Transfusion chez le traumatisé crânien grave

Laetitia Lernould
Interne DESAR Bordeaux
JARCA 2014

C·H·U
Hôpitaux de Bordeaux

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Erythropoietin and Transfusion Threshold on Neurological Recovery After Traumatic Brain Injury
A Randomized Clinical Trial

Claudia S. Robertson, MD; H. Julia Hannay, PhD; José-Miguel Yamal, PhD; Shankar Gopinath, MD; J. Clay Goodman, MD; Barbara C. Tilley, PhD; and the Epo Severe TBI Trial Investigators

Introduction

Anémie fréquente chez TC grave
Anémie = ACSOS : aggravation du pronostic neurologique

Traitement : transfusion CGR/EPO

EPO : neuroprotection

Effet anti-inflammatoire
Effet anti-apoptotique → Amélioration de pronostic
Effets vasculaires

Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress
Sirén AL, Fratelli M, Brines M, et al.. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(7):4044-4049.

Improved survival of critically ill trauma patients treated with recombinant human erythropoietin.
Napolitano LM, Fabian TC, Kelly KM, et al. J Trauma. 2008;65(2):285-299.

Transfusion CGR

Restaure Hématocrite
Restaure capacités de transport de l'O2

Augmentation du risque infectieux, DMV, évènements thromboemboliques, défaillance respiratoire, mortalité

A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.
Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al; Transfusion Requirements in Critical Care Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. NEnglJMed. 1999;340(6):409-417

Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units.
Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al;TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care TrialsGroup; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. NEnglJMed. 2007;356(16):1609-1619.

Introduction

Objectifs de l'étude

1/ **Evaluer l'effet de l'administration précoce d'EPO sur le devenir neurologique après TC grave**

2/ **Comparer les effets de 2 seuils d'Hb pour la transfusion de CGR sur le devenir neurologique**

Matériels et méthodes

Etude randomisée, prospective, bicentrique (Houston, Texas)

Design factoriel 2x2

Population :

- Patients avec TC graves fermés admis dans un trauma center et pouvant être inclus dans les 6 premières heures de leur prise en charge

Critères d'exclusion :

- G3 avec mydriase bilatérale aréactive
- Traumatisme pénétrant
- Blessures systémiques menaçant le pronostic vital
- ATCD sévère

Matériels et méthodes

Recueil des données

Données démographiques à l'entrée
Score de Glasgow et pupilles à l'entrée
Examen neuro à l'entrée ou avant sédation
Scanner crânien initial :

- Compression des citernes de la base
- Déviation ligne médiane
- HSA
- Hématome épidural

Randomisation

Liste de randomisation, stratifiée par site
Préparée par statisticien et distribuée dans chaque centre, à la pharmacie
Investigateurs et personnel soignant en aveugle pour EPO vs placebo mais pas pour transfusion
Recueil de données en aveugle

Matériels et méthodes

1ère dose EPO avant H6 : 500ui/kg vs SSI/2min

2 doses additionnelles à H24 et H48 (USI et Hb<12g/dl)

Modification du protocole pendant l'étude

Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke.

Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al; *Stroke*. 2009;40(12):e647-e656.

→ 1 seule dose EPO avant H6 (126 patients)

Pendant la phase initiale (jusqu'à arrêt monitorage PIC et ventilation artificielle) : seuil Hb cible maintenu grâce à transfusion CGR

Matériels et méthodes

Critère de jugement principal :

GOS à 6 mois du TCG

Evolution favorable (bonne récupération, handicap modéré)
Evolution défavorable (handicap sévère, état végétatif, décès)

Critère de jugement secondaire :

Mortalité

Pour le seuil transfusionnel :

- Incidence SDRA
- Incidence infections (pneumonies, bactériémies, infections urinaires, ventriculites)
- Complications thrombo-emboliques

Matériel et méthodes

Analyse des données

Analyse en intention de traiter

Statistiques :
- Test de Fischer pour les variables qualitatives
- Test de Wilcoxon pour les variables continues
- Comparaison des critères de jugement principaux : test de proportion de 2 échantillons
- Régression logistique pour GOS, en séparant les groupes EPO et tranfusion
- Log rank pour comparer les courbes de survie de Kaplan-Meier

P = 0,05

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

- EPO : 30% des patients dans le groupe placebo aurait une évolution favorable à 6 mois (pas d'interaction entre EPO et transfusion). Avec risque $\alpha = 0,15$, 62 patients nécessaires dans le groupe EPO et 100 dans le groupe placebo pour une puissance de 91% pour tester l'hypothèse
- Transfusion : 40 % des patients avec seuil Hb à 7 g/dl auraient une évolution neurologique favorable à 6 mois selon GOS, sans interaction entre EPO et transfusion. Avec risque $\alpha = 0,15$: 200 patients nécessaires. Puissance de 80% pour détecter augmentation de 20% GOS à 6 mois pour Hb 10 g/dl

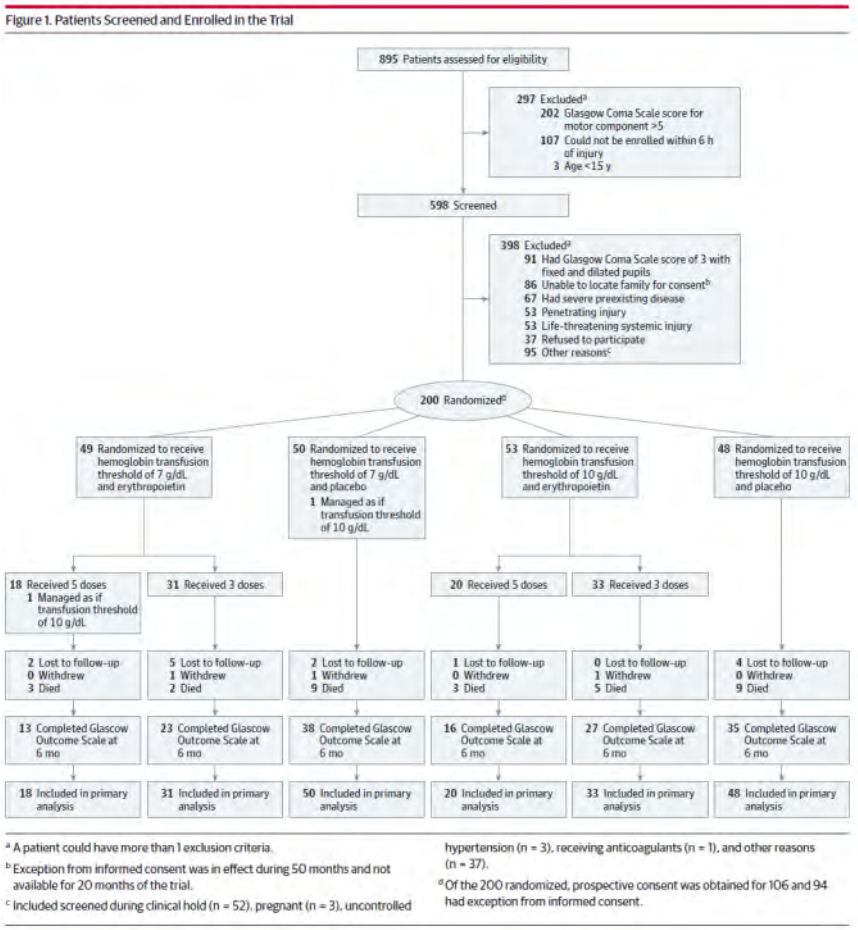
Résultats

Pas d'interaction statistiquement significative entre EPO et seuil transfusionnel pour les critères de jugement

