

La transfusion a-t-elle sa place dans la prise en charge du patient anémique présentant un infarctus du myocarde ?

Arthur Darmon, Gregory Ducrocq

FACT, French Alliance for Cardiovascular Trials, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Département hospitalo-universitaire FIRE, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
<gregory.ducrocq@aphp.fr>

Résumé. L'anémie est une condition fréquemment retrouvée chez les patients admis pour un infarctus du myocarde (IDM), en particulier chez les personnes âgées. S'il apparaît bien établi que le taux d'hémoglobine est un prédicteur indépendant d'événements cardiovasculaires chez ces patients, l'intérêt de la transfusion de culots globulaires dans ce contexte n'est pas encore tranché. Certains mécanismes pourraient expliquer que la transfusion soit délétère, en particulier par une augmentation de la thrombogénicité, de la réponse inflammatoire, de l'activation plaquettaire et de la dysfonction endothéliale. Seuls deux essais de petite taille ont évalué une stratégie de transfusion « restrictive » ou « libérale » chez des patients admis pour IDM et leurs résultats se sont révélés contradictoires. De même, les données observationnelles sont également discordantes, probablement en rapport avec de nombreux facteurs confondants. Deux larges essais randomisés sont en cours : l'essai REALITY (étude française pilotée par le groupe académique FACT) et l'essai MINT (étude nord-américaine). Les résultats de ces essais permettront d'établir l'intérêt de la transfusion chez les patients anémiques admis pour un IDM et ainsi d'adapter notre pratique clinique dans ce groupe de patients à haut risque.

Mots clés : transfusion, infarctus du myocarde, anémie

Abstract

Is there a place for transfusion in patients with anaemia presenting with acute myocardial infarction?

Anaemia is a frequent condition in patients presenting with acute myocardial infarction (MI), in particular among elderly patients. If the haemoglobin level appears as an independent predictor of adverse cardiac events, the impact of transfusion in this context remains however unclear. Several reasons could explain that transfusion could be pejorative in patients with MI: increase in thrombogenicity, inflammatory response, platelet activation and endothelial dysfunction. Only two small randomized trials have compared a "restrictive" vs a "liberal" transfusion strategy, yielding contradictory results. Observational data are also discordant, probably due to multiple confounding factors. Two randomized controlled trial are currently assessing this critical issue: the REALITY trial (a French trial conducted by the FACT academic group) and the MINT trial (a North American trial). Results of these two trials will allow to establish the interest of transfusion in anaemic patients presenting with MI and therefore to improve management of this high risk subset of patients.

Key words: transfusion, myocardial infarction, anaemia

Tirés à part :
G. Ducrocq

L'anémie est une comorbidité retrouvée chez environ 20 à 30 % des patients admis pour un infarctus du myocarde (IDM) [1, 2], et jusqu'à 43 % chez les personnes âgées [3]. Par ailleurs, le taux d'hémoglobine (Hb) semble être un prédicteur indépendant d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant un IDM, avec un surrisque d'événements de 21 % pour une diminution de 1 g/dl à partir de 14 g/dl d'Hb [4]. Toutefois, le bénéfice de la transfusion de culots globulaires dans ce contexte est incertain. Plusieurs mécanismes physiopathologiques délétères ont été décrits chez les patients transfusés et les données cliniques disponibles, principalement issues de registres, apparaissent contradictoires.

Transfusion de culots globulaires chez les patients présentant un IDM : données physiopathologiques

Transfuser des culots globulaires en contexte d'IDM peut sembler rationnel pour plusieurs raisons. Premièrement, la cause de l'IDM est un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène du myocarde, et la présence d'une anémie accentue ce déséquilibre en diminuant la capacité de transport en oxygène par l'Hb. Deuxièmement, l'anémie induit une augmentation du débit cardiaque tout en augmentant la consommation du myocarde, par une tachycardie réflexe, réduisant de fait la durée de la diastole et de la perfusion coronaire. Enfin, l'anémie est associée à une augmentation de la thrombogénicité, dans un contexte déjà pro-thrombotique [5]. Ainsi, en théorie, la transfusion de culots globulaires, en augmentant le contenu en Hb, devrait rompre ce cercle vicieux et contribuer à l'amélioration du pronostic de ces patients.

