



Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution

UMR 1137

INSERM – Universités Paris Diderot et Paris Nord

# Transfusion globulaire dans les états de choc septiques états des lieux analyse sur la base OUTCOMEREA

# Introduction

- L'anémie est fréquente en réanimation et est multifactorielle:
  - Hémodilution;
  - Pertes sanguines (hémorragie, procédures invasives, vampirisme médicale);
  - Hémolyse;
  - Insuffisance médullaire.
- Elle reste associée à une morbi-mortalité élevée<sup>1</sup>;
- 30 à 50% des patients sont transfusés lors de leur séjour en réanimation<sup>2</sup>.

# Balance bénéfique/risque de la transfusion

## Bénéfices

- Éviter les complications de l'anémie
  - Ischémie myocardique,
  - hyperlactatémie,
  - Défaillances d'organes,
  - Décès;
- Augmenter DO<sub>2</sub>



## Risques<sup>1,2</sup>

- Non-infectieux
  - Transfusion associated circulatory overload (TACO): 1 to 5%;
  - Réactions fébriles, allergies : 1%;
  - Hémolyse (aiguë (1/10<sup>5</sup>) ou retardée (1/5.10<sup>4</sup>));
  - Transfusion related immunomodulation (TRIM) , infections nosocomiales;
  - Transfusion related acute lung injury (TRALI) 1/12.10<sup>3</sup>;
- Infectieux
  - HIV and HCV: 1/1.10<sup>6</sup>;
  - HBV:1/3.10<sup>5</sup>;
  - Babesia, Dengue virus, HEV, Zika virus, West Nile virus, HTLV (case reports).

# Problématique

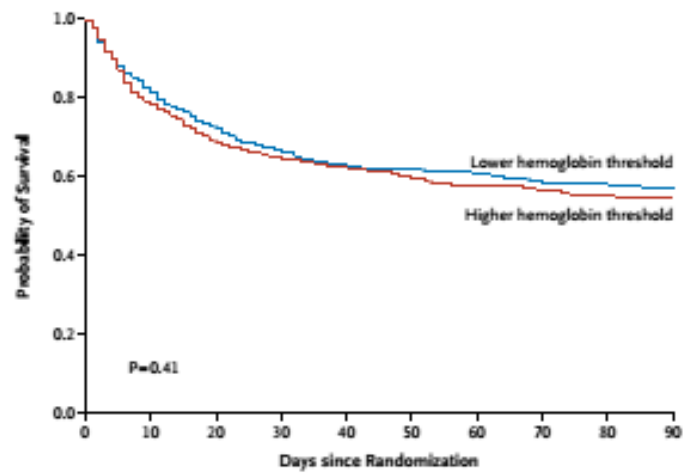
- Depuis 20 ans, **modification des pratiques** pour diminuer ces risques transfusionnels;
  - **Leucoréduction** systématique en France depuis Avril 1998;
  - **Abaissement des seuils transfusionnels**<sup>1-3</sup>;

→ Quid des seuils transfusionnels et  
→ de l'impact de la transfusion  
chez les patients septiques de réanimation.

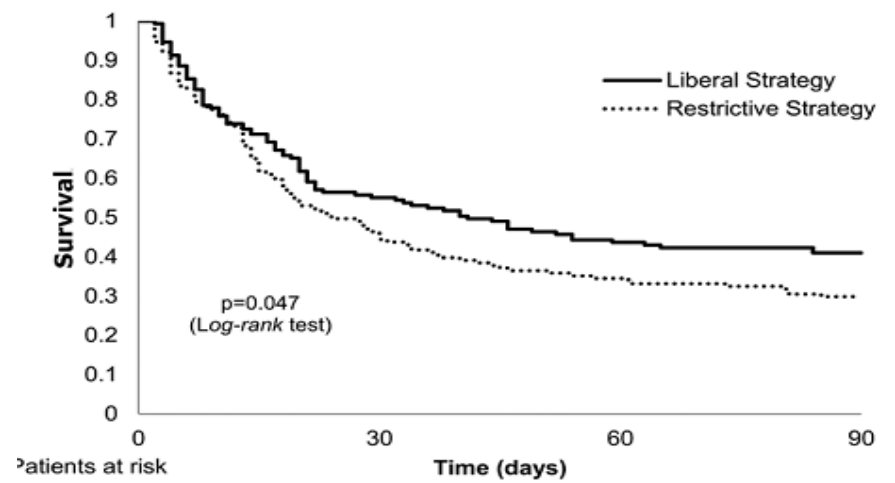
# Les essais randomisés contrôlés

## Stratégies restrictives versus libérales

Holst, 2014, NEJM	Bergamin, 2017, Crit Care Med
Multicentrique, 998 patients	Monocentrique, 300 patients, onco-hématologie
Mortalité à J90: L vs R: 45% vs 43%; RR : 0.94; 95% CI, 0.78-1.09; p=0.44	Mortalité à J90: L vs R: 59% vs 70%; HR : 0.72; 95% CI, 0.53–0.97; p= 0.03
Exclusion des patients précédemment transfusés (10%); Modifications de bras en cas d'évts IIaires	Aveugle partiel, Exclusion des patients dont mortalité ou taux de transfusion trop important