Groupes EPO et placebo combinés pour les statistiques sur transfusion

Groupes seuils d'Hb combinés pour l'analyse des groupes EPO et placebo

74 patients dans le groupe EPO 1
126 patients dans le groupe EPO 2



Résultats

Pas de différence statistiquement significative entre les groupes

Table 1. Demographic and Injury Characteristics of Patients

	Factor 1[a] Erythropoietin Regimen			Factor 2[a] Hemoglobin Transfusion Threshold, g/dL	
	1[b] (n = 38)	2[b] (n = 64)	Placebo (n = 98)	7 (n = 99)	10 (n = 101)
Age, median (IQR), y	32 (23-48)	29 (23-47)	30 (22-44)	28 (21-48)	31 (24-45)
Sex, No. (%)					
Female	4 (10.5)	8 (12.5)	14 (14.3)	14 (14.1)	12 (11.9)
Male	34 (89.5)	55 (85.9)	84 (85.7)	85 (85.9)	88 (87.1)
Living as female		1 (1.6)			1 (1.0)
Race/ethnicity, No. (%)					
Asian	1 (2.6)	1 (1.6)	4 (4.1)	3 (3.0)	3 (3.0)
Hispanic	20 (52.6)	35 (54.7)	48 (49.0)	50 (50.5)	53 (52.5)
Black	7 (18.4)	10 (15.6)	26 (26.5)	20 (20.2)	23 (22.8)
White, non-Hispanic	10 (26.3)	18 (28.1)	20 (20.4)	26 (26.3)	22 (21.8)
Prehospital hypotension, No. (%)	4 (10.5)	5 (7.8)	16 (16.3)	11 (11.1)	14 (13.9)
Prehospital hypoxia, No. (%)	3 (7.9)	7 (10.9)	29 (29.6)	18 (18.2)	21 (20.8)
Mechanism of injury, No. (%)					
Assault	2 (5.3)	5 (7.8)	15 (15.3)	7 (7.1)	15 (14.9)
Fall or jump	11 (28.9)	7 (10.9)	9 (9.2)	18 (18.2)	9 (8.9)
Automobile crash	19 (50.0)	41 (64.1)	56 (57.1)	58 (58.6)	58 (57.4)
Motorcycle crash	5 (13.2)	11 (17.2)	15 (15.3)	14 (14.1)	17 (16.8)
Other	1 (2.6)	0	3 (3.1)	2 (2.0)	2 (2.0)
Injury Severity Score, median (IQR)	27 (26-35)	29 (25-37)	29 (25-38)	29 (25-38)	29 (25-35)
IMPACT probability of poor GOS score, mean (SD)	0.39 (0.3)	0.40 (0.2)	0.41 (0.3)	0.43 (0.3)	0.39 (0.3)
Motor component of GCS, No. (%)[c]					
1-3	12 (31.6)	26 (40.6)	33 (33.7)	36 (36.4)	35 (34.7)
4-5	26 (68.4)	38 (59.4)	65 (66.3)	63 (63.6)	66 (65.4)
GCS sum score, No. (%)[d]					
3-5	12 (31.6)	23 (35.9)	31 (31.6)	34 (34.3)	32 (31.7)
6-8	8 (21.1)	12 (18.8)	25 (25.5)	23 (23.2)	22 (21.8)
>8	18 (47.4)	29 (45.3)	42 (42.9)	42 (42.4)	47 (46.5)
Emergency department, No. (%)					
Pupil reactivity					
Both	25 (65.8)	41 (64.1)	55 (56.1)	63 (63.6)	58 (57.4)
1	5 (13.2)	5 (7.8)	13 (13.3)	14 (14.1)	9 (8.9)
Neither	8 (21.1)	18 (28.1)	30 (30.6)	22 (22.2)	34 (33.7)
Marshall CT scan category[16]					
Diffuse injury 1 or 2	15 (39.5)	30 (46.9)	44 (44.9)	49 (49.5)	40 (39.6)
Diffuse injury 3 or 4	14 (36.8)	10 (15.6)	22 (22.5)	23 (23.2)	23 (22.8)
Mass lesion	9 (23.7)	24 (37.5)	32 (32.7)	27 (27.3)	38 (37.6)
Present on CT scan					
Subarachnoid hemorrhage	26 (68.4)	44 (68.8)	68 (69.4)	71 (71.7)	67 (66.3)
Epidural hematoma	6 (15.8)	12 (18.8)	14 (14.3)	10 (10.1)	22 (21.8)
Hemoglobin, median (IQR), g/dL	14.7 (13.5-15.6)	14.6 (12.8-15.5)	14.2 (12.7-15.6)	14.4 (13.0-15.6)	14.6 (12.8-15.5)
Glucose, median (IQR), mmol/L	8.5 (7.2-10.7)	8.8 (7.1-10.1)	8.2 (6.9-10.1)	8.7 (7.3-10.4)	8.0 (6.7-10.0)
Surgery on admission, No. (%)	9 (23.7)	22 (34.4)	30 (30.6)	26 (26.3)	35 (34.7)
Epidural hematoma	0	3 (4.7)	6 (6.1)	3 (3.0)	6 (5.9)
Subdural hematoma	7 (18.4)	19 (29.7)	20 (20.4)	20 (20.2)	26 (25.7)
Intracerebral hematoma or contusion	2 (5.3)	0	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
Non-central nervous system injury	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

Résultats

1ère dose EPO : 5,2h (SD 0,8) avec
187 doses (93,5%) données dans
les 6 premières heures

EPO plasmatique médian :
15,7 mUI/ml [4-27 mUI/ml]
Placebo : augmentation progressive avec pic à
111,6 mUI/ml à H48
EPO / 1745 mUI/ml à H12

Résultats similaires pour le taux d'EPO dans le LCR

Pas de différence de transfusion dans les 2 groupes EPO
Hb<10 g/dl moins longtemps dans 1er groupe

