

# La médecine transfusionnelle : du folklore à la médecine avec preuves à l'appui

4

par *Éric Notebaert, Martin Darveau, Thérèse Nguyen, Jean-François Plante et Vanessa Pinard Saint-Pierre*

Vous avez admis aux soins intensifs un malade présentant un sepsis sévère. Il a des antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive modérée, d'hypertension, d'athérosclérose oblitérante (ASO) et de diabète. Il souffre également d'insuffisance rénale chronique (IRC) grave, mais n'a pas encore subi de dialyse. On n'a jamais posé de diagnostic de maladie cardiaque athéroscléreuse. L'origine du sepsis sévère n'est pas encore connue, mais la radiographie pulmonaire est légèrement anormale de même que les résultats de l'analyse d'urine. Il présente aussi une douleur abdominale au cadran inférieur gauche. Le taux d'hémoglobine du patient est de 87 g/l, celui des globules blancs est très élevé et celui des plaquettes, normal.

**Q**UEL EST DONC le bon diagnostic ? Le malade souffre-t-il de pneumonie, d'infection urinaire, de diverticulite ou d'une autre infection ? **Devez-vous le transfuser ?**

Vous avez fait un remplissage vasculaire adéquat, puis entrepris une antibiothérapie empirique en attendant les résultats des prélèvements pris chez le malade. Le lendemain, ce dernier a une hémorragie digestive haute assez importante. L'endoscopie révèle une gastrite érosive, tout au plus. Après stabilisation hémodynamique avec des cristalloïdes, le taux d'hémoglobine du malade chute à 72 g/l.

**Allez-vous le transfuser maintenant ?**

Par ailleurs, l'électrocardiogramme révèle un sous-décalage en latéral un peu plus marqué qu'à l'admission, ce qui peut être un signe d'hypertrophie ventriculaire gauche, mais un courant de lésion sous-endocardique latéral n'est pas exclu. **À nouveau, allez-vous transfuser ce malade s'il y a possibilité de syndrome coronarien aigu ?**

*Le Dr Éric Notebaert, urgentologue, exerce au sein de l'équipe de recherche en urgence de la Cité de la Santé de Laval (ÉRUC). M. Martin Darveau est pharmacien aux soins intensifs à la Cité de la Santé de Laval. Il est aussi titulaire d'une maîtrise en sciences. Au moment de la rédaction de cet article, les Drs Thérèse Nguyen, Jean-François Plante et Vanessa Pinard Saint-Pierre étaient résidents au Département de médecine familiale de la Cité de la Santé et au sein de l'ÉRUC.*

Enfin, un tomодensitogramme de contrôle montre une diverticulite avec abcès sigmoïdien. Votre chirurgien est prêt à opérer votre patient, mais refuse catégoriquement de le faire si son taux d'hémoglobine est inférieur à 80 g/l.

**Qu'allez-vous lui répondre ?**

Par ailleurs, votre consœur des soins intensifs vous propose de lui donner d'emblée des doses d'érythropoïétine nettement plus élevées, étant donné que les grands malades souffrent souvent de dysérythropoïèse. Votre pharmacien vous demande, toutefois, sur quelle base vous voulez donner des doses 10 fois plus élevées et donc beaucoup plus coûteuses que celles qui sont administrées habituellement. **Qu'allez-vous lui répondre ?**

Au sixième jour de l'opération, après un œdème pulmonaire et des périodes de bronchospasme important, vous croyez le malade enfin prêt à être extubé. Son taux d'hémoglobine est maintenant de 82 g/l. L'inhalothérapie vous demande si l'anémie dont souffre le patient rendra l'extubation plus difficile. **Qu'en pensez-vous ?**

## Recommandations actuelles

Cinq guides de pratique portant sur les transfusions de globules rouges ont été publiés depuis une vingtaine

Nous tenons à remercier la Dr<sup>e</sup> Diane Lambert, répondante en hémovigilance à la Direction de la santé publique de Laval, et la Dr<sup>e</sup> Danielle Talbot, hémato-oncologue à la Cité de la Santé de Laval.

73

## T A B L E A U I

**Recommandations pour une pratique transfusionnelle aux soins intensifs****Principes généraux**

- Aucune valeur d'hémoglobine ou d'hématocrite comme telle ne justifie une transfusion.
- La transfusion doit être basée sur l'état clinique du malade.
- Un seul culot peut suffire. Ne pas prescrire deux culots d'emblée.
- Vous devez considérer éventuellement les solutions pharmacologiques aux transfusions.
- Vous devez considérer le don autologue selon le contexte préopératoire.

**Consentement éclairé et renseignements aux malades**

- Si le patient est conscient et qu'il n'y a pas d'urgence, la transfusion, les risques associés et les solutions de rechange devraient faire l'objet d'une discussion avec le malade afin d'obtenir un consentement libre et éclairé. Au moment de son congé, cette personne doit connaître exactement les produits qu'elle a reçus pendant son hospitalisation.