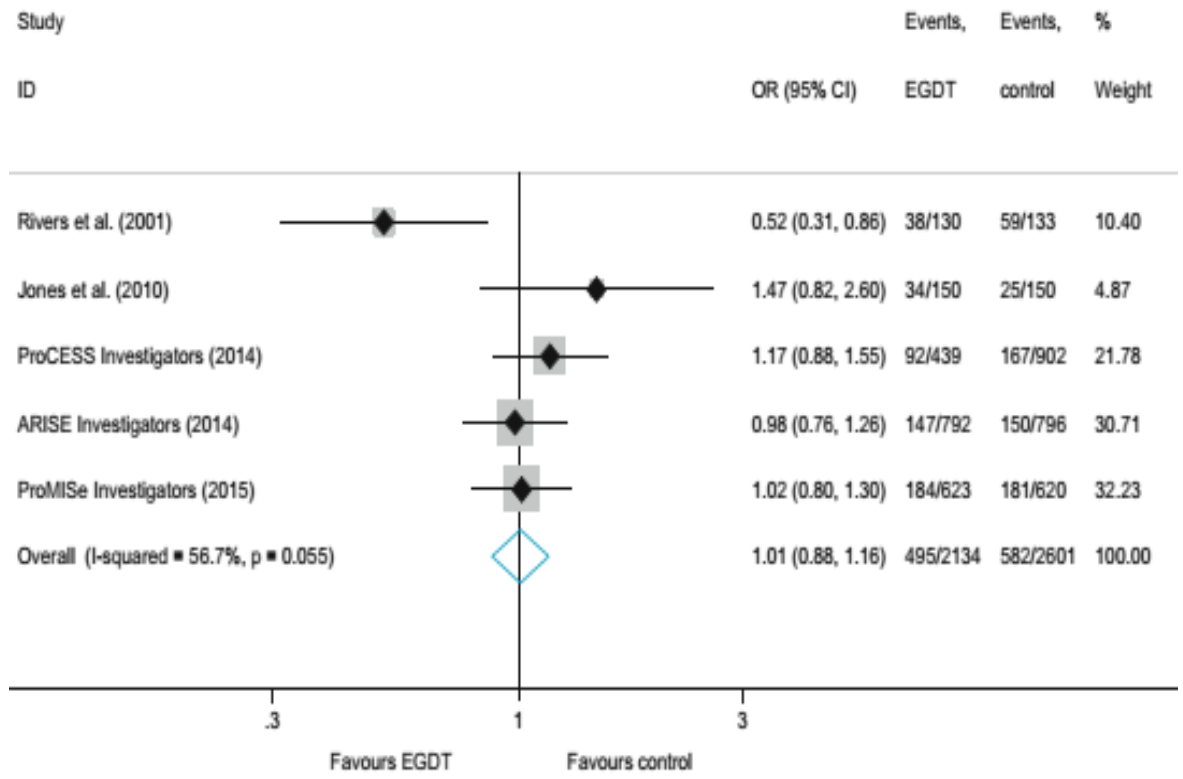
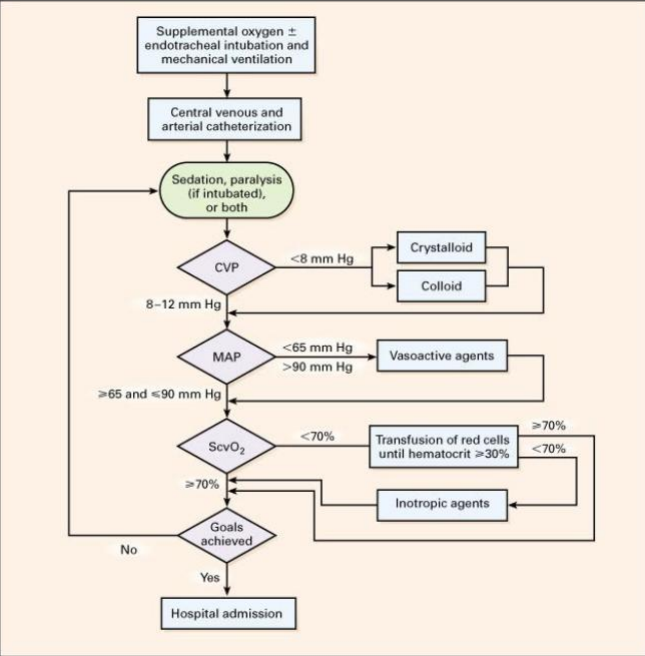


No. at Risk	0	30	60	90
Lower hemoglobin threshold	502	334	306	286
Higher hemoglobin threshold	496	321	287	273