Table 2. Transfusion Characteristics

	Factor 1[a]			Factor 2[a]	
	Erythropoietin Regimen			Hemoglobin Transfusion Threshold, g/dL	
Transfusion Characteristics	1[b] (n = 38)	2[b] (n = 64)	Placebo (n = 98)	7 (n = 99)	10 (n = 101)
Packed red blood cells					
Patients with at least 1 unit required, No. (%)	23 (60.5)	39 (60.9)	63 (64.3)	52 (52.5)	73 (72.3)
No. of units required	162	195	407	243	521
Mean per patient (range)	7.0 (1-15)	5.0 (1-17)	6.5 (1-22)	4.7 (1-22)	7.1 (1-21)
No. of units required to keep hemoglobin above assigned threshold	83	109	228	87	333
Mean per patient (range)	4.4 (1-7)	3.8 (1-11)	3.9 (1-16)	2.4 (1-5)	4.7 (1-16)
No. of units required due to active bleeding	79	82	167	144	184
Mean per patient (range)	5.3 (1-11)	3.2 (1-10)	4.3 (1-18)	3.8 (1-18)	4.4 (1-12)
No. of units required after acute care per clinical decision	0	4	8	8	4
Mean per patient (range)	0	2 (2-2)	2 (1-3)	2 (2-2)	2 (1-3)
No. of units given in violation of protocol	0	0	4	4	0
Mean per patient (range)	0	0	2 (2-2)	2 (2-2)	0
Period that hemoglobin was <10 g/dL, median (IQR), h	8.3 (0.3-16.4)[c]	13.4 (3.5-39.7)	18.9 (5.7-48.1)	33.9 (4.0-60.8)	10.5 (1.1-19.0)[c]
Period that hemoglobin was <7 g/dL, median (IQR), h	0	0	0 (0-0.2)	0 (0-0.6)	0[d]

Résultats

Table 3. Hemoglobin Concentrations Over Time

Treatment Group	Median (IQR) Hemoglobin Concentrations by Time After Injury, g/dL				
	Enrollment	Day 9	Day 16	Day 23	Day 30
Factor 1[a]					
Erythropoietin regimen					
1[b]	(n = 38) 14.7 (13.5-15.6)	(n = 35) 10.9 (10.3-12.3)	(n = 27) 11.0 (9.4-12.1)	(n = 16) 11.6 (10.9-12.3)	(n = 11) 11.6 (11.3-12.3)
2[b]	(n = 64) 14.6 (12.8-15.5)	(n = 57) 10.6 (9.5-11.9)	(n = 47) 10.6 (9.1-11.7)	(n = 36) 11.2 (10.3-12.8)	(n = 23) 10.8 (9.7-12.2)
Placebo	(n = 98) 14.2 (12.7-15.6)	(n = 80) 10.9 (9.4-11.7)	(n = 66) 10.4 (9.6-11.8)	(n = 49) 10.9 (9.8-12.1)	(n = 34) 11.5 (9.7-12.2)
Factor 2[a]					
Hemoglobin transfusion threshold, g/dL					
7	(n = 99) 14.4 (13.0-15.6)	(n = 85) 9.7 (8.6-10.9)	(n = 65) 9.6 (8.8-10.6)	(n = 48) 10.7 (9.6-11.5)	(n = 28) 10.8 (9.5-11.5)
10	(n = 101) 14.6 (12.8-15.5)	(n = 87) 11.4 (10.7-12.2)	(n = 75) 11.2 (10.4-12.2)	(n = 53) 11.9 (10.9-12.8)	(n = 40) 11.7 (10.8-12.4)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

[a] This study used a 2 × 2 factorial design so the same patients were included for factor 1 and factor 2.

[b] Explanation of the erythropoietin 1 regimen, for the first 74 patients, the initial dosage regimen was 1 dose given within 6 hours of injury followed by 2 additional doses given every 24 hours; and for the erythropoietin 2 regimen, in 2009, the initial dosage regimen was changed for the subsequent 126 patients to 1 dose given within 6 hours of injury.

Tranfusion : identique pour saignement actif. Différence sur **l'objectif d'Hb.**

Résultats

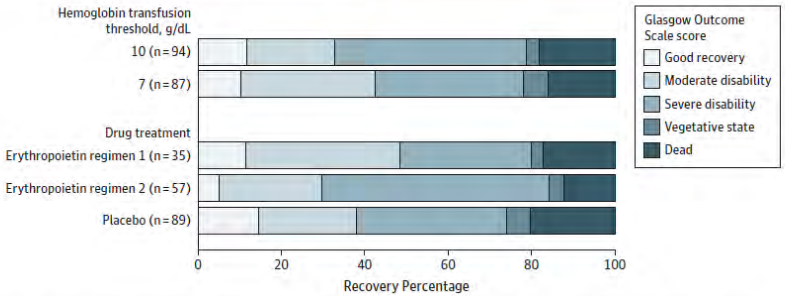
Evolution favorable :

Placebo groupe 1 et 2 groupés pour l'analyse statistique

<u>EPO</u> :
EPO 1 = 17 patients (48%)
EPO 2 = 17 patients (29%) ***p*=0.96**
placebo 34 patients (38%)

<u>Seuil Hb</u> :
7 g/dl : 37 patients (42.5%)
10g/dl : 31 patients(33%) ***p* = 0.34**

Figure 2. Glasgow Outcome Scale Scores at 6 Months for Complete Cases

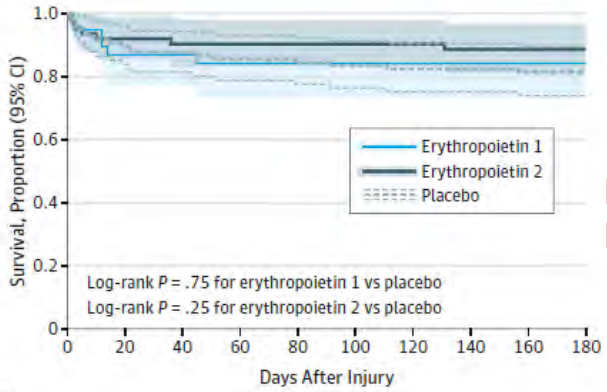


For the primary outcome, good recovery and moderate disability were combined as a favorable outcome. Severe disability, vegetative, and dead were combined as an unfavorable outcome. For the first 74 patients, the initial dosage regimen was 1 dose given within 6 hours of injury followed by 2 additional doses given every 24 hours (erythropoietin 1 regimen). In 2009, the initial dosage regimen was changed for the subsequent 126 patients to 1 dose given within 6 hours of injury (erythropoietin 2 regimen).

