

Chapitre 13. Les transfusions.

Ce chapitre couvre la huitième question de la conférence de consensus, à savoir « Sur quels critères, en termes de bénéfice et de complications et compte tenu de la maladie néoplasique, les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (ou équivalent) doivent-ils recevoir des éléments cellulaires dérivés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) ? ».

1. Transfusion de globules blancs

L'utilisation prophylactique de la transfusion de granulocytes a été abandonnée en raison du manque de bénéfices et des progrès de la thérapeutique conventionnelle. Des études randomisées et des méta-analyses ont évalué le bénéfice de l'administration thérapeutique de granulocytes dans les infections non contrôlées et n'ont pas montré de réduction de la mortalité. Des doses élevées de granulocytes ont été rapportées comme générant un avantage en termes de survie globale dans une étude (1) mais ce résultat n'a pas pu être confirmé dans une étude plus récente (2), suggérant que l'amélioration de la qualité des soins conventionnels a balayé le profit de cette procédure. Selon les experts, ce traitement peut encore être envisagé chez des patients très sélectionnés ayant une infection localisée mal maîtrisée avec une approche standardisée.

Recommandations

Les transfusions de granulocytes ne devraient probablement pas être proposées comme traitement adjuvant systématique chez les patients cancéreux neutropéniques en réanimation gravement infectés (Grade B, recommandation forte).

2. Transfusion de plaquettes

Il n'existe pas de littérature spécifique aux patients en réanimation et la majorité des études portent sur les patients hématologiques. Les stratégies de transfusion plaquettaire peuvent être prophylactiques ou thérapeutiques (c'est-à-dire pour les complications hémorragiques avérées).

Les résultats d'études randomisées et de revues systématiques concluent à l'absence d'avantage de l'approche prophylactique en termes de mortalité ; cependant, la transfusion prophylactique de plaquettes diminue l'incidence des saignements sévères (Grade III/IV) et augmente la durée jusqu'au premier saignement. Concernant le seuil transfusionnel, il apparaît sur la base d'études randomisées et de revues systématiques ayant comparé $10 \times 10^9/L$ à un seuil plus élevé ($20-50 \times 10^9/L$), que l'approche restrictive n'affecte pas la survie. Cependant, un seuil inférieur est sûr et diminue le nombre de transfusions de plaquettes.

Commentaires

La thrombopénie, surtout si elle est importante (taux de plaquettes $< 50.000/mm^3$) ou associée à d'autres troubles de l'hémostase, peut entraîner des hémorragies sévères à cause de leur quantité (choc hémorragique) ou de leur localisation (hémorragie cérébrale ou alvéolaire). Le diagnostic reposera sur la numération plaquettaire et éventuellement un examen de la moelle osseuse pour déterminer son origine périphérique ou centrale ainsi que la recherche des anticorps antiplaquettaires. La thrombopénie peut être due à d'autres causes que l'aplasie médullaire ou aggravée par ces dernières en cas de thrombopénie chronique : médicaments (héparine, quinidine, pénicilline, sulfamidés), infections (notamment bactériémie), CIVD, microangiopathies thrombotiques (syndrome hémolyse-urémie), surfaces vasculaires étrangères (hémodilution), hypersplénisme, carence en folates.

Le traitement reposera sur l'administration de concentrés de plaquettes standards (correspondant à un don de sang simple) ou d'aphérèse (correspondant à un don programmé), ces derniers réduisant les risques d'infection et d'alloimmunisation anti-HLA et améliorant l'efficacité transfusionnelle chez le patient alloimmunisé. Les concentrés de plaquettes peuvent être déleucocytés par filtration (pour réduire les risques d'alloimmunisation et de transmission virale), CMV-négatifs, irradiés (pour prévenir la GVHD posttransfusionnelle), HLA-compatible (à réserver en cas de problèmes liés à l'alloimmunisation) ou déplasmatisés (en cas de très rare allergie au plasma ou de déficit en IgA). On transfuse habituellement 1 unité par dix kilos de poids (par 5 kg en cas d'hémorragie grave) en respectant l'identité ABO. Les plaquettes prélevées doivent être infusées endéans les 48 heures. Les causes principales de faible rendement transfusionnel plaquettaire sont la fièvre, la CIVD, la splénomégalie, l'alloimmunisation, certains médicaments (amphotéricine, vancomycine) et les complications des greffes de moelle (VOD, CMV).

