



Article de l'année en réanimation

Suzanne Champion
DESAR, CHU de Bordeaux



Articles de l'année...

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 3, 2013

VOL. 368 NO. 1

Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Càndid Villanueva, M.D., Alan Colomo, M.D., Alba Bosch, M.D., Mar Concepción, M.D.,
Virginia Hernandez-Gea, M.D., Carles Aracil, M.D., Isabel Graupera, M.D., María Poca, M.D.,
Cristina Alvarez-Urturi, M.D., Jordi Gordillo, M.D., Carlos Guarner-Argente, M.D., Miquel Santaló, M.D.,
Eduardo Muñiz, M.D., and Carlos Guarner, M.D.

Contexte

- ❖ **Hémorragie digestive**

- ❖ Urgence fréquente

- ❖ Morbi-mortalité importante

van Leerdam ME, et al (2003). Am J Gastroenterol 98:1494–9

- ❖ 43% transfusion

Hearnshaw SA et al. Gut 2011;60:1327-35.

- ❖ Seuil transfusionnel controversé

Pour la transfusion !

- **Perfusion et oxygénation tissulaire**
- 1^{ère} cause de mortalité en anesthésie
 - Evènements cardio-vasculaires
 - Retard transfusionnel

Lienhart A et al. Anesthesiology, 2006.105:1087-97

- Morbidité/mortalité chez les cardiovasculaires
- Ischémie mésentérique
- Hémostase
- Capacité fonctionnelle

Mais la morbidité transfusionnelle...

Tableau 1 Risques de la transfusion sanguine.

Risques immunologiques

- Incompatibilité érythrocytaire
 - Erreur ABO
 - Donneur O «dangereux»
 - Alloanticorps immun ou naturel
- Incompatibilité leucoplaquettaire ; purpura post-transfusionnel
- Allergie/anaphylaxie
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
- TRALI
- Immunomodulation
- Inefficacité transfusionnelle

Risques infectieux

- Virales (VIH, VHB, VHC, HTLV I/II, CMV, parvovirus B19, EBV, *West Nile virus*)
- Bactériens, syphilis
- Parasitaires (paludisme, trypanosomiase américaine)
- Agents transmissibles non conventionnels (vMCJ)

Complications de surcharge

- Œdème pulmonaire
- Hémochromatose

Alors le seuil ?

❖ 9 g/ dL

*Carson JL. Transfus Med Rev. 2002;16(3):187-99 Afssaps.
Transfusion clinique et biologique. 2002;9:333-56*

❖ Évolution politique transfusionnelle

➤ Morbi-mortalité

*Hebert PC et al. N Engl J Med. 1999;340:409-17
Carson et al. N Engl J Med 2011;365:2453-62*

➤ Chez les patients cardio-vasculaires

*Hebert PC et al. Crit Care Med. 2001;29:227-34
Carson JL et al. Transfusion. 2006;46:2192-206*

➤ Iatrogénie ?

Marik PE. Crit Care Med. 2008;36:2667-74

Alors le seuil ?

❖ A la baisse...

7 g/dL



ASA. Anesthesiology. 2006;105:198-208

Barkun AN et al. Ann Intern Med 2010;152:101-13

Et dans l'HD ?

❖ Les 2000's

9-10 g/dL

- *British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Gut 2002;51:Suppl 4:iv1-iv6*

It is necessary to transfuse blood (as red cell concentrate when):

(i) Bleeding is extreme, as judged by active haematemesis and/or haematemesis with shock (see table 3). O negative blood can be given in extreme circumstances although this is only very rarely necessary as rapid cross matching is possible in standard transfusion laboratories.

(ii) When the haemoglobin concentration is less than 100 g/l

Et dans l'HD ?

❖ Les 2000's

9-10 g/dL

- *British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Gut 2002;51:Suppl 4:iv1-iv6*
- *de Franchis R. J Hepatol 2000;33:846-52*

Blood volume restitution Blood volume restitution should be done cautiously and conservatively, using packed red cells to maintain the hematocrit between 25–30%, and plasma expanders to maintain hemodynamic stability

Et dans l'HD ?