**Contrôle de la qualité de la pratique**

- Différentes modalités peuvent être utilisées pour assurer un contrôle de la qualité de la pratique transfusionnelle :
  - Utiliser un formulaire spécial pour la prescription de produits sanguins (comme celui de la Cité de la Santé de Laval présenté à l'annexe) ;
  - Revoir de façon systématique les complications associées aux transfusions ;
  - Inclure la pratique transfusionnelle dans les comités de morbidité/mortalité ;
  - Créer un comité de médecine transfusionnelle et y participer.

d'années<sup>1-5</sup>. La méthodologie de trois d'entre eux n'est pas très détaillée, les conclusions semblant plutôt basées sur des opinions d'experts. Par contre, celle de la revue ex-

## T A B L E A U II

**Aspects pratiques des transfusions aux soins intensifs****Réduire au minimum le volume de sang prélevé**

- Diminuer la fréquence et le volume des échantillons prélevés de façon courante chez les malades.

**Valeurs d'hémoglobine pouvant justifier une transfusion**

- Dans le cas de malades aux soins intensifs, les seuils suivants sont très sûrs :
  - Hb < 70 g/l en l'absence de maladie cardiaque athéroscléreuse ;
  - Hb < 90 g/l en cas de maladie cardiaque athéroscléreuse (avec ou sans syndrome coronarien aigu récent).
- Dans la période précédant une intervention chirurgicale (cardiaque ou non) :
  - Hb < 70 g/l en l'absence de maladie athéroscléreuse ;
  - Hb < 90 g/l en cas de maladie athéroscléreuse.
- En présence de spoliation importante active ou potentielle (avant une opération) :
  - Hb < 80 g/l en l'absence de maladie athéroscléreuse ;
  - Hb < 100 g/l en cas de maladie athéroscléreuse.

haustive publiée en 1997 dans le *Journal de l'Association médicale canadienne* est solide. Les conclusions essentielles sont regroupées dans les *tableaux I et II*<sup>5</sup>.

Certains points soulevés dans les autres revues sont tout de même dignes de mention. Le *Consensus Conference* de l'American Medical Association, publié en 1988, rappelle l'importance de faire la différence entre l'hypoperfusion secondaire d'une hypovolémie et celle qui est due à l'anémie<sup>1</sup>. En outre, on y souligne que la transfusion est rarement indiquée lorsque le taux d'hémoglobine est de 100 g/l, alors que c'est souvent le contraire lorsque le taux d'hémoglobine d'un patient en hémorragie aiguë atteint 70 g/l. Le guide de pratique de l'American College of Physicians, publié en 1992, insiste aussi sur l'importance de transfuser un patient en spoliation aiguë, surtout lorsqu'il présente des symptômes d'angine, de dyspnée, d'ischémie cérébrale

**Aucune valeur d'hémoglobine comme telle ne justifie une transfusion. La transfusion doit être basée sur l'état clinique du malade.**

## R E P È R E



Diagnostic » \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Date de transfusion » \_\_\_\_\_  
 Dépliant d'information remis au patient » \_\_\_\_\_  
 Infirmière » \_\_\_\_\_



**Prescription de produits sanguins :**

» Globules rouges :	culots	» Immunoglobulines I.V. :	g
» Plaquettes :	unités	» Immunoglobulines sériques :	mL
» Albumine :	g	» Immunoglobulines anti-zostériennes :	unités
» Plasma frais congelé :	unités	» Immunoglobulines anti-hépatite B :	mL
» Cryoprécipités :	unités	» Immunoglobulines anti-D :	microgrammes

**PRODUITS SPÉCIAUX :**

- » CMV négatifs     » Irradiés     » HLA compatible     » Sang phénotypé

**RAISONS DE TRANSFUSIONS**

**GLOBULES ROUGES**

Hb du malade » \_\_\_\_\_

- » Anémie symptomatique     » Saignement potentiel     » Hémorragie > 15 % volume sanguin  
 » Saignement actif     » Hb < 70 g/L     » Hb < 90 g/L et syndrome coronarien aigu

Pathologies associées qui pourraient rendre le patient moins tolérant à l'anémie (spécifier) : \_\_\_\_\_

Raison autre (spécifier) : \_\_\_\_\_

**PLAQUETTES**

- » Plaquettes < 10 000     » Plaquettes < 20 000  
 » Plaquettes < 50 000 chirurgie ou procédure invasive     » Transfusion massive (> 1 volume sanguin) et suspicion de thrombopénie

Raison autre (spécifier) : \_\_\_\_\_

**PLASMA FRAIS CONGELÉ**

- » INR > 1,5 fois la normale     » Purpura thrombocytopénique thrombotique  
 » Transfusion massive (>1 volume sanguin) et saignement persiste    Raison autre (spécifier) : \_\_\_\_\_  
 » Remplacement de facteurs de coagulation  
 » Renversement d'anticoagulation orale

**CRYOPRÉCIPITÉS**

- » Saignement et fibrinogène < 1 g/L  
 » Saignement post thrombolyse

Raison autre (spécifier) : \_\_\_\_\_

**ALBUMINE**

Raison: \_\_\_\_\_

**IMMUNOGLOBULINES**

- » PTI     » Hypogammablogulinémie

Raison autre (spécifier) : \_\_\_\_\_

Raison d'administration de produits sanguins discutée avec le patient     » Oui     » Non

