

Quels seuils de la transfusion périopératoire de globules rouges ?

S. Ausset^{1,*}, S. Tanaka², A. Lienhart³

¹Département d'Anesthésie Réanimation & centre de traitement des brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, 92140 Clamart.

²Réanimation polyvalente, Centre hospitalier Victor Dupouy, 95100 Argenteuil

³Hôpital Saint-Antoine et Université Paris 6. Paris

Correspondant : Professeur Sylvain AUSSET

Pôle urgence. Hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri Barbusse, BP 406, 92141 Clamart cedex

Phone: 33 1 41 46 67 70

Fax : 33 1 41 46 64 60

E-mail : sylvain.ausset@gmail.com

Points essentiels

- La notion de seuil transfusionnel est la détermination d'une concentration en hémoglobine en deçà de laquelle une anémie est responsable de manifestations morbides que sa correction peut éviter ou corriger.
- Cette notion est devenue cruciale en thérapeutique transfusionnelle il y a plus de vingt ans avec le « drame du sang contaminé ».
- En 2015, ces risques sont considérablement en recul, tandis que le retard transfusionnel semble être à l'origine de nombreux décès.
- La littérature médicale s'accorde à identifier deux seuils: un haut (10 g/dl) au-delà duquel aucune étude n'a jamais mis en évidence de bénéfice à la correction des anémies et un bas (7 g/dl) en deçà duquel les études de cohorte relèvent invariablement une surmortalité et une surmorbidity.
- Le seuil de 7 g/dl reste recommandé chez les patients « standards », c'est-à-dire ASA 1 et 2 bénéficiant d'une chirurgie n'exposant pas à des pertes sanguines supérieures à 500 ml.
- Le seuil de 10 g/dl est recommandé chez les patients victimes de syndrome coronarien aigu ou bien ne pouvant pas augmenter leur débit cardiaque (insuffisants cardiaques et patients bêta bloqués).
- L'existence de facteurs de risque de coronaropathie ne justifie pas à elle seule d'utiliser un seuil haut (concentration en hémoglobine de 10 g/dl).
- Un seuil de 10 g/dl est également recommandé en cas de signes cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie : hypotension, tachycardie, insuffisance coronaire ; sans oublier qu'une ischémie myocardique postopératoire est le plus souvent asymptomatique en l'absence d'une politique de dépistage.
- Un seuil de 10 g/dl semble indiqué chez les patients porteurs de comorbidité en postopératoire de chirurgie entraînant des pertes sanguines supérieures à 500 ml.
- La transfusion en urgence nécessite une chaîne logistique simple et rigoureuse permettant de délivrer sans délai des concentrés de globules rouges de groupe O et de réaliser un groupage sanguin dans un délai de l'ordre de la demi-heure.

1 Le contexte

La notion de seuil transfusionnel est devenue cruciale en thérapeutique transfusionnelle il y a plus de vingt ans avec le « drame du sang contaminé ». Ainsi, les premières recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) [1] puis en 1997 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes) et l'Agence française du sang (AFS) [2] avaient pour but de limiter les indications transfusionnelles au strict nécessaire en raison du risque de contamination virale. Ce risque avait été considérablement réduit en 2002, mais la survenue de la crise sanitaire de la « vache folle » accompagnée de quelques cas de transmission du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob incitait à la même prudence [3]

En 2015, ces risques sont considérablement en recul, tandis que l'enquête menée par la Sfar et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Insem) nous a indiqué que le retard transfusionnel était à l'origine de beaucoup plus de décès que la transfusion [4,5].

Ce contexte changeant a été accompagné d'abord par une réduction drastique du recours à la transfusion avec une diminution de 3 à 2 millions d'unités de globules rouges transfusées entre 1989 et 1999, puis par une stabilisation et enfin par une remontée à partir de 2006 pour atteindre 2,5 millions d'unités en 2012 [6]. Trois éléments concourent sans doute à cette évolution, sans qu'il soit possible d'apprécier leurs importances relatives : un regain de confiance dans le produit, une prise en compte des risques liés au retard transfusionnel et le vieillissement de la population. Ce sont principalement ces trois éléments qui ont conduit la haute autorité de santé (HAS) et l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) à réviser les recommandations fin 2014 [7].

2 La notion de seuil transfusionnel

La notion de seuil transfusionnel est la notion d'une concentration en hémoglobine en deçà de laquelle une anémie est responsable de manifestations morbides que sa correction peut éviter ou corriger. La finalité de la transfusion de globules rouges étant d'augmenter le transport d'oxygène aux tissus (TaO_2) afin de satisfaire la

consommation d'oxygène (VO_2), les premières approches du seuil transfusionnel ont été physiopathologiques. En partant de l'équation de transport de l'oxygène (figure 1), il apparaît que celui-ci dépend principalement de deux variables : la concentration en hémoglobine et le débit cardiaque [8].