❖ Les 2010's

7-8 g/dL

➤ *de Franchis R. J Hepatol 2010;53:762-8*

PRBC transfusion should be done conservatively at a target hemoglobin level between 7 and 8 g/dl.

Et dans l'HD ?

❖ Les 2010's

7-8 g/dL

- de Franchis R. *J Hepatol* 2010;53:762-8
- Laine L et al. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-60

2. Blood transfusions should target hemoglobin ≥ 7 g/dl,

Et dans l'HD ?

❖ Les 2010's

7-8 g/dL

- *de Franchis R. J Hepatol 2010;53:762-8*
- *Laine L et al. Am J Gastroenterol 2012;107:345-60*
- *Osman. Reanimation 2012;21:477-492*

13. En première intention chez la plupart des patients, il faut probablement avoir pour objectif transfusionnel un taux d'hémoglobine de l'ordre de 7 à 8 g/dl (*accord fort*).

Oui mais...

❖ RFE SRLF 2012

13. En première intention chez la plupart des patients, il faut probablement avoir pour objectif transfusionnel un taux d'hémoglobine de l'ordre de 7 à 8 g/dl (*accord fort*).

L'objectif d'hémoglobine à atteindre au cours de la rupture de VO n'est pas clairement défini. Au cours du choc hémorragique chez le patient traumatisé, un objectif de taux d'hémoglobine de 7 à 9 g/dl est proposé [87]. Une politique transfusionnelle également restrictive (7 à 8 g/dl) est recommandée dans la situation particulière de l'HD liée à l'HTP [5].

Oui mais...

- ❖ RFE SRLF 2012
- ❖ Bellotto F et al. Am J Med. 2005;118:548-51

Furthermore, in all patients, considering minimum hemoglobin as a categorical variable, a value ≤ 8.2 g/dL (median of minimum hemoglobin in patients with troponin elevation) emerged as a significant risk factor for myocardial necrosis ($P < 0.05$).

Oui mais...

- ❖ RFE SRLF 2012
- ❖ Bellotto F et al. Am J Med. 2005;118:548-51
- ❖ Nécessité d'une étude prospective randomisée

Objectif de l'étude



- ❖ Comparer deux stratégies transfusionnelles en CGR
- ❖ Dans l'hémorragie digestive haute
- ❖ Stratégie restrictive
 - Hypothèse : plus efficace et plus sécur
- ❖ Stratégie libérale
 - Basée sur les recommandations

Recommandations en 2003

- ❖ British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002;51:Suppl 4:iv1-iv6
- ❖ de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33: 846-52

9 g/dL

MATERIEL & METHODES

❖ **Design de l'étude**

- Contrôlée randomisée
- Monocentrique
- 2003 - 2009

❖ **Critères d'inclusion**

- ≥ 18 ans
- HD haute : hématurie ou melaena

❖ **Critères d'exclusion**

- Refus transfusion
- Saignement massif
- HD basse
- SCA, artériopathie sympto
- AVC, AIT
- Score Rockall = 0 et Hb ≥ 12 g/dL
- Transfusion dans les 3 mois

Score de Rockall

❖ Score de sévérité des HD

	Score			
	0	1	2	3
Age	<60	60-79	>80	
Shock	Pulse < 100 BP > 100	Pulse > 100 BP < 100	Pulse > 100 BP < 100	
Comorbidity	none		Circulatory failure/ coronary artery disease	Renal failure Liver failure Disseminated malignancy
Endoscopic signs of bleeding	None/ dark spot		Blood/ adherent clot/ visible or spurting vessel	
Diagnosis	Mallory-Weiss syndrome/ no pathology	All other diagnoses	Malignancy of the upper GI tract	