Date de prescription : \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_\_\_ M.D. : \_\_\_\_\_ **SIGNATURE :** \_\_\_\_\_ No. : \_\_\_\_\_

transitoire aiguë (ICT) ou d'hypotension posturale marquée et de tachycardie secondaire importante<sup>2</sup>. On souligne également qu'une seule unité de sang peut suffire. Le guide de pratique du Royal College of Physicians of Edinburgh, publié en 1994, arrive aux mêmes conclusions et insiste aussi sur l'importance de discuter avec le malade du geste transfusionnel, des risques associés et des solutions de rechange existantes, lorsque c'est possible<sup>3</sup>. Enfin, il est conseillé d'inscrire au dossier la raison de la transfusion et l'information donnée au malade. Le guide de pratique de l'American Society of Anesthesiologists, publié en 1996, a adopté une bonne méthodologie<sup>4</sup>. Ce guide s'applique à la période périopératoire et périnatale. On y rappelle que les preuves dans ce domaine sont de catégorie II-2 et II-3, donc fondées sur des études cas-témoins et des études de cohorte ainsi que sur des études d'observation non contrôlées. On y souligne également qu'il n'y a aucune valeur d'hémoglobine comme telle qui justifie une transfusion, et que celle-ci est rarement indiquée lorsque le taux d'hémoglobine est de 100 g/l, mais qu'elle l'est presque toujours lorsqu'il atteint 60 g/l.

### Notions physiologiques

On estime, en général, que l'augmentation de la concentration d'hémoglobine accroît la livraison d'oxygène aux tissus (IDO<sub>2</sub>) et ainsi la consommation d'oxygène par les tissus (IVO<sub>2</sub>). Or, l'adéquation n'est pas aussi simple. On le voit bien dans une petite étude portant sur des malades aux soins intensifs<sup>6</sup>. Ces derniers ont été transfusés pour porter leur concentration d'hémoglobine à 100 g/l, ce qui était la pratique standard du groupe. Il en est bien résulté une augmentation de l'IDO<sub>2</sub>, mais l'IVO<sub>2</sub> est demeurée inchangée.

Les études portant sur les transfusions chez les animaux sont également très intéressantes. Ainsi, Lévy a procédé, en 1993, à une hémodilution chez des chiens qu'il a séparés en deux groupes : un où l'artère interventriculaire antérieure était intacte et un autre où elle était sténosée<sup>7</sup>. Il en a conclu que la fonction cardiaque est maintenue lorsque les coronaires sont normales, malgré des variations très marquées de l'hématocrite, ce qui ne peut se produire en présence de sténose coronarienne critique.

### Pertes sanguines aux soins intensifs

Chez les malades aux soins intensifs, les causes d'anémie sont multiples : spoliations aiguës et chroniques de causes diverses, ponctions sanguines répétées, dysérythropoïèse des grands malades, techniques chirurgicales, hémolyse, carences nutritionnelles, etc.

De façon générale, on estime que le taux d'hémoglobine des malades aux soins intensifs chute de 1 g à 2 g par jour. Ainsi, Hébert a démontré, en 1999, une diminution moyenne de la concentration d'hémoglobine de 120 g/l à 105 g/l en 10 jours dans six unités de soins intensifs<sup>8</sup>. En ce qui concerne les prélèvements, on ponctionne fréquemment de **45 ml à 65 ml** de sang par malade par jour<sup>9</sup>. L'étude multicentrique ABC, publiée en 2002, arrive aux mêmes conclusions<sup>10</sup>. En effet, dans 46 % des cas, les malades ont subi plus de cinq prélèvements quotidiens pour une moyenne de 41 ml de sang par jour. Cette étude descriptive précise que 37 % des patients aux soins intensifs ont été transfusés, soit 24,5 % des personnes qui y ont séjourné moins de deux jours, 46,1 % des malades qui y ont passé plus de deux jours et 73,3 % de ceux qui y sont restés plus d'une semaine. Le taux d'hémoglobine avant la transfusion était en moyenne de 84 g/l, et l'âge médian des culots, de 16,2 jours. Il y aurait donc certainement lieu de diminuer le plus possible le volume de sang prélevé chez les malades.

### Limites et complications associées aux transfusions

Le sang transfusé contient peu d'enzyme 2-3 DPG. En conséquence, la courbe de dissociation est déplacée vers la droite. Les globules rouges libèrent ainsi moins bien l'oxygène pour les tissus pendant une période de 6 à 12 heures après la transfusion, ce qui est associé à une faible consommation d'oxygène par les tissus. De plus, les malades qui reçoivent des unités de sang relativement vieilles (de plus de 15 jours) souffrent plus d'ischémie splanchnique et d'acidose de la muqueuse gastrique, ce qui est en partie attribuable à la faible déformabilité des globules rouges. Ils font aussi plus de microthromboses, ce qui limite l'irrigation tissulaire. En outre, la viscosité plus élevée du sang transfusé a une grande importance dans les veinules endothéliales où un accroissement de 20 % à 40 % de l'hématocrite augmente la viscosité par un facteur de 8. Inversement, une diminution de 45 % à 30 % de l'hématocrite augmente à 110 % la capacité de l'hémoglobine de transporter l'oxygène<sup>11</sup>.