$$T_aO_2 = Q \times CaO_2 \approx Q \times SaO_2 \times Hb \times 1,39$$

Figure 1: Équation de transport de l'oxygène (T_aO_2). Q =débit cardiaque (ml/min); CaO_2 =contenu artériel en oxygène; SaO_2 =saturation artérielle en oxygène (%); Hb = concentration en hémoglobine (g/dl)

Cette approche permet de définir un seuil de sécurité du transport artériel de l'oxygène aux tissus (T_aO_2 crit) de 10 ml/kg/min. Par ailleurs, elle permet de comprendre que ce seuil dépend de la capacité d'adaptation du débit cardiaque et que d'une part le maintien de la volémie en situation d'hémorragie est la première urgence et que d'autre part la T_aO_2 crit augmente chez les patients insuffisants cardiaques. Enfin, elle augmente lorsque la PaO_2 augmente (fièvre, agitation...).

Les seuils de concentration en hémoglobine identifiés par cette approche sont schématiquement de 7 g/dl pour les patients ASA 1-2 et 10 g/dl chez les patients insuffisants cardiaques.

Le résultat de cette approche physiopathologique rejoint plusieurs travaux anciens portant sur des études de cohorte de patients n'ayant pas accès à la transfusion pour des raisons logistiques ou la refusant pour des raisons religieuses. Ces études montrent clairement que l'anémie aiguë finit toujours par entraîner la mort des patients pour des concentrations en hémoglobine très faibles et que le surrisque de mortalité croît avec le degré d'anémie et apparaît à partir d'un seuil compris entre 10 et 7 g/dl selon les circonstances cliniques et le terrain [9–12].

Cette première approche fait apparaître la notion de deux seuils de concentration en hémoglobine : un haut (10 g/dl) au-delà duquel aucune étude n'a jamais mis en évidence de bénéfice à la correction de l'anémie et un bas (7 g/dl) en deçà duquel les études de cohorte relèvent invariablement une surmortalité et une surmorbidity. Dès lors, toutes les démarches scientifiques entreprises ultérieurement pour identifier un seuil transfusionnel ont peu ou prou comparé ces deux valeurs dans différentes circonstances cliniques. En effet, le résultat des « études historiques » d'une part interdit tout essai randomisé incluant un groupe ne recevant délibérément aucune transfusion et d'autre part conduit à voir quasiment disparaître des études de cohorte

les patients transfusés pour des concentrations en hémoglobine en dehors de ces seuils.

3 Les données actuelles

Trois types de données ont été prises en compte par la mise à jour des recommandations de la HAS pour répondre à la question des seuils transfusionnels : les données des études de cohorte, les données des études randomisées contrôlées et l'analyse de la mortalité périopératoire et de sa relation avec l'anémie et/ou la transfusion.

3.1 Les données des études de cohorte

Ces études posent toutes le problème de la distinction entre l'anémie et transfusion dans la genèse des complications observées. Ce qui signifie que les patients les plus exposés à une évolution défavorable sont ceux qui ont présenté une anémie, et que ces patients ont dans leur grande majorité été transfusés. Ce biais est encore très présent dans la littérature [13,14], et seules les études utilisant une méthodologie adaptée à le prendre en compte ont été retenues pour les recommandations actuelles. Huit études de cohorte réalisées dans un contexte pertinent pour l'anesthésie et incluant chacune entre 2 417 et 300 000 patients ont été analysées [15–23].

Toutes ont identifié un lien entre anémie et mortalité à l'exception d'une étude de chirurgie cardiaque [17] montrant en analyse multivariée une plus forte mortalité et plus de dysfonction ventriculaire chez les patients présentant en postopératoire un Ht > 34%.

Quatre de ces huit études montrent une meilleure survie des patients anémiques (seuil de 7-8 g d'Hb/dl) lorsqu'ils sont transfusés notamment en présence d'un saignement important [24], d'un syndrome coronarien aigu [19] ou d'un sepsis grave [18]. Deux études n'analysent pas l'impact de la transfusion sur la mortalité [17,20] et deux ne retrouvent pas de différence de mortalité pour des seuils compris entre 8 et 10 g d'Hb/dl [9,20].

3.1.1 Seuil transfusionnel et risque d'ischémie myocardique

D'autres études de cohorte portaient sur la survenue ou non de complications cardiaques et/ou de décès postopératoires en incluant dans leur analyse outre le degré d'anémie, des éléments comme le score de Lee ou le traitement par bêta-bloquant qui était associé à une surmortalité en deçà d'une concentration en hémoglobine à 10 g/dl

d'Hb dans trois études de cohorte comprenant entre 1801 et 5158 patients opérés de chirurgie non cardiaque [22,23,25].

3.2 Les données des études randomisées contrôlées

Au moment de la rédaction des recommandations 2014, une revue Cochrane publiée en 2012 était disponible [26]. Elle incluait 18 études (6264 patients) comparant une stratégie transfusionnelle « restrictive » à une stratégie « libérale ». Les définitions respectives de ces stratégies variaient considérablement d'un essai à l'autre avec un seuil pour la stratégie « restrictive » compris entre 7 et 9 g d'Hb/dl (et même 10 g d'Hb/dl pour un essai) et un seuil pour la stratégie « libérale » variant entre 9 et plus de 13 g d'Hb/dl. Deux essais définissaient la stratégie « libérale » comme la transfusion systématique de deux concentrés de globules rouges (CGR) et un autre comme le maintien « d'un volume globulaire normal ».