Après ajustement à multiples covariables, pas d'association entre évolution neurologique à 6 mois et EPO ou transfusion OR = 0.75 [IC95% : 0.36-1.55] p=0.43

Résultats

Figure 3. Kaplan-Meier Survival Curves for the Erythropoietin Dosing Regimen Groups



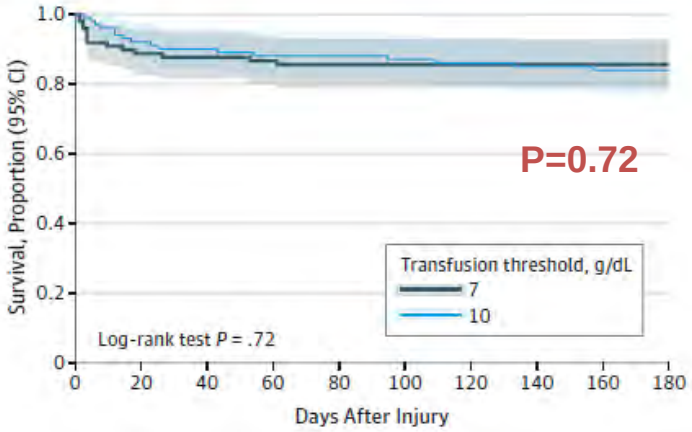
No. at risk

Erythropoietin regimen						
1	38	32	31			30
2	64	54	54			53
Placebo	98	83	81			74

For the first 74 patients, the initial dosage regimen was 1 dose given within 6 hours of injury followed by 2 additional doses given every 24 hours (erythropoietin 1 regimen). In 2009, the initial dosage regimen was changed for the subsequent 126 patients to 1 dose given within 6 hours of injury (erythropoietin 2 regimen).

P=0.75 (EPO1)
P=0.25 (EPO2)

Figure 4. Kaplan-Meier Survival Curves for the Hemoglobin Transfusion Threshold Groups



No. at risk

Tranfusion threshold						
7 g/dL	99	82	80			77
10 g/dL	101	87	86			80

<u>EPO</u>

EPO 1 : 6 patients
EPO 2 : 7 patients
Placebo : 18 patients

<u>Seuil transfusionnel</u> :

7g/dl : 14 patients
10 g/dl : 17 patients

Résultats

SDRA :

Pas d'augmentation de l'incidence de SDRA pour Hb = 10 g/dl (p=0.08)

Table 5. Cox Proportional Hazard Model for Adult Respiratory Distress Syndrome

	No. of Patients	No. of Events	HR (95% CI)	*P* Value
Hemoglobin transfusion threshold, g/dL				
10	101	25	1.79 (0.93-3.45)	.08
7	99	16	1 [Reference]	
GCS sum score per 1 unit of increment[a]			0.84 (0.74-0.96)	.01
ISS per 1 unit of increment			1.06 (1.03-1.10)	<.001
Hypotension				
Yes	25	5	0.60 (0.23-1.59)	.30
No	175	36	1 [Reference]	
Place of intubation				
Emergency department	152	34	3.48 (1.40-8.65)	.007
ICU or field (reference)	48	7	1 [Reference]	
CT category				
High risk	111	21	0.61 (0.32-1.19)	.15
Low risk	89	20	1 [Reference]	

Infections :

-Pneumonies : 33 patients (17%),
-IU : 21 patients (11%)
-Ventriculites et bactériémies

Pas de différence entre 7 et 10g/dl d'Hb (*p*=0,26)

Evènements thrombo-emboliques

Plus d'ETEV

- dans groupe Hb 10 g/dl *vs* 7 g/dl : 22 patients (21,8%) *vs* 8 patients (8,1%) ***p*=0,009**
- dans les groupes traités par EPO avec plus de TVP proximales dans groupe EPO 2 vs placebo ***p*=0,003**

Discussion

Maintenir Hb 10g/dl chez les TCG est une idée séduisante :

→ Éviter l'anémie

→ Améliorer l'oxygénation cérébrale via l'optimisation du transport de l'O2

→ Améliorer PPC en augmentant PAm

→ Diminuer les dommages cérébraux notamment à la phase initiale

Dans cette étude : pas de bénéfice sur le devenir neurologique à 6 mois avec un objectif d'Hb à 10g/dl et augmentation de l'incidence des ETEV

Discussion

Limites de l'étude :

Designer pour montrer une grande différence entre les 2 groupes

- Meilleur devenir neurologique avec Hb 10 g/dl ?

Etude bicentrique

Durée d'inclusion prolongée : 6 ans

Transposer résultats d'études animales à l'homme

- Neuroprotection dans les 6 premières heures
- Doses études animales 10 fois supérieures

Modification du protocole d'administration de l'EPO

- Pas plus de mortalité dans le groupe EPO 1
- Efficacité non retrouvée dans le groupe EPO 2

Conclusion

Dans la prise en charge initiale du patient traumatisé crânien grave, l'administration précoce d'EPO et le maintien d'un taux d'hémoglobine à 10 g/dl par la transfusion de CGR n'améliorent pas le pronostic neurologique à 6 mois et ne diminue pas la mortalité

TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES : PRODUITS, INDICATIONS, ALTERNATIVES

RECOMMANDATIONS

Anémie chronique

Indication : **correction des symptômes associés à l'anémie, en l'absence de traitement étiologique**.

Seuil transfusionnel

10 g.dL-1 : patients atteints de pathologie cardio-pulmonaire manifestant des signes d'intolérance.

8 g.dL-1 : patients devant être actifs et limités dans leur activité, ainsi qu'aux personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires ou âgés de plus de 65 ans.

6 g.dL-1 : transfusion généralement indiquée, sauf s'il existe un traitement étiologique (anémie de Biermer, anémies ferriprives, anémie de l'insuffisance rénale chronique) ou si la tolérance est acceptable.

En cas de grossesse, le retentissement fœtal est à prendre en compte à partir d'une [Hb] < 9 g.dL-1 .

Chez les personnes âgées ou celles ayant un état cardiovasculaire altéré, la vitesse de transfusion doit être lente (< 5 ml/min).

Hématologie et Oncologie

Indication : **anémie symptomatique**

En cas d'aplasie chimio-induite, tenir compte de la cinétique de la chimiothérapie et de la date attendue de la sortie d'aplasie.

Seuil transfusionnel

8 g.dL-1, si correction spontanée de l'anémie non prévisible à court terme

jusqu'à 10 g.dL-1 en cas de persistance de la mauvaise tolérance, en particulier chez les sujets âgés ou ceux atteints de pathologies cardiovasculaires.