Rockall TA et al. Gut 1996; 38: 316-321

❖ Design de l'étude

- Randomisation à l'admission
 - Stratifiée sur la présence d'une cirrhose
- Stratégie restrictive
 - Seuil transfusionnel à 7 g/dL ; Hb cible 7-9 g/dL
- Stratégie libérale
 - Seuil transfusionnel à 9 g/dL ; Hb cible 9-11 g/dL
- Transfusion 1 CGR à la fois
- Mesure Hb /8h durant 2 jours (puis quotidienne)

Prise en charge

FOGD dans les 6 heures

❖ Lésion variqueuse

- Ligature, sclérose
- Somatostatine
- Antibioprophylaxie
- Mesure Pression portale

❖ Non variqueuse

- Sclérose adrénaline
- Clip
- Electrocoagulation
- IPP

Critères de jugement

❖ **Principal**

➤ Mortalité à J45

❖ **Secondaires**

➤ Récidive

- Saignement + instabilité hémodynamique
- Diminution Hb ≥ 2 g/dL en 6h

➤ Complications intra-hospitalières

Analyses statistiques

- ❖ En intention de traiter
- ❖ Calcul d'effectif
 - 10% mortalité stratégie libérale
 - Réduction de mortalité à 5%
 - $\alpha = 0.05$; $\beta = 0.2$
 - **430 patients /groupe**
- ❖ Tests statistiques
 - Tests de Fisher, de Student, de Wilcoxon
- ❖ Courbes de survie de Kaplan-Meier
- ❖ Analyses en sous-groupes
 - Selon cause de saignement
 - Cirrhotiques