Toutefois, il a été décrit des mécanismes qui pourraient rendre la transfusion inefficace, voire délétère dans ce contexte. Les culots globulaires transfusés ont une forte affinité pour l'oxygène et une faible concentration en 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) [6]. Il en résulte que la capacité de délivrance en oxygène aux tissus – et en particulier au myocarde infarci – ne serait pas augmentée chez les patients transfusés [7]. D'autres données suggèrent que la transfusion pourrait avoir un effet délétère dans le contexte de l'IDM. L'augmentation du volume sanguin et de la post-charge induite par la transfusion accroît de fait la demande en oxygène, et peut diminuer l'apport en oxygène en favorisant l'œdème pulmonaire [6, 8]. Par ailleurs, les culots globulaires, étant rapidement déplétés en monoxyde d'azote durant leur stockage [9], peuvent induire une dysfonction endothéliale délétère dans un contexte d'IDM. Enfin, la transfusion pourrait induire une augmentation de

la réactivité plaquettaire et de la réponse inflammatoire conduisant à un surrisque d'événements prothrombotique [10, 11].

Données cliniques randomisées

Les données cliniques disponibles provenant d'essais randomisés sur la transfusion dans le contexte de l'IDM sont limitées à seulement deux petites études pilotes, de petits effectifs et dont les résultats sont contradictoires [12, 13]. La première [12] (étude CRIT – *Conservative versus Liberal Red Cell Transfusion in Acute Myocardial Infarction*), qui a randomisé 45 patients entre une stratégie de transfusion « libérale » (déclenchée pour un hémocrite ≤ 30 %) et une stratégie conservatrice (déclenchée pour un hémocrite ≤ 24 %), a retrouvé un excès d'événements (décès, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque) dans le bras libéral (38 % vs 13 % ; $p = 0,046$) essentiellement dû à un surrisque d'insuffisance cardiaque, sans différence sur la survenue d'un décès ou d'un infarctus. Au contraire, la deuxième, incluant 110 patients, a retrouvé moins d'événements (décès, IDM, revascularisation) dans le bras libéral (10,9 % vs 25,5 % ; $p = 0,054$) [13]. Du fait de leurs petits effectifs, ces études n'ont toutefois pas la puissance statistique leur permettant d'apporter une réponse définitive.

Données cliniques tirées des registres observationnels

Pour obtenir des données sur un plus grand nombre de patients, il faut donc se tourner vers les grands registres observationnels ou les méta-analyses. Les conclusions de ces travaux ont également apporté des résultats contradictoires. Deux méta-analyses portant sur plus de 200 000 patients avec un IDM ont rapporté un risque deux fois plus élevé de mortalité et d'IDM chez les patients ayant reçu une transfusion [1, 14]. À l'inverse, une étude observationnelle rétrospective américaine chez des patients de plus de 65 ans présentant un IDM a rapporté une réduction de mortalité à 30 jours seulement chez les patients avec un hémocrite < 33 % avant la transfusion (odds ratio [OR] ajusté 0,69 ; IC 95 % : 0,53-0,89), sans aucun effet chez les patients non anémiés [3]. Enfin, une analyse rétrospective plus récente, regroupant 34 937 patients admis pour IDM, a montré que les patients qui avaient bénéficié d'une transfusion au cours de l'hospitalisation avaient une surmortalité hospitalière, principalement liée au fait qu'ils avaient un profil de risque défavorable. Toutefois, en comparant les patients qui