L'épargne transfusionnelle paraissait réelle dans la revue Cochrane avec une proportion de patients transfusés diminuée de 39% (17 études) par l'application d'une stratégie « restrictive » et une économie moyenne de 1,2 CGR par patient.

3.2.1 Effet du seuil transfusionnel sur la mortalité

La première information majeure de la méta-analyse Cochrane était une absence de différence dans la mortalité à 30 jours entre les deux stratégies. Depuis la conception des recommandations 2014 de la HAS, deux essais randomisés contrôlés ont été publiés, l'un chez des patients hospitalisés en réanimation pour un choc septique [27] et l'autre en postopératoire de chirurgie carcinologique lourde [28]. L'ajout de ces deux travaux à l'analyse groupée de la revue Cochrane n'en modifie pas les résultats en terme de mortalité à 30 jours (Figure 2).

Il est à noter que deux essais représentaient plus de 85% du poids de la méta-analyse Cochrane pour l'analyse de la mortalité [29,30]. Le premier, TRICC, est un essai réalisé chez 839 patients de soins intensifs qui compare une stratégie « restrictive » consistant à transfuser pour une concentration en hémoglobine inférieure à 7 g/dl avec pour objectif de maintenir les patients entre 7 et 9 g/dl avec une stratégie « libérale » consistant à transfuser à partir de 10 g/dl avec pour objectif un maintien de la concentration en hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. La mortalité était significativement plus basse dans le groupe stratégie « restrictive » chez les patients les plus jeunes (< 55 ans) ainsi que chez les moins gravement malades (IGS \leq 20) mais pas chez les patients cardiaques. Le second grand essai est l'étude FOCUS qui incluait 2016 patients opérés de fracture de hanche. Il ne retrouvait pas de différence

entre le groupe « libéral » (seuil transfusionnel à 10 g d'Hb/dl) et le groupe restrictif (seuil transfusionnel à 8 g d'Hb/dl ou présence de signes cliniques) en terme de mortalité à 60 jours ni en terme de reprise de la marche. Ce dernier essai, bien que censé recruter ses patients sur la présence de facteurs de risque cardiaque, laisse planer un doute sur un biais de recrutement dans la mesure où le taux d'ischémie myocardique postopératoire avec élévation de la troponine mesuré dans la population incluse est 4 à 10 fois inférieur à celui retrouvé dans la littérature. La différence entre le nombre de patients incluables et celui des patients effectivement inclus est considérable (un rapport de 1/7). Ce dernier biais existait aussi dans l'essai TRICC.

Les deux études randomisées contrôlées publiées depuis la diffusion des recommandations de la HAS portaient toutes deux sur des champs d'intérêt de l'anesthésie-réanimation. La première est une étude portant sur un millier de patients hospitalisés en réanimation pour un choc septique [27]. Ses résultats étaient conformes aux autres études réalisées en soins intensifs, à savoir une équivalence entre stratégies libérale et restrictive (Figure 2). La seconde est une étude réalisée dans un contexte postopératoire [28]. Elle incluait 198 patients de chirurgie carcinologique dont la chirurgie et/ou le terrain justifiaient une hospitalisation d'au moins 24 heures en réanimation. Ses résultats étaient nettement en faveur d'une stratégie libérale avec une moindre mortalité à 30 et 60 jours. Son incorporation aux autres études réalisées dans un contexte périopératoire est donc une source d'inhomogénéité des résultats (Figure 2). L'interprétation de cette inhomogénéité pourrait être un « effet cancer » rendant les patients atteints de néoplasie plus sensible aux variations de transfert d'oxygène ou bien être attribuée à l'importance des pertes sanguines (cf paragraphe 6.2).

3.2.2 Effet du seuil transfusionnel sur le risque d'ischémie myocardique

La seconde information majeure de la revue Cochrane était le risque de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) qui apparaissait similaire quelle que soit la stratégie transfusionnelle dans l'analyse groupée des 8 études (3 884 patients) analysant ce risque. Cette fois encore les études TRICC et FOCUS représentaient la majorité de l'analyse soit 60%. Ces deux dernières études étaient une source d'inhomogénéité dans le résultat puisque si TRICC retrouvait un risque d'IDM plus faible dans le groupe « restrictif » (RR=0,25, IC95%=[0,07-0,88]), FOCUS retrouvait une relation inverse bien que non significative (RR=1,65, IC95%=[0,99-2,75]).