RESULTATS

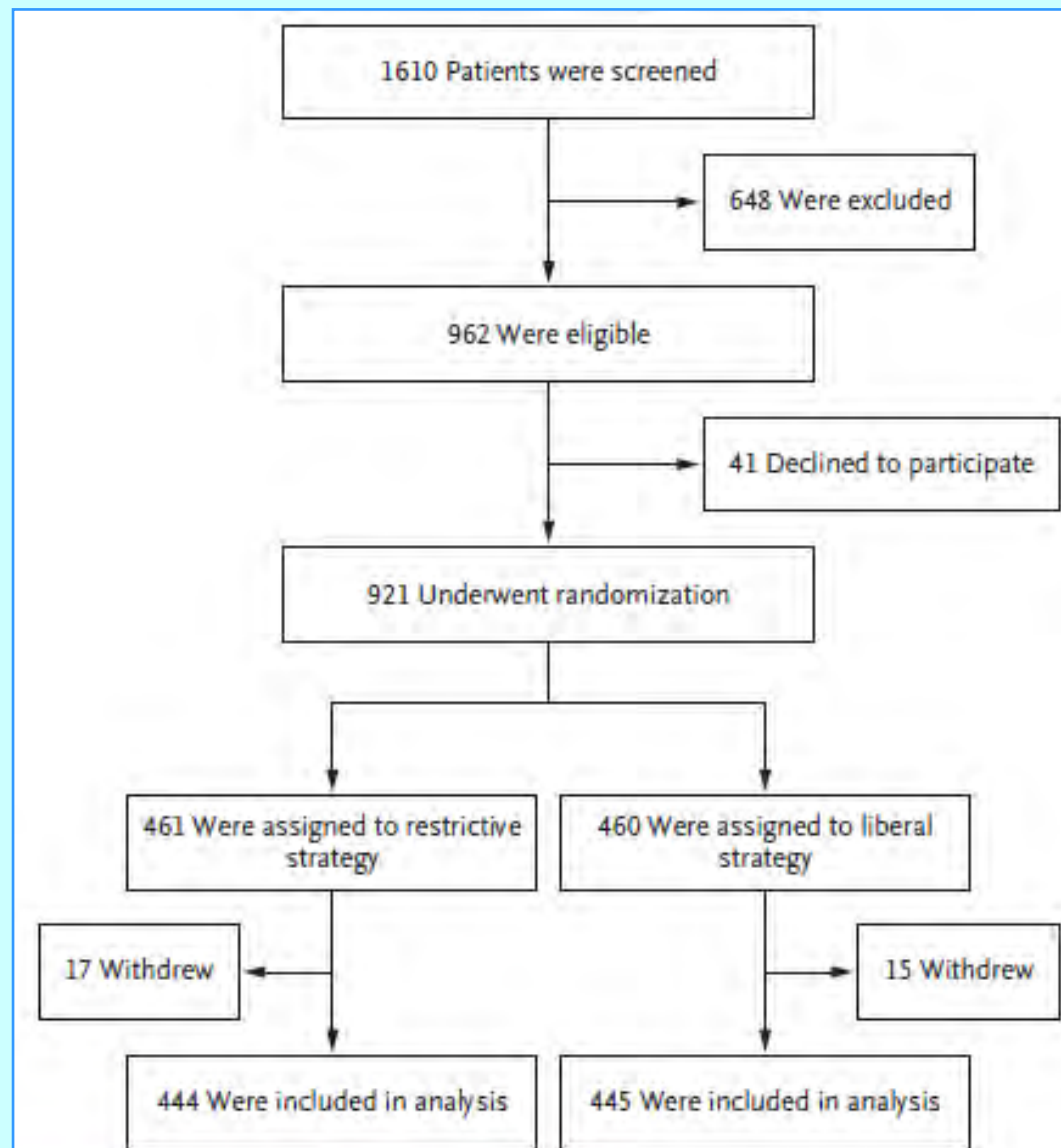


Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up.