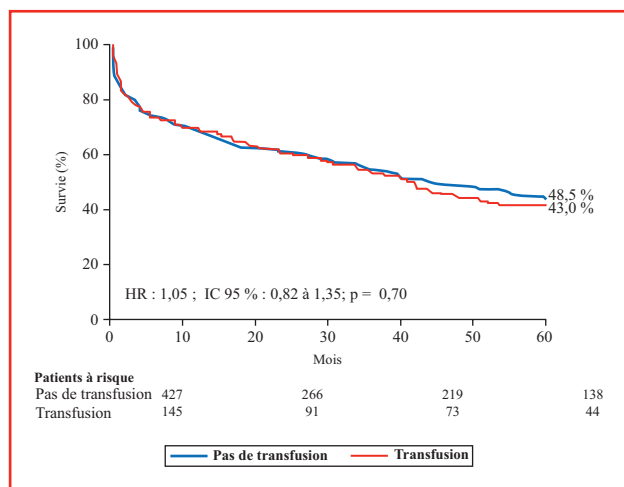


Figure 1. Courbes de survie à cinq ans des patients du registre FAST-MI 2005 matchés, selon qu'ils aient reçu ou non une transfusion (d'après [17]).

pouvaient être matchés sur un score de propensité, la mortalité était en fait inférieure chez les patients transfusés [15], suggérant que cette relation entre mortalité et transfusion était majoritairement due à de nombreux biais de sélection. Enfin, une des limites principales des études observationnelles sur l'effet de la transfusion dans l'IDM est la présence de facteurs confondants. En effet, l'anémie et les saignements motivant une transfusion sont eux-mêmes associés à une augmentation de la mortalité [4, 16].

Analyse de l'impact des transfusions sur la mortalité chez les patients présentant un IDM en prenant en compte l'anémie et les saignements

Pour analyser de façon optimale l'impact des transfusions sur la mortalité chez les patients présentant un IDM, nous avons étudié le registre FAST MI 2005, comprenant 3 515 patients admis pour un IDM en France, en prenant en compte la présence d'une anémie à l'admission, la survenue de saignements majeurs ou mineurs selon la classification TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) et les transfusions pendant l'hospitalisation [17].

En analyse multivariée, les saignements (hazard ratio [HR] : 1,4 ; IC 95 % : 1,1-1,8) et l'anémie (HR : 1,4 ; IC 95 % : 1,2-1,6) étaient des facteurs prédicteurs indépendants de mortalité à cinq ans alors que les transfusions ne l'étaient pas (HR : 1,1 ; IC 95 % : 0,8-1,5). En utilisant un score de propensité pour comparer deux cohortes de patients selon qu'ils aient reçu ou non une transfusion, il n'y avait à nouveau pas de différence de mortalité à cinq ans entre

ces deux cohortes (HR : 1,1 ; IC 95 % : 0,8-1,4 ; $p = 0,70$) (figure 1).

Le résultat principal de cette analyse est donc que la transfusion, en tant que telle, ne semble pas impacter le pronostic des patients à long terme après un IDM. En revanche, les raisons motivant une transfusion, à savoir l'anémie et les saignements, sont eux associés à un surrisque significatif de mortalité.

Toutefois, cette analyse présente les limites habituelles liées aux registres observationnels et ne permet donc pas de conclure définitivement sur l'effet de la transfusion chez ces patients.

Études randomisées dans d'autres situations cliniques

Des études randomisées sur la transfusion ont été réalisées dans d'autres situations que l'IDM. Dans une petite étude réalisée dans un contexte de réanimation, il a été montré qu'une stratégie libérale n'était pas supérieure à une stratégie restrictive sur un critère de mortalité (18,7 % vs 23,3 % ; $p = 0,11$) [18]. Toutefois, le seul sous-groupe où la stratégie restrictive était associée à une surmortalité (numériquement mais toutefois pas statistiquement) était le sous-groupe des patients avec une cardiopathie ischémique (26 % vs 21 % ; $p = 0,38$), ce qui suggère que les conclusions des études dans d'autres situations cliniques pourraient ne pas s'appliquer aux patients présentant une cardiopathie ischémique.

Dans le contexte du choc septique, une étude randomisée de plus de 1 000 patients n'a pas retrouvé de différence de mortalité entre une stratégie libérale et une stratégie restrictive (risque relatif [RR] : 0,94 ; IC 95 % : 0,78-1,09 ; $p = 0,44$) [19].

Dans le contexte de l'hémorragie digestive haute, une large étude randomisée a permis de démontrer qu'une stratégie restrictive était associée à une meilleure survie à six semaines (95 % vs 91 % ; $p = 0,02$). Toutefois, les patients avec une cardiopathie ischémique étaient exclus de cette étude [20].