La question du risque d'IDM se pose de manière plus aiguë encore chez les patients cardiaques, et la question du seuil transfusionnel chez ces derniers a fait l'objet d'une revue systématique [31] incluant trois essais réalisés dans un contexte périopératoire, un en chirurgie viscérale et les deux autres en chirurgie de fracture de hanche. Aucune différence en terme de mortalité n'existait entre stratégie libérale et stratégie restrictive. Les événements cardiovasculaires tendaient à être moins nombreux dans le groupe stratégie libérale. L'un des trois essais était l'étude FOCUS commentée plus haut [30] qui faisait dans cette revue systématique l'objet d'une analyse post-hoc du sous groupe présentant une cardiopathie documentée et chez qui une stratégie transfusionnelle libérale, sans être associée à une différence en terme de mortalité globale, était associée à une tendance à la réduction des infarctus du myocarde (RR :0,52 [IC : 0,27 à 1,01]). Lorsqu'une définition plus large des cardiopathies était employée incluant l'insuffisance cardiaque congestive, l'artériopathie périphérique ou les antécédents d'accident vasculaire cérébral, la réduction de la fréquence des infarctus du myocarde atteignait alors la significativité statistique (1267 patients; RR : 0,5 [IC, 0,27 à 0,91]).

Les données concernant le seuil transfusionnel chez les patients coronariens ne sont guère plus nombreuses en dehors du contexte périopératoire et seules deux petites études contrôlées sont disponibles [32,33]. L'une d'entre elles est une étude pilote menée chez des patients coronariens bénéficiant d'une coronarographie, préalable d'une étude plus vaste dont les résultats sont en attente [32].

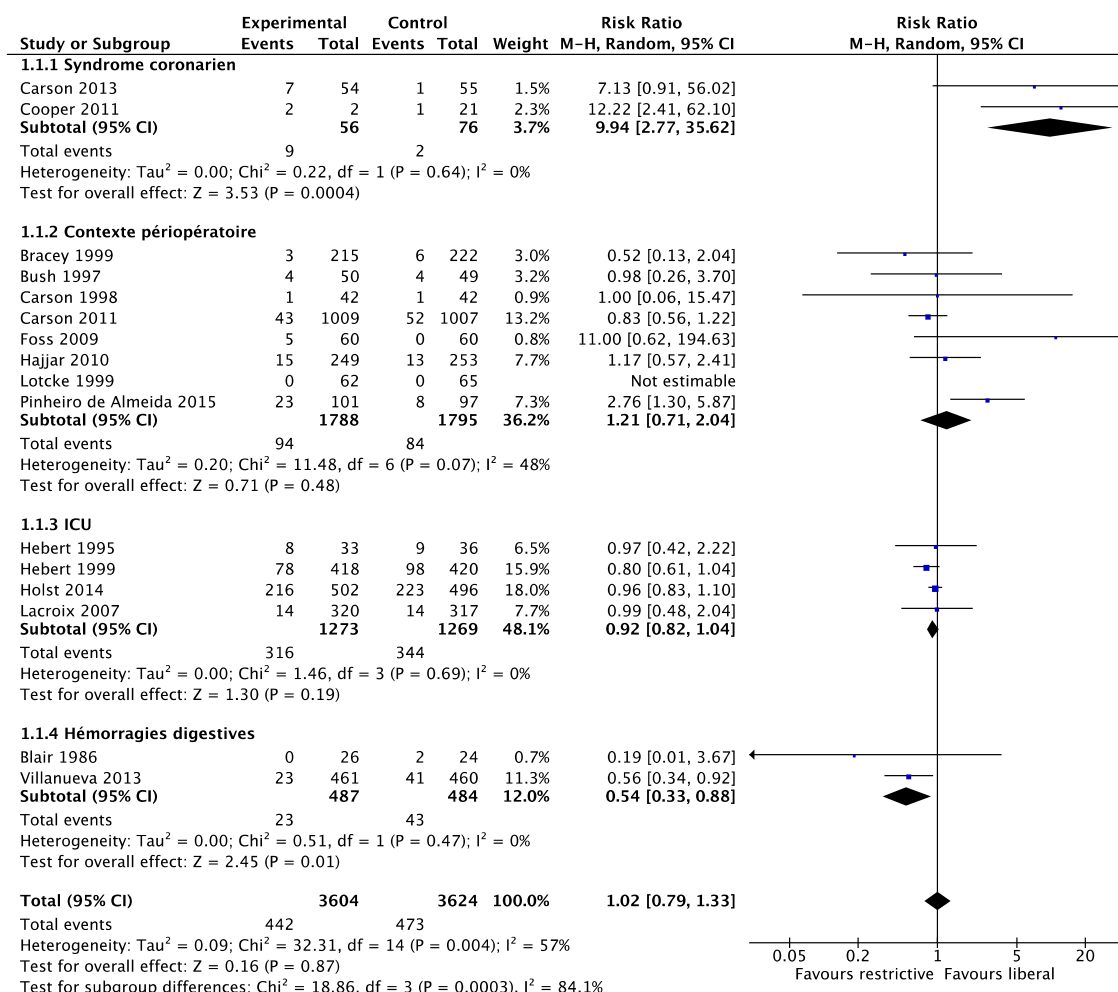


Figure 2: Analyse groupée des études randomisées contrôlées comparant l'impact sur la mortalité à 30 jours les stratégies transfusionnelles « libérale » et « restrictive ». Les données sont celles de l'étude Cochrane de 2012 [26] enrichies des études de Holst et al [27] ainsi que de Pinheiro de Almeida et al [28]. Calculs réalisés à l'aide du logiciel Revman 5®