Alternatives à la transfusion de globules rouges homologues

Erythropoeïtine (EPO)(hors insuffisance rénale chronique) au cours des hémopathies malignes et en oncologie

Il est recommandé d'utiliser l'EPO lorsque le risque d'anémie sévère est élevé et la probabilité de réponse à l'EPO est forte.

En chirurgie : l'EPO est indiquée chez les **patients modérément anémiques devant subir une intervention hémorragique de chirurgie orthopédique ou dans le cadre d'une TAP.**

TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES :
PRODUITS, INDICATIONS, ALTERNATIVES

afssaps

RECOMMANDATIONS

Anémie aigüe

Elle recouvre essentiellement les anémies par hémorragies.
La nécessité de transfuser des GR repose sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'O_2 aux tissus.

Rappel physiologique

$\dot{T}aO_2 = \dot{Q} \times CaO_2 \approx \dot{Q} \times SaO_2 \times [Hb] \times 1,39$ $5\ mL O_2.kg^{-1}.min^{-1}$

Seuil transfusionnel

La notion de seuil transfusionnel est critiquée, car la transfusion est une décision complexe, dans laquelle intervient notamment, outre la concentration en hémoglobine ([Hb]), la réserve cardiaque, l'estimation de la vitesse du saignement, la tolérance clinique. Toutefois, la notion selon laquelle il n'existe pratiquement pas de situation nécessitant une concentration supérieure à 10 $g.dL^{-1}$ n'est pas remise en cause. Un seuil de l'ordre de 7 $g.dL^{-1}$ est généralement admis au cours de l'anesthésie des sujets sans antécédents cardio-vasculaires.
Pour les patients ayant de tels antécédents, il n'existe pas de bénéfice démontré pour des concentrations supérieures à 8 $g.dL^{-1}$. Il apparaît raisonnable de conserver le seuil de 10 $g.dL^{-1}$ dans les cas de pathologie cardiaque avérée et menaçante.
En résumé, avec toutes les réserves que la notion de seuil impose, les seuils suivants sont retenus (Accord professionnel) :

- 7 $g.dL^{-1}$ chez les personnes sans antécédents particuliers ;
- 8-9 $g.dL^{-1}$ chez les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires ;
- 10 $g.dL^{-1}$ chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations inférieures ou atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée.

Indications en cas d'anémie aiguë (Accord professionnel)
- Etat de choc malgré la correction de l'hypovolémie,
- Persistance, malgré la correction de l'hypovolémie, des symptômes de mauvaise tolérance associés à une chute d'[Hb].

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn[1], Bertil Bouillon[2], Vladimir Cerny[3,4], Timothy J Coats[5], Jacques Duranteau[6], Enrique Fernández-Mondéjar[7], Daniela Filipescu[8], Beverley J Hunt[9], Radko Komadina[10], Giuseppe Nardi[11], Edmund Neugebauer[12], Yves Ozier[13], Louis Riddez[14], Arthur Schultz[15], Jean-Louis Vincent[16] and Rolf Rossaint[17*]

CRITICAL CARE

Table 2 ATLS classification of blood loss* based on initial patient presentation

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood loss (ml)	Up to 750	750 to 1,500	1,500 to 2,000	>2,000
Blood loss (% blood volume)	Up to 15%	15% to 30%	30% to 40%	>40%
Pulse rate (bpm)	<100	100 to 120	120 to 140	>140
Systolic blood pressure	Normal	Normal	Decreased	Decreased
Pulse pressure (mmHg)	Normal or increased	Decreased	Decreased	Decreased
Respiratory rate	14 to 20	20 to 30	30 to 40	>35
Urine output (ml/h)	>30	20 to 30	5 to 15	Negligible
CNS/mental status	Slightly anxious	Mildly anxious	Anxious, confused	Confused, lethargic
Initial fluid replacement	Crystalloid	Crystalloid	Crystalloid and blood	Crystalloid and blood

Table reprinted with permission from the American College of Surgeons [57]. *for a 70 kg man.

Table 3 ATLS responses to initial fluid resuscitation

	Rapid response	Transient response	Minimal or no response
Vital signs	Return to normal	Transient improvement, recurrence of decreased blood pressure and increased heart rate	Remain abnormal
Estimated blood loss	Minimal (10% to 20%)	Moderate and ongoing (20% to 40%)	Severe (>40%)
Need for more crystalloid	Low	Low to moderate	Moderate as bridge to transfusion
Need for blood	Low	Moderate to high	Immediate
Blood preparation	Type and crossmatch	Type-specific	Emergency blood release
Need for operative intervention	Possibly	Likely	Highly likely
Early presence of surgeon	Yes	Yes	Yes

Table reprinted with permission from the American College of Surgeons [57]. *Isotonic crystalloid solution, 2,000 ml in adults; 20 ml/kg in children.

Haematocrit

Recommendation 10 **We do not recommend the use of single Hct measurements as an isolated laboratory marker for bleeding. (Grade 1B)**

Erythrocytes

Recommendation 17 **We recommend a target haemoglobin (Hb) of 7 to 9 g/dL (Grade 1C)**

III. Tissue oxygenation, fluid and hypothermia

Tissue oxygenation

Recommendation 13 **We recommend a target systolic blood pressure of 80 to 90 mmHg until major bleeding has been stopped in the initial phase following trauma without brain injury. (Grade 1C)**

We recommend that a mean arterial pressure ≥80 mmHg be maintained in patients with combined haemorrhagic shock and severe TBI (GCS ≤8). (Grade 1C)

Mauro Oddo
Joshua M. Levine
Monisha Kumar
Katia Iglesias
Suzanne Frangos
Eileen Maloney-Wilensky
Peter D. Le Roux

Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury

Intensive Care Med (2012)

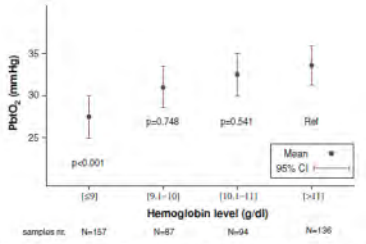


Fig. 1 For each quartile of hemoglobin, mean (95 % CI) values of $PbtO_2$ were calculated with mixed-effects models, accounting for subject variability over time

Analyse de cohorte rétrospective
80 patients. 474 recueils Hb+PtiO2
PtiO2 ↘ si Hb <9g/dl
Hb<9g/dl et PtiO2<20 mmHg = mauvais pronostic neurologique à J30
Pas de corrélation avec la transfusion

Table 2 Multivariate associations between the different hemoglobin levels and mean $PbtO_2$