Les indications des transfusions de plaquettes sont d'une part l'hémorragie sur thrombopénie et d'autre part la prévention des hémorragies sévères (< 10.000 à 20.000 plaquettes/ mm^3 selon les services et le type de patients), cette dernière attitude est sujette à controverse (3). En cas de chirurgie ou de manœuvres invasives comme la ponction lombaire ou le placement de cathéters vasculaires, on considère qu'il faut maintenir un taux de plaquettes $> 50.000/\text{mm}^3$. L'ASCO recommande en 2018 des seuils de $10.000/\text{mm}^3$ et $40.000/\text{mm}^3$ respectivement (4). En cas d'hémorragie, on peut associer de l'acide transexamique aux transfusions. Les principales complications des transfusions plaquettaires sont l'alloimmunisation anti-HLA (frissons, fièvre) ou antiérythrocytaire (ABO, Rhésus), la GVHD, les accidents hémolytiques érythrocytaires et la transmission de maladies infectieuses.

Recommandations

En l'absence de données spécifiques aux patients cancéreux en réanimation, il est nécessaire de suivre les recommandations des autres sociétés savantes.

Une stratégie transfusionnelle prophylactique basée sur un seuil transfusionnel plaquettaire de 10×10^9 à $20 \times 10^9/\text{L}$ devrait probablement être proposée aux patients cancéreux présentant une thrombocytopénie centrale en réanimation (Grade B, C forte recommandation)

En cas d'hémorragie sévère (grades 3 et 4 de l'OMS), la numération plaquettaire doit probablement être maintenue à un niveau $> 50 \times 10^9/\text{L}$ (Avis d'expert, recommandation forte)

Une étude publiée en mai 2023 (5) a testé l'hypothèse que l'omission d'une transfusion prophylactique de plaquettes avant la mise en place d'un CVC chez les patients ayant une numération plaquettaire de 10.000 à $50.000 / \text{mm}^3$ n'augmenterait pas le risque de saignement lié au cathéter. Les patients ont été randomisés (design de non infériorité) selon un rapport 1: 1 pour recevoir soit une unité de concentré plaquettaire, soit aucune transfusion de plaquettes avant le placement du CVC. Ont été inclus 373 épisodes de placement de CVC impliquant 338 patients dans l'analyse primaire per protocole. Des saignements liés au cathéter de grade 2 à 4 sont survenus chez 9 des 188 patients (4,8 %) dans le groupe transfusion et chez 22 des 185 patients (11,9 %) dans le groupe sans transfusion (risque relatif, 2,45 ; intervalle de confiance à 90 % (IC), 1,27 à 4,70). Des saignements de grade 3 ou 4 liés au cathéter sont survenus chez 4 des 188 patients (2,1 %) du groupe transfusion et chez 9 des 185 patients (4,9 %) du groupe sans transfusion (risque relatif, 2,43 ; IC à 95 %, 0,75 à 7,93). Au total, 15 événements indésirables ont été observés ; parmi ces événements, 13 (tous des saignements de grade 3 liés au cathéter [4 dans le groupe transfusion et 9 dans le groupe sans transfusion]) ont été classés comme graves. Les auteurs ont conclu que

chez les patients atteints de thrombocytopenie sévère, la suspension de la transfusion plaquettaire prophylactique avant le placement du CVC si le nombre de plaquettes se situait entre 10.000 et 50.000 / mm³ ne respecte pas la marge prédéfinie de non-infériorité et entraîne davantage de saignements liés au CVC que la transfusion plaquettaire prophylactique.

3. Transfusion de globules rouges

La littérature concernant les transfusions de globules rouges en réanimation est assez solide (études randomisées, méta-analyses, recommandations) mais ne s'adresse pas spécifiquement à la population cancéreuse (sous-groupes). Le principal problème abordé est le seuil d'hémoglobine pour commencer la transfusion.

Dans la littérature, un seuil dit restrictif (généralement 7 g/dL) est comparé à un seuil plus libéral (9–10 g/dL). La majorité des études ne retrouve pas d'effet délétère du seuil « restrictif ». Trois études ont plus spécifiquement ciblé la population oncologique, mais les résultats sont discordants.