3.2.3 Seuil transfusionnel et risque infectieux

L'effet immunomodulateur de la transfusion sanguine a longtemps fait l'objet de controverse. Si le sur-risque de cancer ne semble pas avéré [34], il existe bien une augmentation du risque d'infection du site opératoire liée à la transfusion qui n'est pas modifié par la déleucocytation des CGR. Les incidences des infections sérieuses dans 18 études contrôlées comparant stratégies libérale et restrictive étaient respectivement de 16,9 et 11,8% ce qui implique qu'utiliser une stratégie restrictive permet d'éviter une telle infection tous les 20 patients [35].

4 Synthèse des données sur les seuils transfusionnels

Il existe suffisamment de données pour retenir comme seuil transfusionnel une concentration en hémoglobine de 7 g/dl chez les patients « standards », c'est-à-dire

ASA 1 et 2 bénéficiant d'une chirurgie n'exposant pas à des pertes sanguines supérieures à 500 ml. Utiliser un seuil plus élevé chez de tels patients n'entraîne pas de bénéfice et expose à une augmentation du risque infectieux. La somme des arguments disponibles fait retenir un seuil de 10 g/dl chez les patients victimes de syndrome coronarien aigu ou bien ne pouvant pas augmenter leur débit cardiaque (insuffisants cardiaques et patient bêta bloqué). Deux études randomisées, dont une bien menée et récemment publiée [36] concordent à faire retenir un seuil de 7 g/dl pour la transfusion d'hémorragies digestives contrôlées, c'est à dire accessibles à un geste d'hémostase fiable.

5 Analyse de la mortalité périopératoire et de sa relation avec l'anémie et/ou la transfusion

Les études ou registres portant sur la mortalité périopératoire retrouvent l'hémorragie comme principale cause de « mort » sur table au bloc opératoire [4,37]. Dans l'enquête française, entre deux et trois écarts aux bonnes pratiques étaient identifiés pour les décès en rapport avec la survenue d'une insuffisance coronaire associée à une anémie comme pour les décès en rapport avec une hémorragie. Ces écarts comprenaient un défaut de surveillance peropératoire dans un tiers à la moitié des cas, de surveillance postopératoire dans 15 à 20% des cas. Un non respect du seuil a été exceptionnellement observé en peropératoire. Les causes racine étaient dominées par l'aspect organisationnel ainsi que l'absence ou la non-utilisation d'un hémoglobinomètre [5].

La transfusion et son indication semblent donc être au centre des stratégies destinées à prévenir et récupérer les drames au bloc opératoire mais bien plus dans leurs aspects organisationnels (surveillance de la concentration en hémoglobine, anticipation des pertes, structuration d'une chaîne logistique robuste...) que dans la détermination d'un seuil ou d'un autre.

6 Le suivi clinique peut-il remplacer la notion de concentration en hémoglobine seuil ?

Les recommandations de la HAS, comme la plupart des recommandations internationales, préconisent de transfuser en cas de signes de mauvaise tolérance de

l'anémie. Il pourrait donc être tentant de vouloir contourner la notion de seuil en se limitant à transfuser en présence de signes de mauvaise tolérance.

Les signes de mauvaise tolérance habituellement retenus dans les études comparant stratégies libérales et restrictives sont l'angor, l'insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'une hypotension et/ou une tachycardie inexpliquée ne répondant pas au remplissage vasculaire et partisans d'un « seuil haut » et ceux d'un « seuil bas » se rejoignent sur la nécessité de transfuser en présence de signes cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie. Ce point est d'ailleurs une des limites majeures des essais comparant les deux seuils, une proportion importante des patients du groupe « seuil bas » étant en fait transfusés en présence de symptômes cliniques alors que leur concentration en Hb (Hb) n'avait pas atteint le seuil fixé par l'étude.

Les données disponibles sur les situations cliniques pouvant influencer sur la décision de transfusion érythrocytaire peuvent être schématiquement séparés en deux catégories : celles cherchant à identifier des organes cibles sensibles à l'anémie ainsi les signes cliniques d'ischémie de ces organes et celles identifiants des situations à risque.

6.1 Signes d'ischémie tissulaire pouvant constituer une indication à une transfusion érythrocytaire

La susceptibilité à l'anémie du tissu myocardique est évoquée de longue date sur la foi de trois types d'arguments. Le premier est la constatation d'une morbi-mortalité plus importante – pour une même concentration en Hb - chez les patients porteurs de pathologie cardiovasculaire refusant toute transfusion que chez ces mêmes patients indemnes de telles pathologies [38]. Le second est la capacité de faire apparaître des ischémies myocardiques lors des créations d'anémies normovolémiques intentionnelles [12]. La encore ces ischémies apparaissaient pour un seuil plus haut chez les patients « à risque » (ASA III). Le troisième argument est une surmortalité proportionnelle au degré d'anémie chez les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu, cette surmortalité étant corrigée par une transfusion pour les anémies avec une Hb inférieure ou égale à 10 g/dl [19].