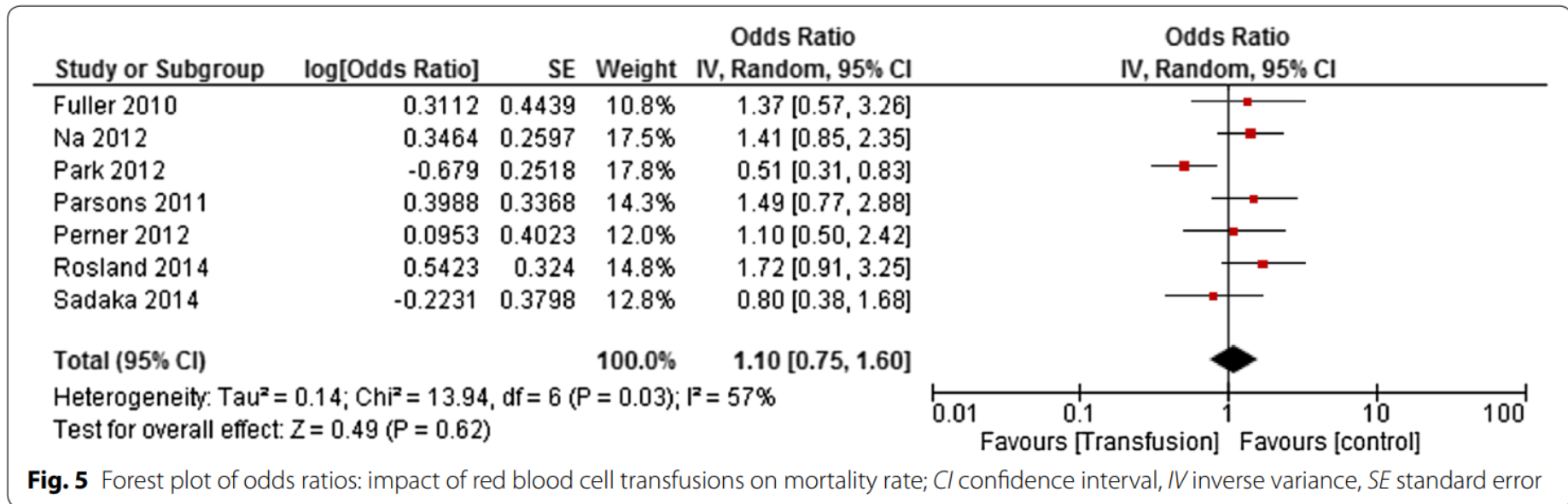
Patients at risk	0	30	60	90
Liberal	149	82	65	61
Restrictive	151	69	51	45

# Early Goal Directed Therapy



Author	source	Control/ sub group	N° of sites/ patients	Primary outcome	Primary mortality (%)		HR or RR for death	Severity score		Fluids (ml)		Vasopressor/ Dobutamine (%)		Blood Transfusion (%)		Protocol Deviations (%)	
					EGDT	Control		EGDT*	Control*	EGDT	Control	EGDT	Control	EGDT	Control	EGDT	Control
<b>Early Goal directed therapy</b>																	
Rivers (6) USA	ED	Usual care	1/263	In hospital	29.2	44.4	-	21.4 ± 6.9	20.4 ± 7.4	4981 ± 2984	3499 ± 2438	27.4/ 13.7	30.3/ 0.8	64.1	18.5	10.8	10.5
Process (35) USA	ED	Usual care or protocol-based/ standard therapy	31/1341	In hospital	21.0	18.5	-	20.8 ± 8.1	20.7 ± 7.4	2805 ± 1957	2783 ± 1880	54.9/ 5.7	48.1/ 1.0	14.4	7.9	11.9	4.4
Arise (36) Australasia	ED	Usual care	51/1600	90 Days	18.6	18.8	-	15.4 ± 6.5	15.8 ± 6.5	1964 ± 1415	1713 ± 1401	66.6/ 15.4	57.8/ 2.6	13.6	7	2.3	
Promise (37) England	ED	Usual care	56/1260	90 Days	29.5	29.2	-	18.7 ± 7.1	18.0 ± 7.1	2226 ± 1443	2022 ± 1271	53.3/ 18.1	46.6/ 3.8	8.8	3.8	3.4	

# Les études observationnelles



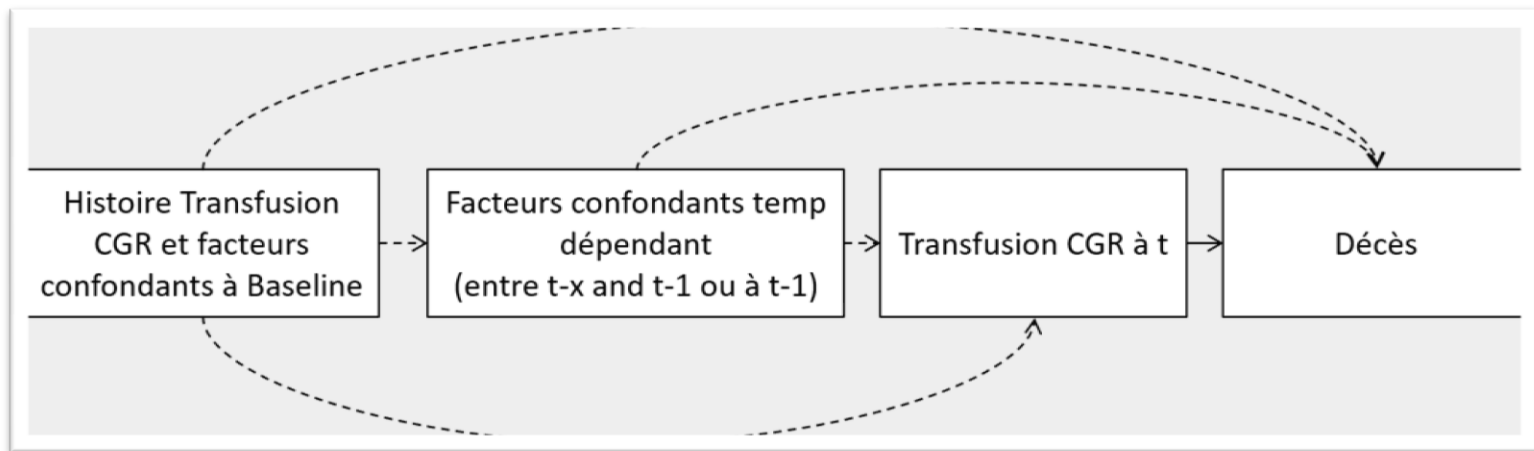
## Sources d'hétérogénéité:

- Leuco-réduction;
- Seuils transfusionnels;
- Modélisation statistique et prise en compte des facteurs confondants temps dépendants et des risques compétitifs