Variable	Coefficient	95% CI	Adjusted *p* value
Hemoglobin level (g/dl)			
>11	Reference	Reference	Reference
10.1–11	−0.65	−3.40; 2.09	0.641
9.1–10	0.14	−3.13; 2.85	0.929
≤9	−6.53	−9.13; −3.94	<0.001
Cerebral perfusion pressure	0.12	0.04; 0.20	0.003
PaO_2	0.0002	−0.01; 0.01	0.971
$PaCO_2$	0.10	−0.03; 0.22	0.120
Age	−0.02	−0.13; 0.08	0.692
Admission GCS	0.37	−0.16; 0.89	0.168
Marshall CT grade	−0.16	−1.71; 1.39	0.839
APACHE II score	−0.23	−0.79; 0.32	0.409
Intercept	21.40		

Table 3 Relationship between anemia with simultaneous compromised $PbtO_2$ and unfavorable outcome

Variable	Odds ratio	95% CI	*p*
Anemia (Hgb ≤ 9 g/dl) and simultaneous brain hypoxia ($PbtO_2$ < 20 mmHg)	6.24	1.61; 24.22	0.008
Admission GCS	0.80	0.65; 1.00	0.045
Marshall CT grade	1.69	0.98; 2.93	0.059
APACHE II score	1.27	1.02; 1.58	0.030
Age	1.01	0.97; 1.04	0.758

Transfusions and long-term functional outcomes in traumatic brain injury

Clinical article

MATTHEW A. WARNER, B.S.,[1] TERENCE O'KEEFFE, M.B.CH.B., M.S.P.H.,[5] PREMAL BHAVSAR, B.A.,[1] RASHMI SHRINGER, B.A.,[1] CAROL MOORE, M.A.,[1] CARYN HARPER, M.S.,[1] CHRISTOPHER J. MADDEN, M.D.,[2] RAVI SARODE, M.D.,[4] LARRY M. GENTILELLO, M.D.,[3] AND RAMON DIAZ-ARRASTIA, M.D., PH.D.[1]

J Neurosurg 113:539–546, 2010

Etude rétrospective bicentrique

292 patients avec TC grave

Anémie définie par **Ht < 30%** = 162 patients

23 patients (7,9%) Ht< 21% et tous ont été transfusés

139 patients (47,6%) Ht 21-30% : 76 (54,5%) transfusés

TABLE 3: Multivariate correlation with generalized linear model for GOSE score

Predictor Variable	F Value	p Value
age	1.146	0.296
admission GCS score	2.458*	0.007
AIS head score	1.872	0.120
days w/ HCT <30%	0.499	0.953
highest glucose	1.160	0.306
days w/ glucose >200 mg/dl	1.017	0.402
hospital LOS	1.111	0.338
total PRBCs transfused	1.991*	0.020
PRBCs transfused (yes or no)	11.694*	0.001

Transfusion strategies should be directed toward patients with symptomatic anemia or obvious signs of physiological compromise, such as decreased brain tissue O_2 tension, and transfusion volume should be minimized when possible. In addition, further study is needed to better un-

Evaluer la tolérance de l'anémie

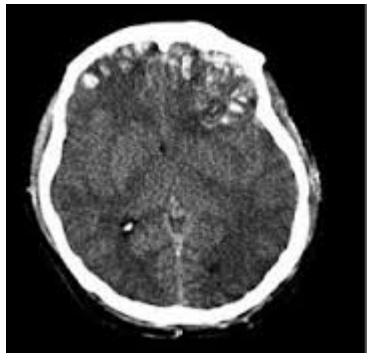
L'examen clinique !!!

Tableau III : Symptomatologie en fonction de l'importance des pertes sanguines chez l'adulte sans comorbidité.

Perte sanguine (ml)	750	800-1 500	1 500-2 000	> 2 000
PA systolique	Inchangée	Normale	Diminuée	Très basse
PA diastolique	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Très basse ou imprenable
Pouls (min^{-1})	Tachycardie modérée	100-120	> 120 (faible)	> 120 (très faible)
Recoloration capillaire	Normale	Lente (> 2 s)	Lente (> 2 s)	Indétectable
Fréquence respiratoire	Normale	Normale	Tachypnée (> 20 min^{-1})	Tachypnée (> 20 min^{-1})
Débit urinaire ($mL.h^{-1}$)	> 30	20-30	10-20	0-10
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Conscience	Normale	Anxiété ou agressivité	Anxiété ou agressivité ou altérée	Altérée ou coma

Rechercher angor (interrogatoire, ECG, enzymes cardiaques)
insuffisance cardiaque
ischémie aigue de membres inférieurs sur AOMI
céphalées, vertiges, acouphènes, scotome

Transfusion chez le TC grave



→ **Améliorer le transport**

$TaO_2 = CaO_2 \times DC \times 10 = 600 \pm 100$ ml/min/m²

$CaO_2 = SaO_2 \times$ Hb $\times 1{,}39 + 0{,}003 \times PaO_2$

$CMRO_2$ = 3-6 ml/100g/min

15% DC

20% consommation en O_2

25% consommation en glucose (seul substrat énergétique du cerveau)

SvjO2

Risque ischémique majeur dans les premières 24 heures

→ **Equilibre entre consommation et apport en O2 au niveau cérébral**

Principe de Fick

DAVO2 = 1.39 x Hb x (SaO2-SvjO2) + 0.03(PaO2-PvjO2)

SvjO2 = SaO2 – (CMRO2/1.39xHbxDSC)

= 1 – ERO2

SvjO2<50%

PvO2<25 mmHg

Jugular venous desaturation and outcome after head injury

S P Gopinath, C S Robertson, C F Contant, C Hayes, Z Feldman, R K Narayan, R G Grossman

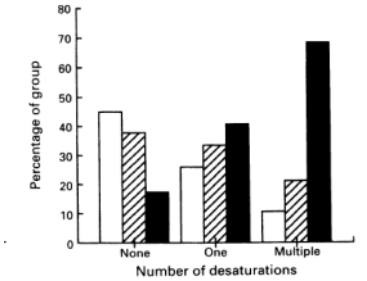


Figure 4 Occurrence of jugular venous desaturation was strongly associated with a high mortality rate and a poor outcome; 3 month Glasgow outcome scale: □ good recovery/moderate disability; ▨ severe disability/vegetative; ■ dead.

Intérêt du monitorage de l'oxygénation cérébrale par $SvjO_2$ ou $PtiO_2$

L.-M. Joly [a,*], P.-M. Mertes [b]

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 25 (2006) 748–754

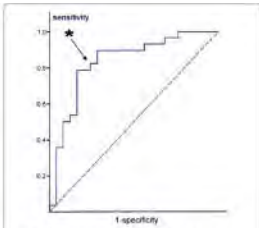


Figure 1. ROC curve analysis illustrating the usefulness of $ScvO_2$ measurement before blood transfusion in order to predict a minimal 5% increase in $ScvO_2$ after BT. The threshold value for $ScvO_2$ with the best sensitivity and best specificity was 69.3% (*sensitivity: 82%, specificity: 76%) area under the curve 0.831 ± 0.0098. Adapted from [1] with permission.