Enfin, en chirurgie cardiaque, une première étude randomisée portant sur 2 007 patients [21] a rapporté un plus grand nombre de décès dans le bras restrictif par rapport au bras libéral (4,2 % vs 2,6 % ; HR : 1,64 ; IC 95 % : 1,00-2,67 ; $p = 0,045$). Il n'y avait pas de différence en matière d'infection ou d'événements ischémiques postopératoires, ni en matière de coût entre les deux stratégies. Un second essai randomisé portant sur 5 243 patients à risque opératoire modéré à élevé (Euroscore I > 6) a montré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive était non inférieure

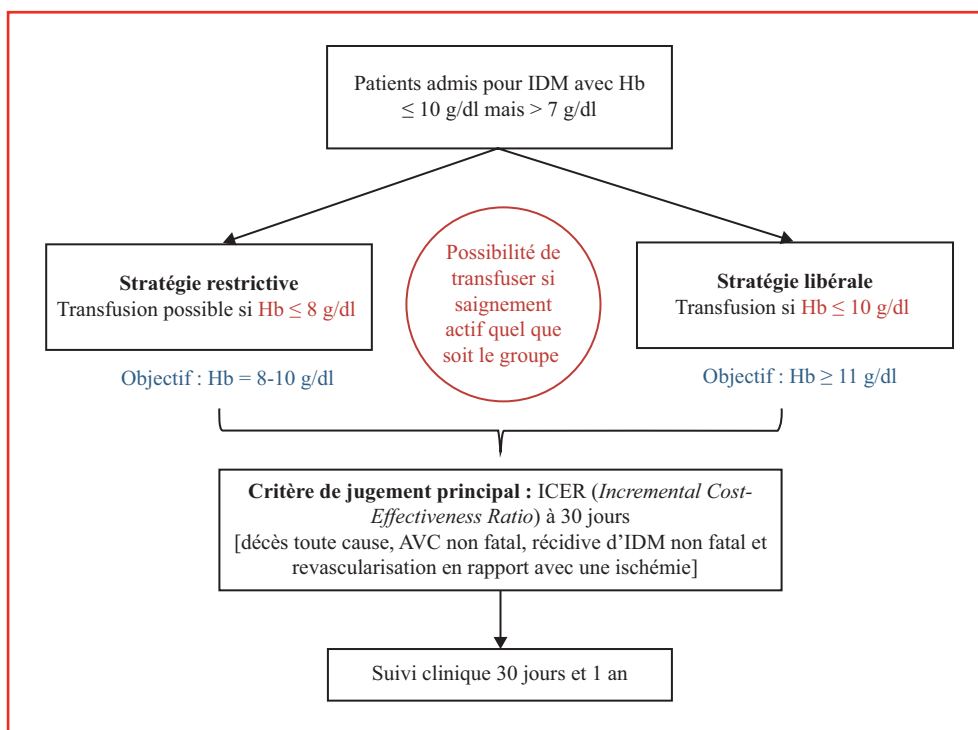


Figure 2. Design de l'étude REALITY.

à une stratégie de transfusion libérale aussi bien sur les événements hospitaliers [22] (décès toute cause, IDM, accident vasculaire cérébral [AVC], ou mise en dialyse) qu'à six mois [23] (17,4 % vs 17,1 % ; $p = 0,006$ pour la non-infériorité) et sans différence sur la mortalité entre les deux groupes (6,2 vs 6,4 % ; OR : 0,95 ; IC 95 % : 0,75-1,21). Ces études randomisées sont donc globalement discordantes en fonction du contexte clinique et tendent à suggérer que chez les patients « cardiologiques » la transfusion pourrait avoir un impact différent de celui chez la population générale. Ceci est conforté par une récente méta-analyse [24] qui a intégré l'ensemble des études randomisées comparant une stratégie transfusionnelle restrictive à une stratégie libérale (37 études incluant 19 049 patients). De façon remarquable, la mortalité à 30 jours est identique entre les deux stratégies (RR = 1,00 ; IC 95 % : 0,86-1,16). Toutefois, l'analyse du sous-groupe des patients présentant un IDM montre une tendance en faveur d'une stratégie libérale (RR : 3,88 ; IC 95 % : 0,83-18,13). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car ce sous-groupe ne représente qu'un très faible effectif (154 patients), issu de seulement deux petites études décrites plus haut, avec des intervalles de confiance très larges. Il y a donc clairement un besoin de données plus robustes concernant les patients admis pour un IDM.