Parmi les complications associées aux transfusions, il y a évidemment toutes les réactions transfusionnelles, hémolytiques et allergiques, le TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) ainsi que les risques d'immunomodulation. Ces complications font l'objet d'intenses recherches et de bien des controverses. Les transfusions induisent, dans la plupart des cas, une diminution de l'immunité cellulaire, du nombre de cellules NK (*natural killer*) et de récepteurs

CD4 ainsi qu'une augmentation relative de l'immunité humorale<sup>12</sup>. Selon certains auteurs, les transfusions pourraient donc favoriser les infections, voire les récurrences de néoplasie<sup>13</sup>.

Les risques d'infection virale reliés aux transfusions sont aussi bien connus (tableau III), tandis que les risques d'infection bactérienne faisant suite à une transfusion sont possibles, quoique moins fréquents (contamination des culots par *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, etc.)<sup>14</sup>. Par ailleurs, si on a pu découvrir des cas de transmission du virus du Nil occidental par des culots globulaires, aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob n'a encore été signalé à ce jour.

### Études aux soins intensifs

Peu d'études ont été effectuées sur la pratique transfusionnelle aux soins intensifs. Après quelques travaux préliminaires sur le sujet, Hébert publiait, en 1999, une étude majeure, dont la méthodologie est très solide, qui a obligé les intensivistes à repenser totalement leur approche de la transfusion<sup>15</sup>. Dans cet essai à répartition aléatoire multicentrique mené auprès de 838 patients, Hébert a démontré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive est aussi efficace aux soins intensifs qu'une stratégie libérale, sinon plus. Selon cette étude, il est préférable de transfuser un patient dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 70 g/l, en visant un taux de 70 g/l à 90 g/l, que de transfuser un malade lorsque son taux est inférieur à 100 g/l avec pour objectif un taux de 100 g/l à 120 g/l. Le taux de mortalité au 30<sup>e</sup> jour était le même dans les deux groupes. De plus, chez les malades dont l'état était moins critiques (Score APACHE II < 20), le taux de mortalité était nettement moindre dans le groupe traité avec la stratégie restrictive : 8,7 % contre 16,1 % ( $p = 0,03$ ). Il en était de même chez les patients de moins de 55 ans : 5,7 % contre 13 % ( $p = 0,02$ ). De plus, le taux de mortalité

## T A B L E A U III

### Risque d'infection virale

Virus de l'hépatite B	1 / 278 413
Virus de l'hépatite C	1 / 1 226 478
VIH (virus de l'immunodéficience humaine)	1 / 4 952 510
HTLV (virus du lymphome humain à cellules T)	1 / 5 505 279

Risques de transmission d'infections virales par la transfusion attribuables à la période muette – Estimés applicables à la réserve de sang du Québec. Direction médicale, microbiologie et épidémiologie. *Héma-Québec* octobre 2002.

pendant l'hospitalisation était significativement moindre dans le groupe ayant eu un traitement restrictif : 22,2 % contre 28,1 % ( $p = 0,05$ ). Cependant, chez les malades présentant une maladie coronarienne stable sur le plan hémodynamique, le taux de mortalité était identique. Comparativement à l'approche libérale, l'approche restrictive a permis de diminuer de façon statistiquement significative le nombre d'unités de globules rouges transfusées par patient :  $2,6 \pm 4,1$  unités contre  $5,6 \pm 5,3$  unités ( $p < 0,01$ ). Le tiers des malades du groupe ayant bénéficié de l'approche restrictive (33,3 %) n'a reçu aucune transfusion alors que tous les patients de l'autre groupe en ont reçue au moins une.

Cette étude majeure, la première de cette importance aux soins intensifs, a créé un changement de pratique dans la majorité des unités de soins intensifs. En effet, la tendance actuelle est certainement à une approche beaucoup plus restrictive des transfusions.

Deux situations demeurent encore délicates, soit le patient présentant un syndrome coronarien aigu (et dont nous parlerons dans la section suivante) et celui atteint d'une maladie pulmonaire en sevrage de respirateur. Peu d'études ont été effectuées sur des patients anémiques atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, en sevrage de respirateur. En outre, leurs conclusions ne sont habituellement pas basées sur les taux de morbidité ou de mortalité, mais plutôt sur des objectifs secondaires. Par exemple, une diminution de la ventilation minute ou du travail respiratoire chez les malades transfusés a été décrite par Schonhofer<sup>16</sup>. La signification clinique de ce résultat est difficile à évaluer.

