59:8-15*
 - *Vincent JL. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:145*
- **Dose médiane** : 100 µg/kg
 - *Zyrphille et al. Med Armées 2008;1:5- 11*



Quelle posologie choisir ?

- Etude rétrospective
- 29 patients (rFVIIa 40µg/kg) vs. groupe contrôle

	Contrôle	rFVIIa	p
CGR	22	18	0,036
CGRpost	8,5	2,4	0,001
PFC	14,1	14,2	NS
Plt	2,3	1,4	0,01
Cryop.	1,5	0,59	0,006

Harrison TD. J Trauma 2005;59:150



Conclusion

- **En pratique :**
 - rFVIIa ? Oui !
 - précoce (avant ou pendant la chirurgie)
- **Règles d'utilisation (à définir) :**
 - DC stage 0 : 100 µg/kg
 - DC stage 1 : 200 µg/kg
- Résultats **Etude CRASH 2** à venir (2009)