Interprétation de la saturation veineuse jugulaire en oxygène ($SvjO_2$)

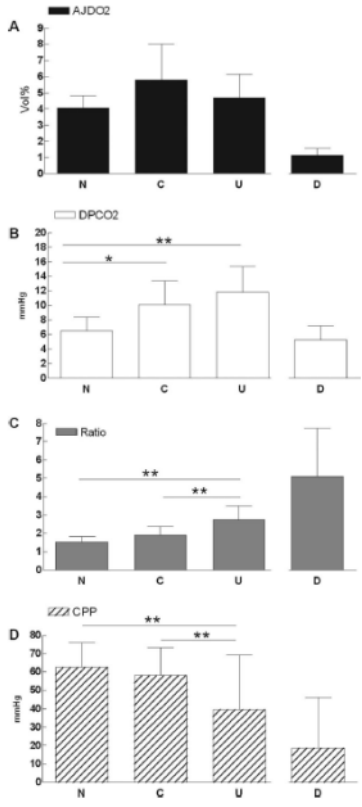
	Causes
$SvjO_2$ inférieure à 55 % ou $DajO_2$ supérieure à 8 ml/dl d'O_2	Hypoxie (SaO_2 basse) Anémie Hypoperfusion cérébrale relative : le DSC est insuffisant par rapport aux besoins du tissu cérébral => tissu en situation ischémique (HTIC ou PPC basse, hypocapnie profonde, vasospasme). $CMRO_2$ élevée (fièvre, convulsions) Fistule carotidocaverneuse
55 < $SvjO_2$ < 75 % ou 4 < $DajO_2$ < 8 ml/dl d'O_2	Normalité, mais des différences régionales peuvent être masquées
$SvjO_2$ supérieure à 75 % ou $DajO_2$ inférieure à 4 ml/dl d'O_2	$CMRO_2$ basse (sédation, hypothermie), AVC ischémique ou mort cérébrale) Hyperhémie cérébrale relative : le DSC est excessif par rapport aux besoins du tissu cérébral : « perfusion de luxe » : tissu « sidéré », AVC ischémique, mort cérébrale *contamination par du sang « facial »*

Gradient veino-artériel en CO2

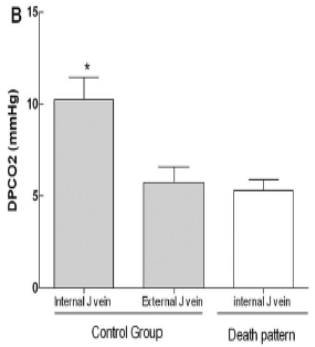
Anesthesiology 2005; 103:957–61 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Oxygen and Carbon Dioxide in the Cerebral Circulation during Progression to Brain Death

Nino Stocchetti, M.D., Elisa Roncati Zanier, M.D.,† Rita Nicolini, M.D.,† Emelie Faegersten, M.D.,† Katia Canavesi, M.D.,† Valeria Conte, M.D.,† Luciano Gattinoni, M.D., F.R.C.P.‡*



12 patients avec TC grave évoluant vers la mort encéphalique
Etude AJDO2 et DPCO2 et ratio AJDO2/DPCO2
N : 6,5 ± 1,9 mmHg
C : 10,1 ± 1 mmHg
U : 11,8 ± 1 mmHg
D : 5,3 ± 0,6 mmHg



CO2 gap < 5 mmHg

Cerebral Arterio-venous pCO2 difference, estimated respiratory quotient, and early posttraumatic outcome : comparison with arterio-venous lactate and oxygen differences

Chieregato, Arturo MD*; Marchi, Maurizia MD†; Fainardi, Enrico MD, PhD‡; Targa, Luigi MD
Journal of neurosurgical Anesthesology Octobre 2007

55 patients
Evolution P(v-a)CO2 dans les 48 premières heures
Elargissement en cas d'ischémie cérébrale mais diminution en état de mort encéphalique

PtiO2

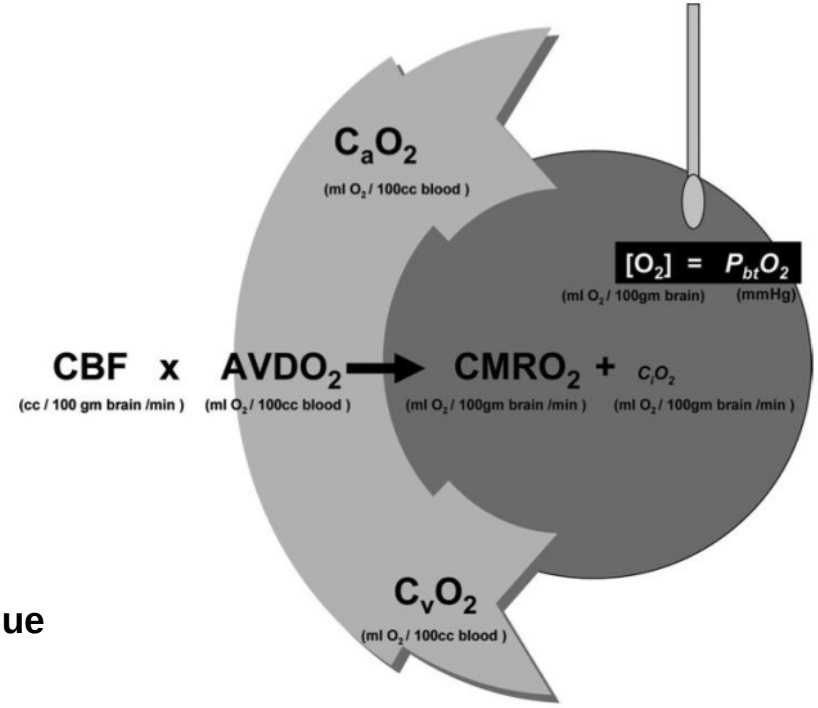
Mesure locale continue de la PpO2 au niveau de la SB

Reflet de la diffusion de l'O2 dans le tissu cérébral

Neurologic Critical Care

Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury*

Guy Rosenthal, MD; J. Claude Hemphill III, MD; Marco Sorani, MS; Christine Martin, RN, MS; Diane Morabito, RN, MPH; Walter D. Obrist, PhD; Geoffrey T. Manley, MD, PhD



Normale : **25-30 mmHg**

Pathologique :