### Cas particulier du syndrome coronarien aigu

Hébert a publié, en 2001, une nouvelle analyse de son étude de 1999<sup>17</sup>. Dans un groupe de 357 malades aux soins

**Il est préférable de transfuser un patient dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 70 g/l, en visant un taux de 70 g/l à 90 g/l, que de transfuser un malade lorsque son taux est inférieur à 100 g/l avec pour objectif un taux de 100 g/l à 120 g/l.**

RÉPÈRE

intensifs souffrant de syndrome coronarien aigu, répartis entre un groupe traité avec la stratégie restrictive (Hb entre 70 g/l et 90 g/l) et un groupe soigné avec une stratégie libérale (Hb entre 100 g/l et 120 g/l), et où le volume de sang transfusé a été nettement moindre dans le premier groupe ( $2,4 \pm 4,1$  contre  $5,2 \pm 5$  unités ;  $p < 0,01$ ), Hébert a pu démontrer que le taux de mortalité était identique dans les deux groupes, que ce soit après un séjour de 30 jours ou de 60 jours aux soins intensifs ou ailleurs dans l'hôpital. De plus, la diminution du score de dysfonction multiorganique a été moins marquée ( $p = 0,02$ ) chez les malades du groupe restrictif. Cependant, dans un sous-groupe de 257 malades présentant un syndrome coronarien aigu grave (angine instable et infarctus du myocarde), le pronostic vital était meilleur dans le groupe assigné à l'approche libérale. Cette étude a donc permis de conclure qu'une stratégie restrictive semble très sûre chez la majorité des malades aux soins intensifs présentant une maladie coronarienne stable sur le plan hémodynamique, à l'exception possible des personnes victimes d'un infarctus aigu ou atteintes d'angine instable.

Une autre étude très différente ne peut être passée sous silence. En 2001, Wu a effectué une étude rétrospective chez 78 974 patients de plus de 65 ans ayant subi un infarctus aigu du myocarde (IAM)<sup>18</sup>. Il a séparé les malades selon leur hématoците (Ht) au départ : 5 % à 24 %, 24,1 % à 27 %, 27,1 % à 30 %, 30,1 % à 33 %, 33,1 % à 36 %, 36,1 % à 39 % et 39,1 % à 48 %. Avec les limites inhérentes à ce type d'approche, il a pu observer que le taux de mortalité au 30<sup>e</sup> jour était plus élevé chez les malades dont l'hématocrite était plus bas à l'arrivée. De plus, les transfusions étaient associées à une diminution du taux de mortalité dans tous les groupes dont l'hématocrite était bas, et ce jusqu'à un hématocrite de 30 %, voire de 33 %. La conclusion de cette étude d'observation est que l'utilisation judicieuse des transfusions chez les gens de plus de 65 ans victimes d'un infarctus du myocarde est bénéfique si leur hématocrite est inférieur à 30 % ou à 33 %. Les limites de ce type d'études sont évidentes. En effet, il est bien possible que les malades dont l'hématocrite était bas aient été traités différemment pour leur infarctus, que ce soit en ce qui concerne les antiplaquettaires, les bêtabloquants ou un traitement plus intensif. Et on sait finalement peu de choses sur la comorbidité associée à cette anémie. La seule force de cette étude est le nombre impressionnant de malades recensés.

Quelle conclusion peut-on tirer du lien entre l'anémie et les transfusions chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu ? Que l'on connaît bien peu de choses sur le

sujet, et que dans l'état actuel de nos connaissances, **ces quelques études nous invitent à adopter un seuil transfusionnel légèrement plus élevé, tel que 90 g/l, en sachant que ces recommandations sont faites sur des bases assez floues et qu'elles devront être révisées à la lumière d'autres études prospectives.**

### La période périopératoire

Parmi les articles de revue systématique sur les indications transfusionnelles, trente-cinq portent spécifiquement sur l'anémie périopératoire. Douze de ces articles ont un niveau de preuve élevé et leurs conclusions peuvent s'avérer utiles. En raison de diverses faiblesses de conception ou de puissance, cinq de ces articles, tous en faveur de seuils transfusionnels réduits, ne seront pas abordés ici<sup>19-23</sup>. Nous exposons donc les conclusions des articles que nous jugeons les plus pertinents.

En 1999, Bracey a élaboré une étude contrôlée à répartition aléatoire avec 428 patients ayant subi une opération non urgente pour un pontage aortocoronarien<sup>24</sup>. L'étude comparait un seuil transfusionnel de 80 g/l d'hémoglobine à un autre de 90 g/l. Elle excluait les patients à haut risque, soit ceux dont l'état était instable, qui souffraient d'insuffisance cardiaque ou dont le taux d'hémoglobine était au départ inférieur à 120 g/l. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne les taux de mortalité et de morbidité. Une récupération respiratoire hâtive était même notée dans le groupe traité par l'approche conservatrice. Il s'agit d'une étude bien réalisée, mais qui visait cependant une population ne nécessitant pas une intervention d'urgence.

Un deuxième essai clinique contrôlé à répartition aléatoire, dirigé par Bush en 1997, portait sur 99 patients atteints d'une vasculopathie périphérique et qui ont subi une opération non urgente pour une reconstruction artérielle infra-inguinale ou aortique<sup>25</sup>. Les patients étaient randomisés dans un groupe traité avec une stratégie restrictive si leur taux d'hémoglobine était de 90 g/l ou dans un autre soigné avec une approche plus libérale si leur taux était de 100 g/l. Trente patients seulement ont atteint le seuil visé de 90 g/l, réduisant ainsi la puissance de l'étude. Les taux de mortalité et d'infarctus postopératoires de ce groupe étaient comparables à ceux du groupe libéral. Bien que les patients ayant fait un infarctus dans les trois mois précédents aient été exclus, les sujets de cette étude avaient tout de même un risque élevé de maladies cardiovasculaires (thallium positif, antécédent de pontage, etc.).