Dès lors il est légitime chez un patient présentant une Hb inférieure ou égale 10 g/dl de rechercher une ischémie myocardique qui pourrait justifier une transfusion érythrocytaire. Cette attitude se heurte au fait que la majorité des ischémies myocardiques postopératoires sont asymptomatiques, sans que l'on puisse affirmer que les ischémies asymptomatiques soient moins graves [39]. L'étude VISION nous a en effet montré sur une cohorte de plus de 50 000 patients de chirurgie non cardiaque

qu'en l'absence de dosage systématique de la troponine les deux tiers des ischémies myocardiques restaient méconnues [40].

Il faut se rappeler que le seuil de 10 g/dl d'Hb au cours du syndrome coronarien aigu a été établie par Wu et al [19] sur une cohorte de 78 974 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde à une époque où une surélévation du segment ST suivi de l'apparition d'une onde Q étaient nécessaires au diagnostic. Nous avons vu plus haut que les deux études contrôlées réalisées dans ce cadre clinique (Figure 2) ne permettent pas de répondre à la question. De nombreuses autres études de cohorte ont donc suivi celle de Wu et al. Leur interprétation est complexe car les patients ayant nécessité une transfusion dans ces cohortes sont très différents des autres. Ils sont beaucoup plus âgés et porteurs de beaucoup plus de comorbidités. Ils sont également beaucoup moins nombreux à bénéficier d'une prise en charge optimale puisque seulement un quart bénéficie d'une coronarographie et un dixième d'une angioplastie [41]. La comparaison statistique est donc toute aussi délicate à réaliser qu'à interpréter. Pour autant, lorsque ces conditions sont réunies, le seuil transfusionnel de 10 g/dl d'hémoglobine paraît demeurer valide [41].

Le deuxième organe cible qui vient à l'esprit lorsque qu'une ischémie tissulaire est recherchée est le cerveau. Quatre études totalisant 1380 patients ayant comparé une stratégie libérale à une stratégie restrictive ont pris la survenue d'un accident vasculaire cérébral comme critère de jugement et n'ont pas trouvé de différence entre les deux stratégies concernant ce critère [26]. Ceci permet de dire qu'un seuil transfusionnel haut ne protège pas contre les ischémies cérébrales, mais ne permet pas de répondre à la question de savoir quelle stratégie transfusionnelle adopter chez un patient cérébrolésé.

Le rein est un autre organe sensible à l'ischémie souvent utilisé à ce titre comme « sentinelle » en réanimation. La relation entre insuffisance rénale postopératoire, anémie et transfusion est complexe [42]. Une vaste étude de registre identifie chez plus de 30 000 patients de chirurgie non cardiaque aussi bien l'anémie préopératoire que les chutes postopératoires de l'Hb comme facteurs de risque d'insuffisance rénale postopératoire [43]. Cette étude ne permet cependant pas de recommander un « seuil haut » en cas d'apparition d'une insuffisance rénale dans la mesure où la transfusion est elle aussi associée – quoique dans une moindre mesure - à une augmentation du risque d'altération de la fonction rénale.

6.2 Situations cliniques à risque pouvant justifier une stratégie transfusionnelle libérale.

Considérer les patients aux nombreuses comorbidités comme pouvant bénéficier d'une stratégie transfusionnelle « libérale » est une attitude très répandue. Nous avons vu plus haut que les arguments ayant conduit à considérer que le seuil transfusionnel doit être à 10 g d'Hb/dl au cours d'un syndrome coronarien aigu ne sont pas extrapolables aux patients ne présentant que des facteurs de risque cardiovasculaire. L'étude FOCUS réalisée sur une population de plus de 2000 patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire opérés d'une fracture de hanche n'a en effet pas retrouvé de différence entre stratégie transfusionnelle restrictive et libérale [30]. Cette étude présente néanmoins de nombreux biais de sélection et les patients transfusés dans le groupe "restrictif" pour des symptômes d'anémie éventuellement sévères étaient trois fois plus nombreux que dans le groupe libéral.

Il est donc difficile de conclure sur le risque de survenue d'une ischémie si on limite la cartographie du risque au terrain du patient. D'autres éléments doivent être pris en compte, comme le traitement par bêta bloquant qui était associé à une surmortalité à partir d'un seuil d'anémie à 10 g/dl d'Hb dans trois études de cohorte comprenant entre 1801 et 5158 patients opérés de chirurgie non cardiaque [22,23,25].