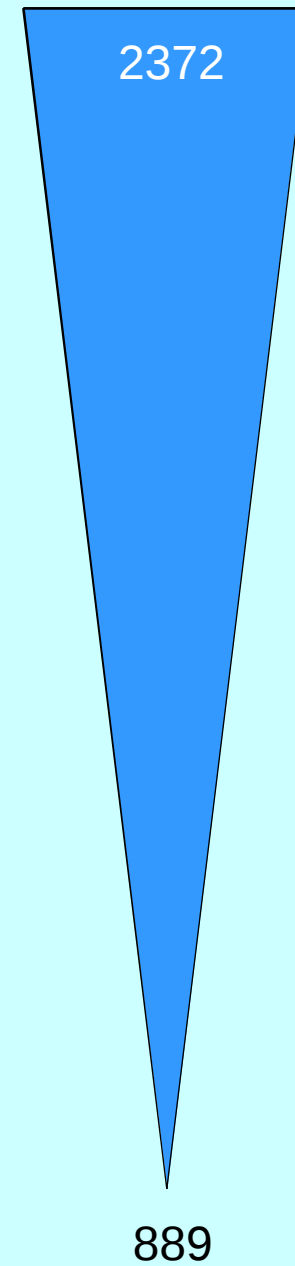


Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

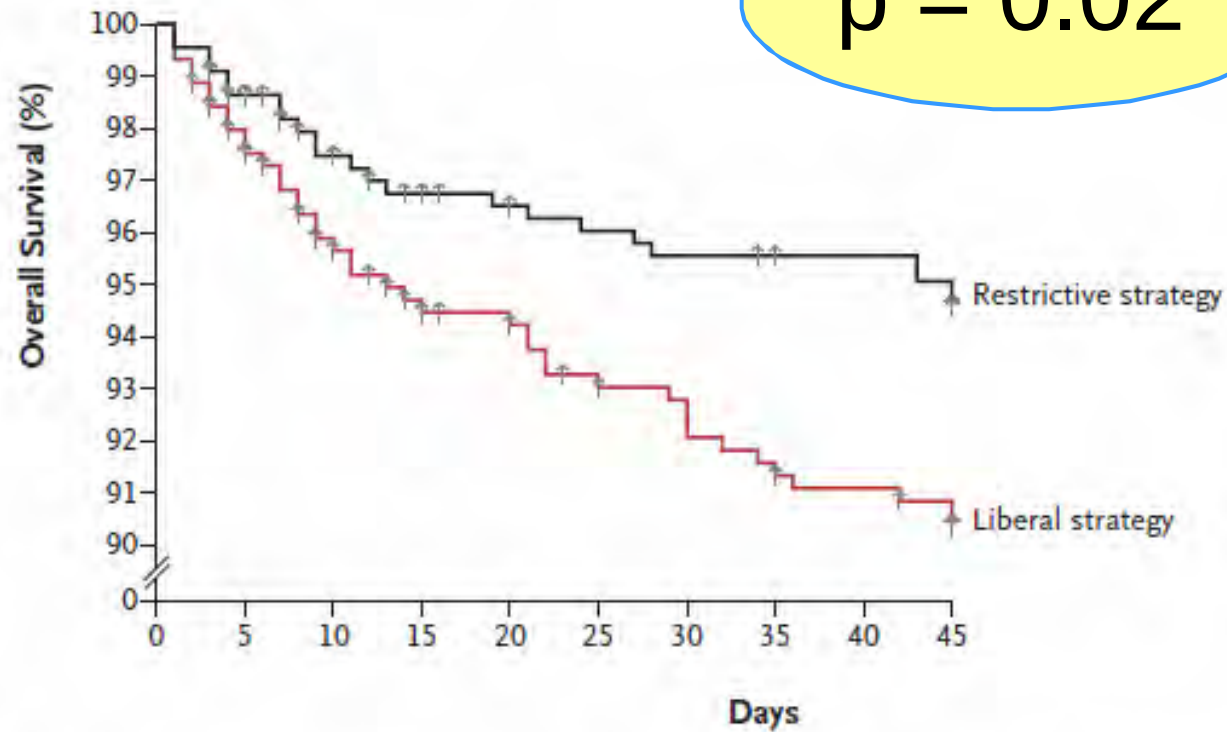
Characteristic	Restrictive Strategy (N= 444)	Liberal Strategy (N= 445)	P Value
In-hospital bleeding — no. (%)†	20 (5)	30 (7)	0.19
Rockall score‡	5.3±2.0	5.4±1.7	0.18
Source of bleeding — no./total no. (%)			
Peptic ulcer	228/444 (51)	209/445 (47)	0.20
Location			0.95
Gastric	76/228 (33)	71/209 (34)	
Duodenal	143/228 (63)	131/209 (63)	
Stomal	9/228 (4)	7/209 (3)	
Stigmata			0.93
Active bleeding	35/228 (15)	33/209 (16)	
Visible vessel	127/228 (56)	119/209 (57)	
Gastroesophageal varices	101/444 (23)	109/445 (24)	0.58
Mallory–Weiss tears	25/444 (6)	30/445 (7)	0.49
Erosive gastritis or esophagitis	38/444 (9)	29/445 (7)	0.26
Neoplasms	16/444 (4)	20/445 (4)	0.50
Other	36/444 (8)	48/445 (11)	
Cirrhosis — no. (%)	139 (31)	138 (31)	0.94
Alcoholic cause — no./total no. (%)	63/139 (45)	62/138 (45)	0.49
Child–Pugh class — no./total no. (%)§			0.57
A	37/139 (27)	30/138 (22)	
B	76/139 (55)	79/138 (57)	
C	26/139 (19)	29/138 (21)	
HVPG — mm Hg¶	20.1±4.4	20.6±5.2	0.61
Causes of bleeding — no./total no. (%)			
Esophageal varices	93/139 (67)	97/138 (70)	0.60
Gastric varices	8/139 (6)	12/138 (9)	0.36
Peptic lesions	21/139 (15)	18/138 (13)	0.73