Trois autres études de cohorte arrivent à des conclusions semblables<sup>26-28</sup>. Une étude rétrospective réalisée par Carson auprès de 8787 patients opérés pour une fracture de la hanche a permis d'établir un seuil sécuritaire d'hémoglobine de 80 g/l<sup>26</sup>. L'âge moyen des sujets de cette cohorte était de 80 ans. De façon similaire, une autre étude portant sur 198 patients atteints d'un carcinome pulmonaire réséqué a proposé un seuil transfusionnel sécuritaire d'hémoglobine de 85 g/l<sup>27</sup>. Contrairement à Carson, les auteurs de cette étude excluaient les patients ayant subi un infarctus au cours des six derniers mois. Une troisième étude menée sur 2202 patients opérés pour un pontage aortocoronarien (non urgent ou urgent) démontrait même une augmentation du taux de mortalité et du nombre d'infarctus et de dysfonctions ventriculaires chez les malades dont l'hématocrite était plus élevé<sup>28</sup>. Cet hématocrite était mesuré immédiatement après l'opération, au moment d'admettre le malade aux soins intensifs. Les groupes étaient comparables, sauf en ce qui a trait aux patients avec antécédents de pontages aortocoronariens. En effet, les cas de repontage étaient plus nombreux dans le groupe dont l'hématocrite était élevé. Les auteurs ont toutefois pris la peine d'analyser spécifiquement ce sous-groupe et n'ont noté aucune différence significative. Malgré tout, il semble y avoir un lien direct entre l'accroissement du nombre d'infarctus et l'augmentation de l'hématocrite ! Notons que les patients des groupes présentant des valeurs d'hématocrite élevées à leur arrivée aux soins intensifs n'ont pas été davantage transfusés en période périopératoire et que ceux qui présentaient un hématocrite plus bas n'ont pas été plus transfusés pendant leur séjour aux soins intensifs par la suite. Ces variables n'ont donc pas pu influencer sur les résultats. **Quelles conclusions tirer de cette étude ? Qu'une anémie relative est peut-être bénéfique et, à tout le moins, qu'il n'y a certainement pas lieu de transfuser un patient pour obtenir des valeurs d'hémoglobine fixées a priori.**

Bien que la majorité des études analysées tendent donc à appuyer le recours à des seuils transfusionnels réduits, deux études de niveau de preuve élevé vont à l'encontre de ces conclusions<sup>28,29</sup>. En 1998, Hogue estimait qu'un hématocrite inférieur à 28 % (93 Hb) représentait un facteur de risque d'ischémie cardiaque<sup>29</sup>. Dans cette étude, on définissait l'ischémie cardiaque par un changement du segment ST pendant une minute sur le moniteur. Aucune mention du taux des enzymes cardiaques n'était faite, et il n'y avait aucun symptôme clinique. Dans la mesure où aucun suivi des patients n'était assuré, la portée clinique de ces résul-

tats nous apparaît donc très limitée. En second lieu, une revue rétrospective de 13 patients anémiques opérés pour un pontage infra-inguinal a démontré qu'un hématocrite inférieur à 28 % (93 Hb) était relié de façon significative à une plus grande morbidité cardiaque<sup>30</sup>. Il s'agissait toutefois d'une très petite étude cas-témoins où les patients les plus anémiques étaient plus âgés et avaient subi une intervention plus longue.

À la lumière de cette revue d'articles sur la transfusion en période périopératoire, nous constatons que **la vaste majorité des données probantes disponibles tendent à favoriser une baisse du seuil transfusionnel. Après analyse, nous croyons qu'un seuil transfusionnel de 70 g/l à 80 g/l d'hémoglobine peut raisonnablement être visé chez les patients devant subir une intervention chirurgicale au cœur ou autre. Chez les patients souffrant de maladie coronarienne, il peut être préférable de viser un seuil transfusionnel de 90 g/l à 100 g/l d'hémoglobine. Les seuils transfusionnels proposés ici semblent très sécuritaires. Il est possible que les études futures abaissent encore plus ces limites.**