Études randomisées en cours chez les patients présentant un IDM

Seule une large étude randomisée portant spécifiquement sur une population de patients présentant un IDM pourra donc permettre de répondre à la question de l'impact des transfusions dans cette population. À ce jour, deux études randomisées sont en cours : une étude européenne (étude REALITY, *figure 2*) et une étude nord-américaine (étude MINT, *figure 3*).

L'étude REALITY (*Restrictive and Liberal Transfusion Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction* ; NCT02648113) est une étude randomisée incluant 630 patients. Elle est soutenue par le Programme de recherche médico-économique (PRME) et est pilotée par un groupe académique français : la FACT (*French Alliance for Cardiovascular Trials*). Les participants peuvent être inclus s'ils ont présenté un IDM aigu (avec ou sans sus-décalage du segment ST) et une anémie (avec une Hb ≤ 10 g/dl mais > 7 g/dl). Les patients présentant un infarctus post-pontage ou post-angioplastie, ceux présentant un choc cardiogénique ainsi que ceux ayant été transfusés dans les 30 jours précédents sont exclus. La randomisation se fait entre un bras « restrictif » où la transfusion n'est réalisée que si l'Hb est ≤ 8 g/dl, et avec une cible entre 8 et

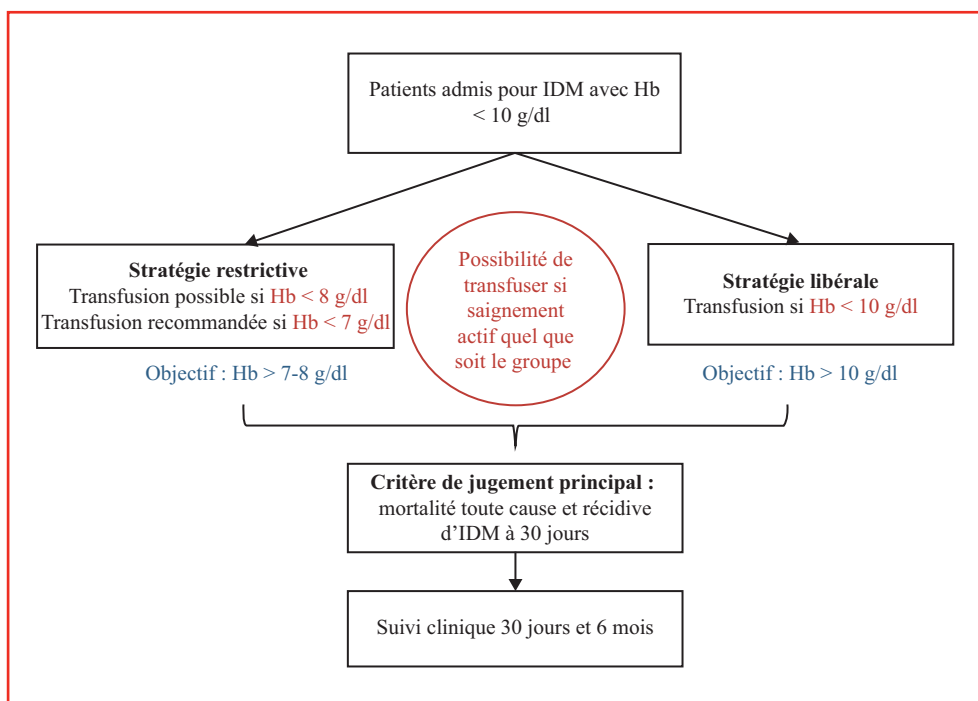


Figure 3. Design de l'étude MINT.