Table 2. Hemoglobin Levels, Transfusions, and Cointerventions.*

Variable	Restrictive Strategy (N = 444)	Liberal Strategy (N = 445)	P Value
Hemoglobin level — g/dl			
At admission	9.6±2.2	9.4±2.4	0.45
Lowest value during hospital stay	7.3±1.4	8.0±1.5	<0.001
At discharge†	9.2±1.2	10.1±1.0	<0.001
At day 45	11.6±1.7	11.7±1.8	0.67
Patients with lowest hemoglobin <7 g/dl — no. (%)	202 (45)	81 (18)	<0.001
Patients with lowest hemoglobin >9 g/dl — no. (%)	55 (12)	67 (15)	0.28
Red-cell transfusion			
Any — no. of patients (%)	219 (49)	384 (86)	<0.001
Units transfused — no.			
Total‡	671	1638	<0.001
Mean/patient	1.5±2.3	3.7±3.8	<0.001
Median	0	3	<0.001
Range	0–19	0–36	
During index bleeding§	1.2±1.8	2.9±2.2	<0.001
Transfusion not adjusted to hemoglobin level — no. of patients (%)¶	35 (8)	12 (3)	0.001
Major protocol violation — no. of patients (%)	39 (9)	15 (3)	<0.001
Duration of storage of red cells — days**			0.95
Median	15	15	
Range	1–40	1–42	
Fresh-frozen plasma transfusion — no. of patients (%)††	28 (6)	41 (9)	0.13
Platelet transfusion — no. of patients (%)‡‡	12 (3)	19 (4)	0.27
Crystalloids administered within first 72 hr — ml	5491±3448	5873±4087	0.19
Receipt of colloids — no. of patients (%)	86 (19)	93 (21)	0.62

A Survival, According to Transfusion Strategy

$p = 0.02$



No. at Risk

Restrictive strategy	444	429	412	404	401	399	397	395	394	392
Liberal strategy	445	428	407	397	393	386	383	378	375	372

B Death by 6 Weeks, According to Subgroup

Subgroup	Restrictive Strategy <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Liberal Strategy <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall	23/444 (5)	41/445 (9)	0.55 (0.33–0.92)	0.02
Patients with cirrhosis	15/139 (11)	25/138 (18)	0.57 (0.30–1.08)	0.08
Child–Pugh class A or B	5/113 (4)	13/109 (12)	0.30 (0.11–0.85)	0.02
Child–Pugh class C	10/26 (38)	12/29 (41)	1.04 (0.45–2.37)	0.91
Bleeding from varices	10/93 (11)	17/97 (18)	0.58 (0.27–1.27)	0.18
Bleeding from peptic ulcer	7/228 (3)	11/209 (5)	0.70 (0.26–1.25)	0.26