Commentaires

Une anémie majeure, qui se définit par un taux d'hémoglobine < 7g/dl, peut être la conséquence d'une aplasie médullaire. Il faudra apprécier la tolérance du patient qui sera d'autant moins bonne que l'anémie est aiguë : insuffisance cardiaque, dyspnée, œdème pulmonaire hémodynamique; ischémie, angor, infarctus myocardique; confusion, accident vasculaire cérébral; état de choc; aggravation d'une artérite. Il faudra rechercher d'autres causes que l'aplasie médullaire, qu'elles soient centrales (carences en fer, acide folique et vitamine B12; envahissement médullaire; inflammation; hypothyroïdie) ou périphériques (hémorragie, hémolyse, hypersplénisme). Des analyses sanguines et un myélogramme seront éventuellement nécessaires.

Le traitement (6) reposera sur la correction de la cause de l'anémie et la transfusion de globules rouges concentrés à réaliser sous monitoring en cas d'intolérance. En l'absence de signes de mauvaise tolérance, le seuil sera dans les situations suivantes : 10 g/dl : syndrome coronarien aigu ; 9 g/dl : cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaques stables (controversé (7)) ; 8 g/dl : patient âgé ; période post-opératoire de chirurgie cardiaque et/ou vasculaire ; prise en charge initiale du sepsis sévère (controversé) ; 7 g/dl : tous les autres cas, y compris dans des greffes de cellules souches hématopoïétiques (8).

L'objectif de la transfusion visera à ramener l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Elle devra se prescrire en isogroupe ABO et Rh. Une unité sera perfusée en 1 à 2 h (très lentement en cas d'insuffisance cardiaque où une unité sera donnée toutes les 12 à 24 h sous oxygénothérapie et éventuellement avec l'aide d'un diurétique). Le sang ne pourra jamais couler dans la même ligne que le glucosé 5%. Les principaux accidents aigus des transfusions de globules rouges sont l'œdème pulmonaire hémodynamique par surcharge, l'accident hémolytique par incompatibilité ABO, l'alloimmunisation anti-HLA, le choc septique par contamination et l'œdème pulmonaire lésionnel par réaction aux leucoagglutinines (TRALI). La prévention reposera, notamment en cas de chimiothérapie par dérivés du platine, sur l'administration d'érythropoïétine. La prudence s'impose cependant car la mortalité semble accrue par ce traitement hormonal.

Recommandations

La littérature ne ciblant pas exclusivement la population cancéreuse admise en réanimation, les recommandations des sociétés savantes concernant la population générale en réanimation doivent être suivies.

Il est probablement nécessaire de suivre une stratégie restrictive de transfusion érythrocytaire pour maintenir un taux d'hémoglobine > 7 g/dL chez les patients cancéreux avec anémie euvoémique admis en réanimation. Cela inclut les patients traités pour un choc septique (Grade B, forte recommandation)

Le seuil transfusionnel d'hémoglobine peut être augmenté entre 8 et 10 g/dL chez les patients ayant des pathologies cardiovasculaires ischémiques sous-jacentes (Avis d'expert, recommandation forte)

Références

1. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 avr 2016;4:CD005339.
2. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood.* 29 oct 2015;126(18):2153-61.
3. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 9 mai 2013 [cité 28 févr 2017];368(19):1771-80. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1212772>
4. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 janv 2018 [cité 16 févr 2018];36(3):283-99. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.1734>
5. Van Baarle FLF, Van De Weerd EK, Van Der Velden WJFM, Ruitkamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, et al. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 25 mai 2023 [cité 26 mai 2023];388(21):1956-65. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214322>
6. Apro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 oct 2018 [cité 15 févr 2019];29(Supplement_4):iv96-110. Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv96/4866368
7. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care*: Critical Care Medicine. déc 2009;37(12):3124-57.
8. Tay J, Allan DS, Chatelain E, Coyle D, Elemetry M, Fulford A, et al. Liberal Versus Restrictive Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized, Open Label, Phase III, Noninferiority Trial. *JCO* [Internet]. 1 mai 2020 [cité

6 févr 2021];38(13):1463-73. Disponible sur:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01836>