Le volume de l'hémorragie semble lui aussi jouer un rôle déterminant sur la capacité à tolérer l'anémie. Cette notion découle de l'analyse d'une cohorte rétrospective incluant 240 000 patients de chirurgie non cardiaque. Sur l'ensemble de la cohorte, la mortalité était plus élevée d'un tiers chez les patients transfusés tandis que chez les patients présentant une Hb inférieure à 8 g/dl elle était diminuée de 40% en cas de transfusion. La mortalité était également réduite en cas de transfusion chez les patients présentant une Hb supérieure à 10 g/dl lorsqu'ils avaient présenté un saignement périopératoire supérieur à 500 ml [20]. Les mêmes auteurs ont par la suite comparé établissement par établissement les mortalités des patients ayant présenté un tel saignement après avoir été opérés dans un des 122 hôpitaux des vétérans nord-américains [21]. Le but était d'analyser les variations de mortalité en fonction des pratiques transfusionnelles. La base de données de l'administration des vétérans permet une telle analyse en indexant de manière très fiable la mortalité sur les comorbidités des patients [44–46]. Sans surprise, une importante variabilité dans les pratiques transfusionnelles était observée. Mais l'information principale était que la mortalité était inversement corrélée avec la probabilité d'être transfusé pour une

hémorragie périopératoire de plus de 500 ml. La mortalité à 30 jours de l'ensemble de la cohorte était de 9,17% et baissait de 0,7% pour chaque 10% d'augmentation du taux de transfusion. On peut donc retenir que pour les chirurgies accompagnées d'un saignement supérieur à 500 ml, un seuil transfusionnel de 10 g/dl est probablement à retenir. Il faut néanmoins garder à l'esprit que ce seuil a été établi sur une population de vétérans, c'est dire de patients âgés et majoritairement de sexe masculin et ce seuil « haut » n'est à retenir que pour des populations comparables.

La transfusion érythrocytaire en traumatologie rentre par certains aspects dans le cadre de la gestion des hémorragies supérieure à 500 ml, mais s'intègre pour les transfusions massives dans un contexte de « damage control ressuscitation » [47] faisant appel à de nombreuses autres variables physiologiques que la concentration en hémoglobine dans ses indications [48,49]. Il est donc difficile de préconiser un seuil transfusionnel dans les hémorragies incontrôlées qui demeurent la première cause de mortalité au bloc opératoire [37].

7 Quelle stratégie en cas d'urgence ?

Onze études de cohorte incluant entre 46 et 1407 patients évaluant la fréquence des accidents immunologiques immédiats ainsi que la fréquence des allo-immunisations post-transfusionnelles sont disponibles dans la littérature [50]. La fréquence des allo-immunisations cliniquement significatives est évaluée aux alentours de 2% et celle des accidents immunologiques aigus lors de la transfusion en urgence aux environs de 0,1%.

La fréquence de ces effets secondaires - sans commune mesure avec la mortalité rapportée de ces cohortes, mortalité majoritairement attribuable à une hémorragie - plaide pour considérer que la transfusion de CGR de groupe O sans disposer d'exams immunohématologiques (RAI) et sans tenir compte du phénotype Rh1 (groupe rhésus) dans le cadre de l'urgence vitale immédiate (délivrance immédiate) est associée avec un risque immunologique extrêmement modeste dans sa fréquence comme dans sa gravité. Pour autant, ce raisonnement n'autorise pas à s'affranchir des règles de bonne pratique lorsque les délais le permettent. Notamment, le délai de 30 minutes pour délivrer des produits sanguins est conservé pour distinguer une urgence d'une urgence vitale.

8 Conclusion

La notion de seuil transfusionnel n'a pas connu de bouleversement depuis les recommandations de 2002 et les praticiens continueront à prescrire une transfusion de globules rouges pour des concentrations en hémoglobine variant entre 7 et 10 g/dl. Les indications de ces seuils se sont en revanche affinées et le seuil de 7 g/dl dans le cadre des hémorragies digestives ainsi que des patients de réanimation semble à présent bien établi et des travaux sont en cours pour conforter le seuil de 10 g/dl dans le cadre des syndromes coronariens aigus. Le seuil transfusionnel dans un contexte périopératoire demeure à 7 g/dl avec des exceptions liées au volume de l'hémorragie allié au terrain du patient ou à son traitement.

Enfin, il est capital d'insister sur le fait que la majorité des accidents périopératoires liés à une mauvaise gestion des pertes sanguines ne sont pas attribuables à une mauvaise connaissance des seuils transfusionnels, mais à une faillite de la surveillance de la concentration en hémoglobine, une mauvaise anticipation des pertes sanguines ou à un défaut d'organisation logistique.

Références

- [1] Société française d'anesthésie et de réanimation, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les apports d'érythrocytes pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte. Conférence de consensus du 17 décembre 1993.
- [2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française du sang. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles. Recommandations pour la pratique clinique. Edition E.D.K; 1997.
- [3] Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives Méthode générale et recommandations. *Transfus Clin Biol* 2002;9:333–56.