### Spoliation aiguë

En cas d'hémorragie aiguë, les concentrations d'hémoglobine mesurées ne sont pas fiables vu la rapidité et la quantité des pertes sanguines. Dans ce contexte, il est très difficile de savoir si les critères définis dans l'anémie aiguë non hémorragique demeurent applicables. Certaines études montrent qu'un taux d'hémoglobine très bas peut être très bien toléré. En ce sens, Viele a réalisé, en 1993, une revue systématique des cas d'hémorragies aiguës chez les Témoins de Jéhovah<sup>31</sup>. Dans les cas répertoriés, il n'a relevé aucune mortalité due à l'anémie chez les patients dont la concentration en hémoglobine variait de 50 g/l à 70 g/l, ni aucune mortalité, toutes causes confondues, chez ceux dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 70 g/l. Ces résultats demeurent évidemment anecdotiques, mais s'apparentent aux conclusions déjà établies. Peu d'autres sources peuvent nous orienter sur ce sujet précis. Une seule petite étude contrôlée à répartition aléatoire a pu être retenue dans le cadre de notre revue sur le sujet<sup>32</sup>. Dans cet essai portant sur 25 patients en état de choc hémorragique, la livraison d'oxygène était tout à fait adéquate dans le groupe conservateur avec un hématocrite de 30 % ( $\pm$  100 Hb) comparativement au groupe plus libéral dont l'hématocrite était de 40 %. Aucune donnée sur la morbidité et la mortalité n'était disponible. À défaut de définir le seuil transfusionnel, une dernière étude

montrait une augmentation des saignements immédiats chez les patients transfusés du groupe libéral qui avaient une hémorragie digestive haute comparativement à un groupe de patients transfusés de façon restrictive, sous un seuil de 80 g/l<sup>33</sup>. Les auteurs expliquaient ces résultats par l'altération de l'hémostase attribuable aux transfusions.

Peu d'études peuvent nous épauler dans l'établissement de lignes directrices en ce qui a trait à la transfusion de patients en spoliation aiguë. **En l'absence de données probantes, notre intervention s'appuiera davantage sur l'évaluation des pertes sanguines et sur les indices de dégradation des fonctions organiques du patient. Étant donné leur similitude physiologique, les seuils transfusionnels établis dans l'anémie périopératoire peuvent quand même nous orienter en cas d'indécision.**

### Solutions pharmacologiques de rechange à la transfusion

Quelques études ont démontré qu'il était possible d'obtenir une stimulation rapide de l'érythropoïèse chez les patients aux soins intensifs en administrant de fortes doses d'érythropoïétine (EPO) humaine recombinante<sup>34-37</sup>. Une revue systématique de la littérature de 1990 à 2001 recensait quatre études évaluant l'administration d'EPO dans ce contexte<sup>38</sup>. Parmi elles, une seule (EPO-1) mesurait les effets cliniques de l'EPO sur les besoins transfusionnels<sup>37</sup>. L'étude EPO-1, effectuée auprès de 160 patients, démontrait une diminution des besoins transfusionnels cumulatifs d'environ 50 % chez les patients recevant l'EPO par rapport au groupe placebo. Toutefois, les nombreux critères d'exclusion de cette étude limitaient l'utilisation d'EPO aux soins intensifs. Une seconde étude de plus grande envergure (EPO-2) a été publiée récemment<sup>39</sup>.

L'étude EPO-2 était un essai clinique prospectif à double insu, à répartition aléatoire et avec placebo, qui mesurait l'effet de l'administration d'EPO sur les besoins transfusionnels des patients aux soins intensifs. Elle s'est déroulée dans 65 unités de soins intensifs médicaux ou chirurgicaux. Les patients y étaient inclus à partir du troisième jour aux soins intensifs s'ils étaient âgés de plus de 18 ans et que leur hématoците était inférieur à 38 %. Parmi les critères d'exclusion, on retrouvait les patients présentant des convulsions, un saignement gastro-intestinal actif, une hypertension non maîtrisée et un syndrome coronarien aigu. Les patients en dialyse continue ou déjà sous EPO étaient exclus de l'essai. L'objectif principal était de comparer le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant reçu au moins

une transfusion de globules rouges entre le jour 1 et le jour 28 de l'étude. Le nombre cumulatif de transfusions pour chaque groupe ainsi que le taux de mortalité au 28<sup>e</sup> jour ont également été mesurés. Au cours du séjour aux soins intensifs, les patients recevaient 40 000 unités d'EPO ou un placebo par voie sous-cutanée une fois par semaine pour un maximum de quatre doses. L'administration était interrompue temporairement lorsque l'hématocrite excédait 38 %. Tous les patients recevaient également un supplément de fer par voie orale ou parentérale correspondant à au moins 150 mg de fer élémentaire par jour. Au total, 1302 patients ont été inclus dans l'étude, soit 650 dans le groupe recevant l'EPO et 652 dans celui recevant le placebo. Les caractéristiques des deux groupes au moment de la répartition aléatoire étaient comparables quant à l'âge, au taux d'hémoglobine, au taux d'érythrocytes et à la gravité de la maladie (Score APACHE II)<sup>40</sup>.

Plus de la moitié des patients du groupe placebo (60,4 % ou 394 personnes) ont reçu au moins une transfusion entre le jour 1 et le jour 28 comparativement à 50,5 % (328 patients) des sujets recevant l'EPO ( $p < 0,001$ ). Une réduction de 19 % du nombre cumulatif de culots de globules rouges transfusés dans le groupe recevant l'EPO a également été observée comparativement au groupe placebo (1590 culots contre 1963 culots respectivement). Par contre, aucune différence significative d'un point de vue statistique n'a été observée entre les deux groupes quant à la mortalité, à la durée du séjour aux soins intensifs ou aux besoins de ventilation mécanique. L'incidence d'effets indésirables pouvant être attribuables à l'EPO était comparable dans les deux groupes.