## Pas d'estimation causale de l'impact de la transfusion

# Modélisation et impact de la transfusion

- Limites des RCT car non maintien de l'interchangeabilité des patients au cours du temps;
- De nombreux facteurs à prendre en compte;

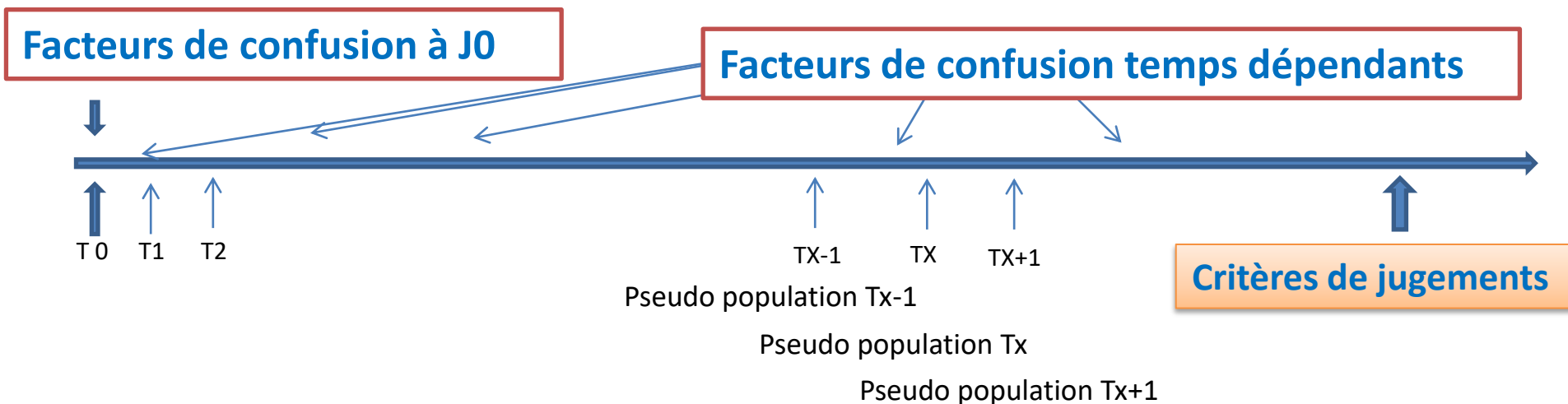


- Études observationnelles et méthodes d'inférence causale.