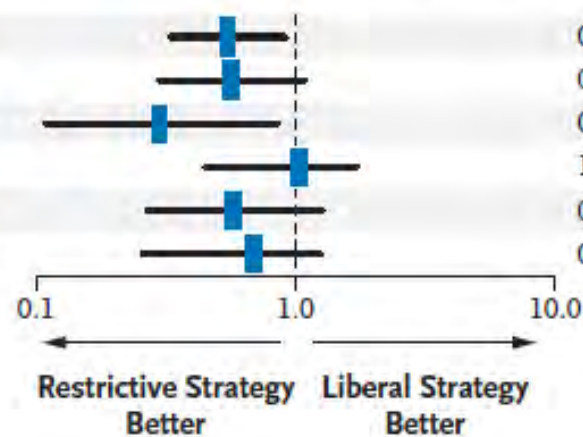


Table 3. Study Outcomes.*

Outcome	Restrictive Strategy (N = 444)	Liberal Strategy (N = 445)	Hazard Ratio with Restrictive Strategy (95% CI)	P Value
Death from any cause within 45 days — no. (%)	23 (5)	41 (9)	0.55 (0.33–0.92)	0.02
Further bleeding — no. of patients/total no. (%)				
Overall	45/444 (10)	71/445 (16)	0.62 (0.43–0.91)	0.01
Patients with cirrhosis	16/139 (12)	31/138 (22)	0.49 (0.27–0.90)	0.02
Child–Pugh class A or B	12/113 (11)	23/109 (21)	0.53 (0.27–0.94)	0.04
Child–Pugh class C	4/26 (15)	8/29 (28)	0.58 (0.15–1.95)	0.33
Bleeding from esophageal varices	10/93 (11)	21/97 (22)	0.50 (0.23–0.99)	0.05
Rescue therapies				
Balloon tamponade	3/139 (2)	11/138 (8)		0.03
TIPS	6/139 (4)	15/138 (11)		0.04
Patients with bleeding from peptic ulcer	23/228 (10)	33/209 (16)	0.63 (0.37–1.07)	0.09
Rescue therapies				
Second endoscopic therapy	20/228 (9)	26/209 (12)		0.21
Emergency surgery	4/228 (2)	12/209 (6)		0.04

No. of days in hospital	9.6±8.7	11.5±12.8		0.01
Adverse events — no. (%) [†]				
Any [‡]	179 (40)	214 (48)	0.73 (0.56–0.95)	0.02
Transfusion reactions	14 (3)	38 (9)	0.35 (0.19–0.65)	0.001
Fever	12 (3)	16 (4)	0.74 (0.35–1.59)	0.56
Transfusion-associated circulatory overload	2 (<1)	16 (4)	0.06 (0.01–0.45)	0.001
Allergic reactions	1 (<1)	6 (1)	0.16 (0.02–1.37)	0.12
Cardiac complications [§]	49 (11)	70 (16)	0.64 (0.43–0.97)	0.04
Acute coronary syndrome [¶]	8 (2)	13 (3)	0.61 (0.25–0.49)	0.27
Pulmonary edema	12 (3)	21 (5)	0.56 (0.27–1.12)	0.07
Pulmonary complications	48 (11)	53 (12)	0.89 (0.59–1.36)	0.67
Acute kidney injury	78 (18)	97 (22)	0.78 (0.56–1.08)	0.13
Stroke or transient ischemic attack	3 (1)	6 (1)	0.49 (0.12–2.01)	0.33
Bacterial infections	119 (27)	135 (30)	0.87 (0.63–1.21)	0.41

DISCUSSION

Résultats principaux

❖ Hémorragie digestive haute

- **Stratégie restrictive**
- Seuil transfusionnel à 7g/dL vs 9 g/dL

Réduction de mortalité

Réduction des récives

Réduction des complications

Réduction de la durée de séjour

Validité externe

❖ Réduction de mortalité

Hébert PC et al. NEJM 1999;340:409-17

Carson JL et al. NEJM 2011;365:2453-62

Marik PE et al. CCM 2008;36:2667-74

➤ Recommandations actuelles

- Seuil transfusionnel à 7 g/dL
- Population normovolémique

Barkun AN et al. Ann Intern Med 2010;152:101-13

de Franchis R. J Hepatol 2010;53:762-8

➤ Diminution des transfusions

Crooks C et al. Gastroenterology 2011;141:62-70

Validité externe

❖ Réduction des récides

- Troubles de la coagulation induits par transfusion

Hearnshaw SA et al. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:215-24

- Augmentation du Qs splanchnique

Duggan JM. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1109-13

- Majoration HTP

Casta.eda B et al. Hepatology 2001;33:821-5

- Taux de récide > dans population HTP
- HTP majorée dans stratégie libérale

Validité interne

❖ Limites

- Monocentrique
- Sur 6 ans
- Biais sélection ?
 - 1610 /2372 (68%)
- Pas en aveugle
- Violation de protocole
 - > dans groupe restrictif
 - < 10% dans chaque groupe
- Population d'étude

❖ Points forts

- Méthodologie
- Critères de jugement
- Pertinence clinique

Conclusion

❖ HD haute aigue

Seuil transfusionnel à 7 g/dL = Réduction mortalité

- Réduction récidence saignement
- Réduction complications transfusionnelles
- Réduction durée d'hospitalisation

EDITORIALS

Blood Transfusion for Gastrointestinal Bleeding

Loren Laine, M.D.