<15 mm Hg = séquelles neurologiques

Valadka *Crit Care Med* 1998

<10 mm Hg + de 15 à 30 min = aggravation pronostique

Kiening *J Neurological Res* 1997

Van den Brink Neurosurgery 2000

<5 mm Hg = mortalité>80%

Valadka *Crit Care Med* 1998

Van Santbrink *Neurosurg* 1996

Santiago Ramón Leal-Noval
María Dolores Rincón-Ferrari
Ana Marin-Niebla
Aurelio Cayuela
Victoria Arellano-Orden
Antonio Marín-Caballos
Rosario Amaya-Villar
Carmen Ferrándiz-Millón
Francisco Murillo-Cabeza

Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury

A preliminary study

Intensive Care Med 2006

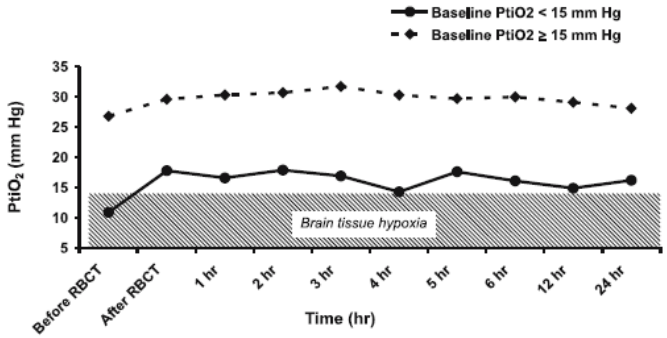
Etude observationnelle monocentrique

60 patients inclus
Transfusion 1 ou 2 CGR

Augmentation PtiO2 maximale dans les 6 premières heures (pic à H3)

Tous les patients avec PtiO2 basale<15 mmHg ont vu PtiO2 augmenter avec transfusion vs 74% chez patients dont PtiO2 basale > 15 mmHg p=0,01

Effet bénéfique plus de 24h chez seulement 50% des patients transfusés



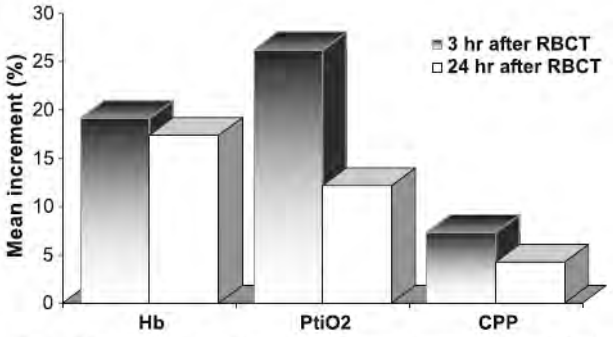


Fig. 1 Histogram illustrating percent mean changes in physiologic variables 3 h and 24 h after transfusion. *RBCT* red blood cell concentrates transfusion; *Hb* hemoglobin; *$PtiO_2$* brain tissue oxygen pressure; *CPP* cerebral perfusion pressure. No correlation was found between $PtiO_2$, hemoglobin, and CPP increments

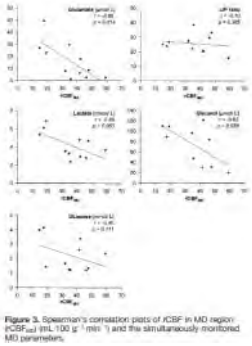
PtiO2 et microdialyse cérébrale

Préciser le seuil ischémique cérébral après TC grave pour chaque patient
Dosage glucose, lactates, pyruvate, rapport lactate/pyruvate, glutamate, urée, glycérol

	Normal théorique	Ischémie cérébrale
Rapport lactate/pyruvate	< 25	> 40
Glucose cérébral (mmol/L)	> 1	< 0,8
Lactate (mmol/L)	< 3	> 3
Glycerol	µmo/L ≤ 80	> 100
Glutamate	µmo/L ≤ 15	> 15-20

Technique complexe et onéreuse
Exploration locale discontinue du métabolisme cérébral

Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Correlative Microdialysis-PET Study
Asita S. Sarrafzadeh, Daniel Haux, Lutz Lüdemann, Holger Amthauer, Michail Plotkin, Ingeborg Küchler and Andreas W. Unterberg
Stroke. 2004



Rapport lactate/pyruvate pour détecter les symptômes d'ischémie
Se 0,82, Sp 1

NIRS

Monitorage continu et non invasif de l'oxygénation tissulaire cérébrale

Absorption lumineuse dans le proche infra-rouge par Hb oxydée et réduite

Oscillations in the near-infrared signal in patients with severe head injury

Cheng OS et *al*. Acta Neurochir suppl. 2002

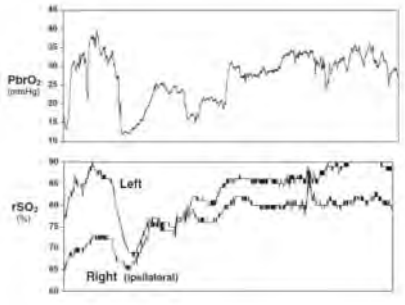
Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood transfusion on tissue oxygenation

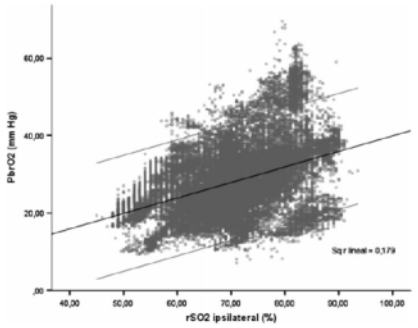
Jacques Creteur, Ana Paula Neves et Jean-Louis Vincent Critical Care 2009

RsO2 < 60%

Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury

Leal-Noval SR et *al*. Intensive Care Med. Août 2010





Conclusion

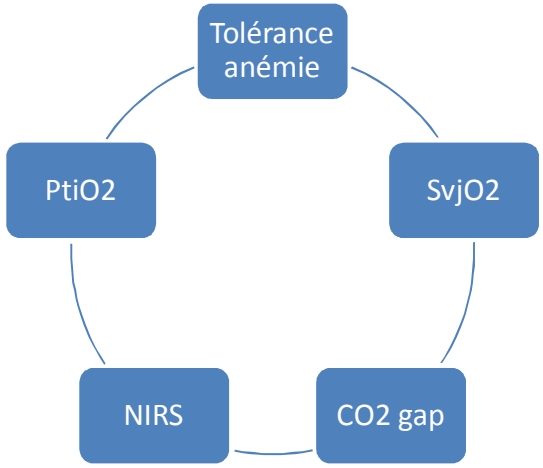
Indication de la transfusion chez le traumatisé crânien ?

Pourquoi ?

Pour qui ?

→ Nécessité d'une **évaluation individuelle** plus **physiologique**

Marqueurs d'oxygénation tissulaire



Merci de votre attention