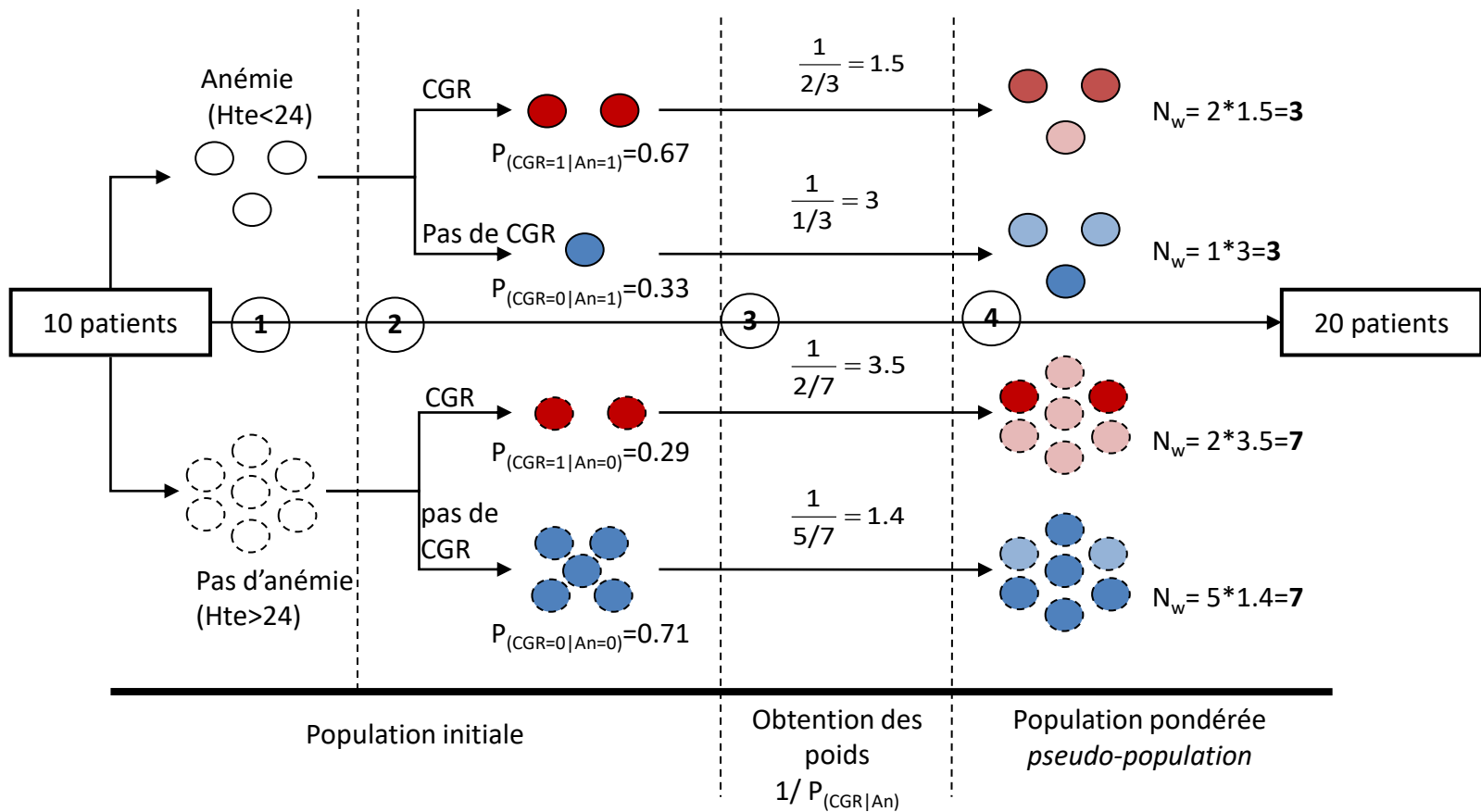
# Le modèle structurel marginal

- Création de pseudo populations équilibrées à chaque temps  $T$ ;
- Dans ces pseudo-populations,
  - Les co-variables temps dépendantes et fixes sont équilibrées;
  - L'histoire antérieure du traitement n'est plus un facteur confondant;
- Estimation causale de l'impact de la transfusion dans la pseudo population;
- Extrapolation à la population initiale



# L'IPTW

- La création de ces pseudo population repose sur la pondération par l'IPTW (Inverse Probability of Treatment Weight);





Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution

UMR 1137

INSERM – Universités Paris Diderot et Paris Nord

# Effect of Transfusion on Mortality and Other Adverse Events Among Critically Ill Septic Patients: An Observational Study Using a Marginal Structural Cox Model

Claire Dupuis, MD<sup>1,2</sup>; Maité Garrouste-Orgeas, MD<sup>3</sup>; Sébastien Bailly, PharmD, PhD<sup>1</sup>; Christophe Adrie, MD<sup>4</sup>; Dany Goldgran-Toledano, MD, PhD<sup>5</sup>; Elie Azoulay, MD, PhD<sup>6</sup>; Stéphane Ruckly, MSc<sup>1</sup>; Guillaume Marcotte, MD<sup>7</sup>; Bertrand Souweine, MD, PhD<sup>8</sup>; Michael Darmon, MD, PhD<sup>9</sup>; Yves Cohen, MD<sup>10</sup>; Carole Schwebel, MD, PhD<sup>11</sup>; Guillaume Lacave, MD, MSc<sup>12</sup>; Lila Bouadma, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Jean-Francois Timsit, MD, PhD<sup>1,2</sup>; on behalf of the OUTCOMEREA Study Group

Critical Care Medicine. 45(12):1972–1980, DEC 2017

# Objectifs de l'étude

- Principale:
  - Estimer l'impact de la transfusion chez les patients septiques de réanimation sur le décès, la survenue d'infection nosocomiale, la survenue d'hypoxémie sévère;
- Secondaire:
  - Rechercher et analyser les sous groupes avec des profils distincts d'évolution d'hématocrite au cours du temps.

# Méthodologie

**OUTCOME RÉA**

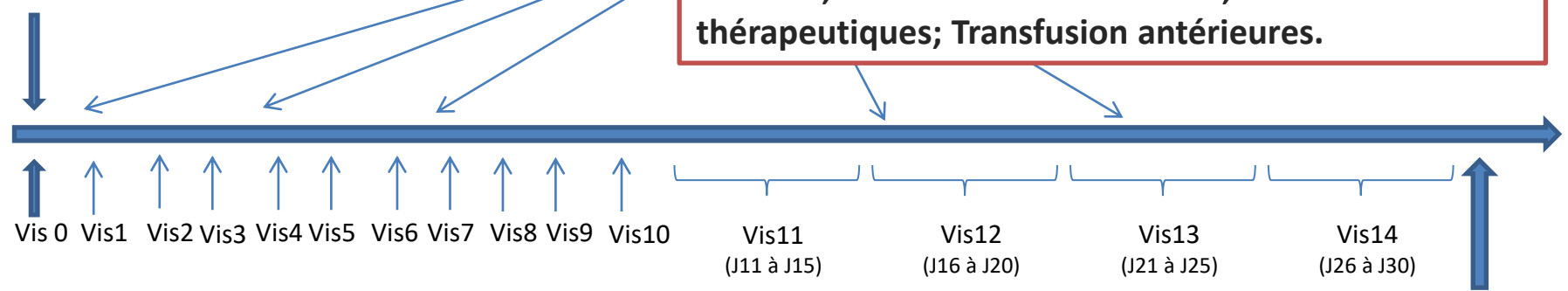
- Critères inclusion**
- Outcomerea
  - Sepsis sévère ou choc septique
  - Admis pour la première fois,
  - Après le 01/04/1998,
- Critère exclusion**
- Choc hémorragique à l'admission.

**Intervention**  
Transfusion au moins 1 CGR par jour

## Modèle structurel marginal de Cox avec pondération sur l'IPTW

**Facteurs de confusion à J0**

**Facteurs de confusion temps dépendants**  
Sévérité; Evènements indésirables; limitations thérapeutiques; Transfusion antérieures.