- [4] Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105:1087–97.
- [5] Auroy Y, Lienhart A, Pequignot F, Benhamou D. Complications related to blood transfusion in surgical patients: data from the French national survey on anesthesia-related deaths. *Transfusion* 2007;47:184S – 189S; discussion 201S.
- [6] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Saint-Denis: ANSM, 2012.
- [7] Recommandations de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Anesthésie, Réanimation, Chirurgie, Urgence. Saint-Denis: HAS. 2014.
- [8] Benhamou D. Décision de transfusion en période périopératoire (de concentrés de globules rouges et de plasma frais congelé homologues). SFAR Conférences d'actualisation, Paris: Elsevier SAS; 2003, p. 45–62.
- [9] Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998;279:199–205.
- [10] Harrison KA. Child-bearing, health and social priorities: a survey of 22 774 consecutive hospital births in Zaria, Northern Nigeria. *Br J Obs Gynaecol* 1985;92 Suppl 5:1–119.
- [11] Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34:396–401.
- [12] Singbartl G, Becker M, Franckenberg CH, Maleszka H, Schleinzner W. Intraoperative on-line ST-segment analysis with extreme normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1992;74:S295.
- [13] Carson JL, Hebert PC. Here we go again - Blood Transfusion Kills Patients. *Arch Intern Med* 2013;173:139–41.

- [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] Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;38:522–9.
- [16] Karkouti K, Stukel TA, Beattie WS, Elsaadany S, Li P, Berger R, et al. Relationship of Erythrocyte Transfusion with Short- and Long-term Mortality in a Population-based Surgical Cohort. *Anesthesiology* 2012;117:1.
- [17] Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:460–7.
- [18] Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 2008;108:31–9.
- [19] 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.
- [20] Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007;297:2481–8.
- [21] Wu WC, Trivedi A, Friedmann PD, Henderson WG, Smith TS, Poses RM, et al. Association between hospital intraoperative blood transfusion practices for surgical blood loss and hospital surgical mortality rates. *Ann Surg* 2012;255:708–14.

- [22] Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25–33.
- [23] Van Klei WA, Bryson GL, Yang H, Forster AJ. Effect of beta-blocker Prescription on the Incidence of Postoperative Myocardial Infarction after Hip and Knee Arthroplasty. *Anesthesiology* 2009;111:717–24.
- [24] Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg* 2010;252:11–7.
- [25] Le Manach Y, Collins GS, Ibanez C, Goarin JP, Coriat P, Gaudric J, et al. Impact of Perioperative Bleeding on the Protective Effect of beta-Blockers during Infrarenal Aortic Reconstruction. *Anesthesiology* 2012;117:1203–11.
- [26] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.
- [27] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;37:1381–91.
- [28] Pinheiro de Almeida J, Vincent J-L, Barbosa Gomes Galas FR, Pinto Marinho de Almeida E, Fukushima JT, Osawa EA, et al. Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2015;122:29–38.
- [29] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, 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.

- [30] Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453–62.
- [31] Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:746–57.
- [32] Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165:964–71.e1.
- [33] Cooper H a, Rao S V, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011;108:1108–11.
- [34] Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1183–9.
- [35] Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care–Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion. *JAMA* 2014;311:1317.
- [36] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11–21.
- [37] Goswami S, Brady JE, Jordan DA, Li G. Intraoperative cardiac arrests in adults undergoing noncardiac surgery: incidence, risk factors, and survival outcome. *Anesthesiology* 2012;117:1018–26.
- [38] Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42:812–8.

- [39] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523–8.
- [40] Beattie WS, Karkouti K, Tait G, Steel A, Yip P, McCluskey S, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Can J Anaesth* 2012;59:1013–22.
- [41] Salisbury AC, Reid KJ, Marso SP, Amin AP, Alexander KP, Wang TY, et al. Blood Transfusion During Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:811–9.
- [42] Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2012;109 Suppl :i29–38.
- [43] Walsh M, Garg AX, Devereaux PJ, Argalious M, Honar H, Sessler DI. The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2013;117:924–31.
- [44] Khuri SF, Daley J, Henderson WG. The measurement of quality in surgery. *Adv Surg* 1999;33:113–40.
- [45] Davenport DL, Henderson WG, Mosca CL, Khuri SF, Mentzer Jr. RM. Risk-adjusted morbidity in teaching hospitals correlates with reported levels of communication and collaboration on surgical teams but not with scale measures of teamwork climate, safety climate, or working conditions. *J Am Coll Surg* 2007;205:778–84.
- [46] Arozullah AM, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Postoperative mortality and pulmonary complication rankings: how well do they correlate at the hospital level? *Med Care* 2003;41:979–91.
- [47] Le Noel A, Merat S, Ausset S, De Rudnicki S, Mion G. [The damage control resuscitation concept]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:665–78.

- [48] Dutton RP, Carson JL. Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 2006;60:S35–40.
- [49] Morel N, Morel O, Chimot L, Lortet V, Julliac B, Lelias A, et al. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aigue: quoi de neuf en 2009? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:222–30.
- [50] Boisen ML, Collins R a, Yazer MH, Waters JH. Pretransfusion Testing and Transfusion of Uncrossmatched Erythrocytes. *Anesthesiology* 2015;122:191–5.