10 g/dl, et un bras « libéral » où la transfusion est réalisée dès que l'Hb \leq 10 g/dl avec une cible \geq 11 g/dl. L'hypothèse de cette étude est que dans le contexte de l'IDM aigu, une stratégie de transfusion restrictive est au moins non inférieure à une stratégie de transfusion libérale et moins coûteuse. Le critère principal est donc médico-économique : ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) à 30 jours en utilisant comme critère d'efficacité le critère composite décès toute cause, AVC non fatal, récurrence d'IDM non fatal et revascularisation en rapport avec une ischémie.

L'étude MINT (*Myocardial Ischemia and Transfusion*) est une étude nord-américaine qui inclura 3 500 patients. Les patients sont éligibles s'ils présentent un IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST. L'Hb doit être $<$ 10 g/dl sans borne inférieure. Le principal critère d'exclusion concerne les patients qui doivent avoir une chirurgie cardiaque durant l'hospitalisation. La stratégie libérale consiste en une transfusion dès que l'Hb est $<$ 10 g/dl (avec transfusions itératives dès que l'Hb passe sous ce seuil). Dans le bras restrictif, une transfusion est autorisée si l'Hb est $<$ 8 g/dl et fortement recommandée si l'Hb est $<$ 7 g/dl. Le critère de jugement principal est un critère composite à 30 jours associant mortalité toute cause et récurrence d'infarctus non fatal.

Les résultats de ces deux essais permettront de trancher sur l'intérêt, la sécurité et le coût de la transfusion chez les patients admis pour IDM.

Conclusion

Les patients admis pour un IDM et présentant de façon concomitante une anémie sont à risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité. La transfusion chez ces patients devrait théoriquement permettre d'améliorer leur pronostic. Toutefois, cette thérapeutique pourrait être délétère dans ce contexte par différents mécanismes induisant un défaut de délivrance en oxygène au myocarde, une surcharge volémique, une dysfonction endothéliale et une hyperréactivité plaquettaire. Les données cliniques disponibles à ce jour dans ce contexte sont principalement observationnelles et contradictoires. Seule une large étude randomisée pourra répondre à cette question importante. Les essais REALITY et MINT, dont les inclusions sont en cours, ont été conçus dans cet esprit et devraient apporter prochainement des réponses à cette question. ■

Liens d'intérêts : Arthur Darmon rapporte des frais de voyage de AlviMedica. Gregory Ducrocq déclare des frais de consultation et/ou d'orateur : AstraZeneca, Bayer, BMS,

Janssen, Sanofi, Terumo, CEC, Sanofi, DSMB, Abbot, MicroPort ; et des frais de voyage : AstraZeneca et Biotronik.

Références

1. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2013 ; 165 : 143-53 e5.
2. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, *et al.* Relationship between anemia and mortality outcomes in a national acute coronary syndrome cohort : insights from the UK myocardial ischemia national audit project registry. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5(11) : e003348.
3. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1230-6.
4. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, *et al.* Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005 ; 111 : 2042-9.
5. Farhan S, Baber U, Mehran R. Anemia and acute coronary syndrome: time for intervention studies. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5(11) : e004908.
6. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 393-402.
7. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2194-200.
8. Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet* 2013 ; 381 : 1791-2.
9. Rao SV, Califf RM. Is old blood bad blood? *Am Heart J* 2010 ; 159 : 710-2.
10. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, *et al.* Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 1289-96.
11. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999 ; 116 : 1233-9.
12. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, *et al.* Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011 ; 108 : 1108-11.
13. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, *et al.* Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart J* 2013 ; 165 : 964-971 e1.
14. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 2013 ; 173 : 132-9.
15. Salisbury AC, Reid KJ, Marso SP, *et al.* Blood transfusion during acute myocardial infarction: association with mortality and variability across hospitals. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 811-9.
16. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, *et al.* Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart J* 2003 ; 24 : 1815-23.
17. Ducrocq G, Puymirat E, Steg PG, *et al.* Blood transfusion, bleeding, anemia and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. *Am Heart J* 2015 ; 170 : 726-734 e2.
18. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 409-17.
19. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1381-91.
20. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, *et al.* Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 11-21.
21. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al.* Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 997-1008.
22. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al.* Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2133-44.
23. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al.* Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1224-33.
24. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, *et al.* Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: an updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018 ; 200 : 96-101.