**Critères de jugements: Décès, Infection nosocomiale\*, Hypoxémie sévère\*\***

\*KT, bactériémie, pulmonaire, site opératoire profond  
\*\* P/F <200

# Analyse secondaire

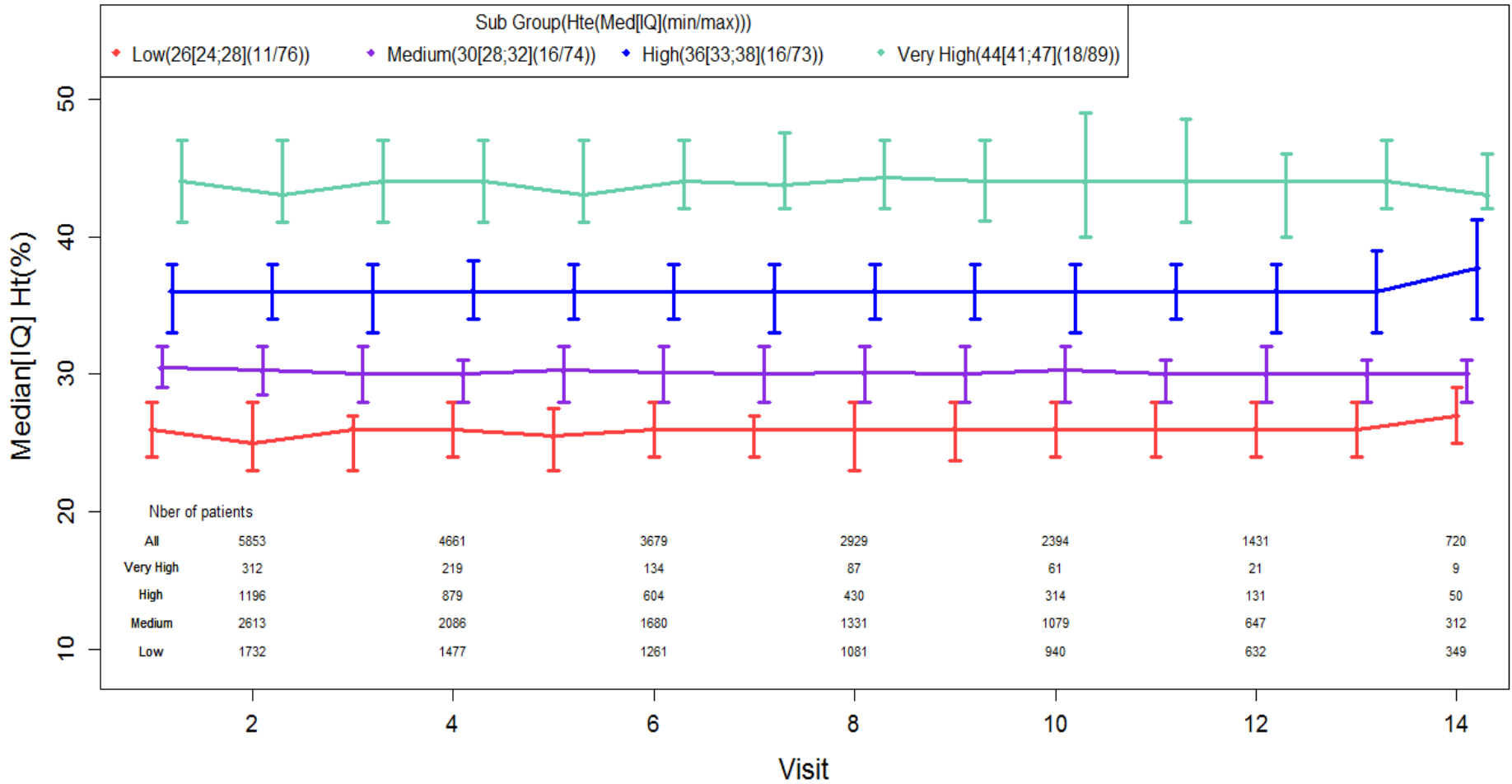
- **Modèle de trajectoire** (Proc Traj sous SAS);
- **Objectif:**
  - Déterminer des sous groupes distincts de patients avec un profil d'évolution particulier de leur hématoците.
- **Hypothèse:**
  - Présence de sous populations « inobservées » se différenciant de part la valeur de leur hématoците.

# Population Baseline

- 6016 patients
- Age: 65.3 [52.9 ; 76.2] années;
- SAPS II : 34 [26 ; 45];
- Choc septique à l'admission: 43.6%;
- Transfusion en réanimation: 32.2%;
- Nombre de CGR si transfusion: 3[2-5];
- Infection nosocomiale: 22.5%;
- Durée de séjour en réanimation: 7 [4 ; 15] jours;
- Décès en réanimation: 21.7%.

# Modèle de trajectoire

- 4 sous groupes distincts:  
Bas (31.5%); Moyen (42.9%); Haut (19.6%); Très haut (6%).

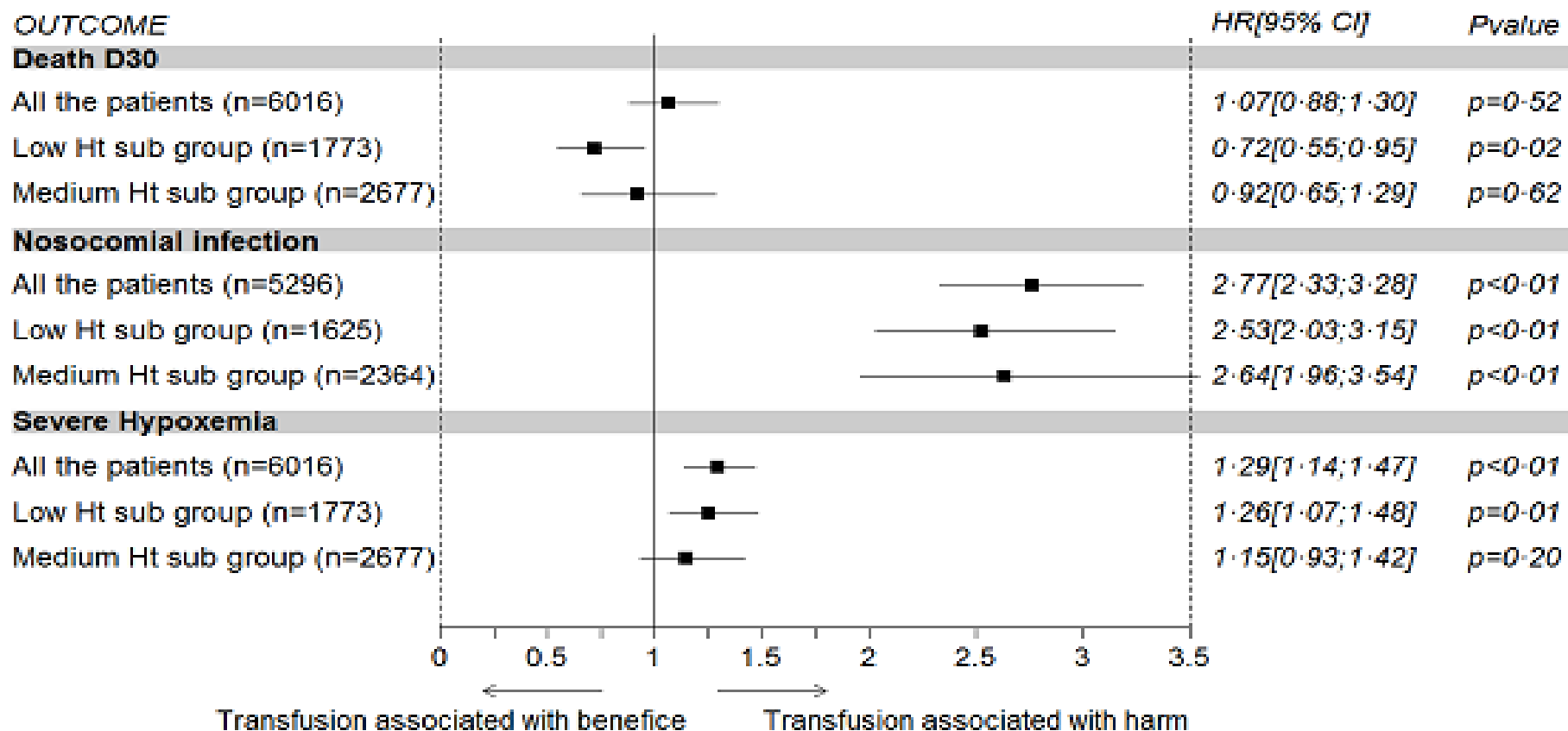




# Caractéristiques des sous groupes

médiane(IQ) or N(%)	Ht BAS N=1773	Ht MOYEN N=2677
Hématocrite*	<b>26 [24 ; 28]</b>	<b>30.1 [28 ; 32]</b>
Age	61.6 [49 ; 72.6]	67.8 [55.5 ; 77.6]
<b>Comorbidités</b>		
Cardio vasculaire	205 (11.6)	410 (15.3)
Respiratoire	229 (12.9)	566 (21.1)
Immunosuppression	663 (37.4)	573 (21.4)
<b>Sévérité à l'admission</b>		
SAPS II à T0	36 [28 ; 46]	34 [26 ; 45]
Choc septique	890 (50.2)	1220 (45.6)
<b>Evènements au cours du séjour en réanimation</b>		
Transfusion en CGR	1121 (63.2)	739 (27.6)
Nombre de CGR si transfusion	3 [2 ; 6]	2 [2 ; 4]
Remplissage de plus de 30mL/kg *	535 (30.2)	603 (22.5)
Evènement hémorragique*	167 (9.4)	141 (5.3)
Evènement ischémique* ***	161 (9.1)	395 (14.8)
Infection nosocomiale*	554 (31.2)	606 (22.6)
<b>Outcome</b>		
Durée de séjour en réanimation	10 [5 ; 22]	7 [4 ; 15]
Décès en réanimation	384 (21.7)	617 (23)

# Résultats



## Analyses supplémentaires:

- Insuffisance rénale aiguë (KDIGO 2-3): HR=2.79, 95% CI, 2.38-3.28, p<0.01;
- Patient onco-hémato avec hématoците bas (n=688): HR=0.63, 95% CI, 0.39-1.01, p=0.06.

# Points clés

- **Pas d'impact sur le décès dans la population globale**
  - Pratiques transfusionnelles relativement correctes
- **Protège du décès dans le sous groupe avec hématoците bas:**
  - Plus d'évènements hémorragiques
  - Seuils transfusionnel trop bas?
  - Plus de patients immunodéprimés?
- **Sur risque d'infections nosocomiales:**
  - L'immunomodulation des CGR persiste malgré la leucoréduction.

# Avantages/limites

- **Les avantages :**
  - La qualité de la base de donnée et sa validité externe;
- **Les limites :**
  - L'absence de certains facteurs confondants et définitions imprécises.

# Conclusion

- La discordance des résultats en faveur d'une **individualisation des seuils transfusionnels**;
- D'autres indices issus de la macro et micro devant probablement être pris en compte de manière concomitante.

**Merci de votre attention**

# Causes de décès...

Causes de décès(N%)	All N=1308	Sous groupe n°1 N=384	Sous groupe n°2 N=617
SDMV sans causes infectieuses retrouvées	147 (11.2)	34 (8.9)	86 (13.9)
infections communautaires	41 (3.1)	6 (1.6)	18 (2.9)
infections nosocomiales	50 (3.8)	18 (4.7)	22 (3.6)
insuffisance respiratoire	106 (8.1)	25 (6.5)	46 (7.5)
insuffisance rénale	9 (0.7)	3 (0.8)	5 (0.8)
Choc	327 (25)	112 (29.2)	148 (24)
Arrêt thérapeutique	288 (22)	91 (23.7)	133 (21.6)
Coma	83 (6.3)	19 (4.9)	29 (4.7)
<b>Evènements dans les 3 jours avant le décès</b>			
Hémorragique	55 (4.2)	20 (5.2)	25 (4.1)
Ischémique	145 (11.1)	26 (6.8)	61 (9.9)
Remplissage	275 (21)	61 (15.9)	125 (20.3)
Limitation thérapeutique	508 (38.8)	151 (39.3)	241 (39.1)
Infection nosocomiale	313 (23.9)	122 (31.8)	149 (24.1)
Pneumonies nosocomiales	177 (13.5)	78 (20.3)	76 (12.3)
Infections sur cathéter nosocomiales	69 (5.3)	30 (7.8)	34 (5.5)
Bactériémie nosocomiales	147 (11.2)	59 (15.4)	70 (11.3)

# Les types d'infections nosocomiales

Type d'infections (N(%))	Cohorte entière	Sous groupe 1	Sous groupe 2
Infections nosocomiales	1356 (22.5)	554 (31.2)	606 (22.6)
Pneumonies nosocomiales	832 (13.8)	345 (19.5)	361 (13.5)
Infections sur cathéter nosocomiales	329 (5.5)	159 (9)	132 (4.9)
Bactériémie nosocomiales	547 (9.1)	243 (13.7)	233 (8.7)



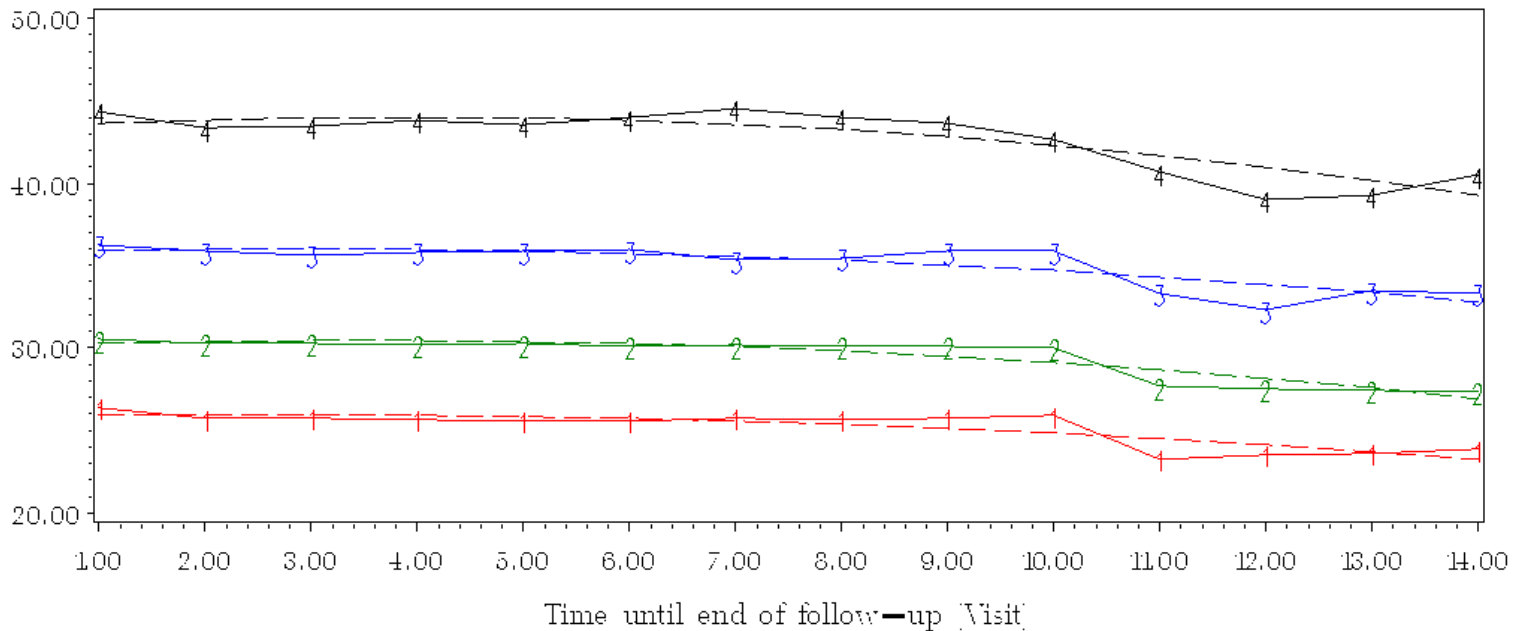
# Dans notre étude

MODELS	N° of groups	BIC	2ΔBIC	Predicted group proportions(%)							
Modèles	Nbre groupes	BIC*	% patients prédite par groupe					Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
			Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5				
1								26.7			
2	1	-129989	73.3	26.7	-	-	-	44.4	13.1		
3	2	-126369	42.4	44.4	13.1		-	42.9	19.6	6.0	
4	3	-124621	31.5	42.9	19.6	6.0	-	32.6	31.8	16.4	4.8
4	4	-123999	14.4	32.6	31.8	16.4	4.8				

## Group Based Trajectory Modeling

Hematocrit

Hematocrit



Group Percents    +++ 31.5    +--+ 42.9    -+-+ 19.6    - - - 6.0