Les résultats observés dans l'étude EPO-2 sont bien modestes par rapport à ceux de l'étude EPO-1<sup>37,39</sup>. Cette différence s'explique probablement par le fait que la dose utilisée dans la seconde étude était plus faible. L'étude EPO-1 utilisait un schéma thérapeutique de 300 U/kg administrées une fois par jour durant les cinq premiers jours, puis aux deux jours par la suite (correspondant à environ 105 000 U durant les cinq premiers jours, puis à 60 000 U par semaine pour un patient de 70 kg). La seconde étude, EPO-2, utilisait une dose fixe de 40 000 U par semaine.

L'étude EPO-1 ne précisait pas de critères transfusionnels, la décision de transfuser étant laissée à la discrétion de l'équipe traitante. Cette faiblesse a été corrigée dans l'étude EPO-2 dans laquelle un seuil transfusionnel a été établi : aucune transfusion n'était effectuée lorsque le taux d'hémoglobine était supérieur à 90 g/l ou que l'hématocrite dépassait



sait 27 %, à moins d'être nécessaire en raison d'un problème aiguë. En tenant compte de ce seuil, les patients étaient ensuite transfusés à la discrétion de l'équipe traitante. Dans l'étude EPO-2, la concentration moyenne d'hémoglobine avant la transfusion était de 85 g/l. Cette pratique transfusionnelle ne reflète pas l'approche restrictive proposée par l'étude TRICC<sup>15</sup>. En résumé, l'administration de 40 000 U d'EPO par semaine chez les patients aux soins intensifs permet de réduire les besoins transfusionnels au 28<sup>e</sup> jour. Étant donné les risques et les limites de la transfusion de globules rouges, il apparaît particulièrement important de réduire les besoins transfusionnels pendant le séjour aux soins intensifs. Par conséquent, il aurait été intéressant de connaître l'effet de l'administration d'EPO sur les besoins transfusionnels durant le séjour aux soins intensifs.

En conclusion, **l'utilisation d'érythropoïétine semble une avenue très intéressante pour diminuer le volume des transfusions aux soins intensifs, mais les doses habituelles utilisées en cas d'insuffisance rénale sont certainement tout à fait inadéquates chez les très grands malades**, en raison de leur état inflammatoire marqué et de leur résistance à l'érythropoïétine. **Les doses optimales aux soins intensifs restent donc encore à déterminer.** Par ailleurs, vu le coût élevé de ce produit, une analyse pharmacoeconomique serait souhaitable.

## Recommandations

La médecine transfusionnelle est une pratique difficile, mais fascinante. Il y a bien peu de données probantes dans ce domaine, et les croyances des médecins tiennent souvent beaucoup plus du folklore que de la science. D'intéressants travaux de physiologie peuvent toutefois éclairer notre pratique. Malgré les risques connus et potentiels de la transfusion, de nouvelles avenues thérapeutiques se dessinent à l'horizon. Enfin, nous devons informer le malade

**L'utilisation d'érythropoïétine semble une avenue très intéressante pour diminuer le volume des transfusions aux soins intensifs. Les doses optimales aux soins intensifs restent encore à déterminer.**

**La transfusion doit faire l'objet d'un consentement libre et éclairé de la part du malade, lorsqu'il est en état de le faire.**

R E P È R E S

adéquatement, malgré la complexité de la question. La transfusion doit faire l'objet d'un consentement libre et éclairé de la part du malade, lorsqu'il est en état de le faire.

Néanmoins, à la lumière des renseignements fournis dans cet article, nous proposons une pratique transfusionnelle sécuritaire et responsable aux soins intensifs dans le *tableau II*.

**R**EVENONS AU CAS PRÉSENTÉ en introduction. Avec un taux d'hémoglobine initial de 87 g/l, il est évident qu'il était inapproprié de transfuser ce malade. En cas d'hémorragie digestive, si elle semble se tarir, il faut viser une concentration en hémoglobine supérieure à 70 g/l. Si elle est très importante, il est probablement plus prudent de viser un taux d'au moins 80 g/l. Si on soupçonne la présence d'un syndrome coronarien aigu, il serait plus prudent de garder le taux d'hémoglobine au-dessus de 90 g/l. Quant à l'opération, si le malade présente des troubles coronariens, un taux d'hémoglobine de 90 g/l au moment de l'admission est bien suffisant. En terminant, vous et votre pharmacien devez être conscients qu'il y a encore bien peu de certitudes quant aux doses précises d'érythropoïétine à utiliser aux soins intensifs. Et rappelez à votre inhalothérapeute qu'il y a bien d'autres solutions que la transfusion pour aider votre patient en sevrage de respirateur. ☞

**Date de réception :** le 26 mai 2003

**Date d'acceptation :** le 29 juillet 2003

**Mots clés :** transfusion sanguine, indication de transfusion, anémie, hémothérapie périopératoire, érythropoïétine.

## Bibliographie

1. Perioperative red blood transfusion. Consensus Conference. NIH, *JAMA* novembre 1988 ; 260 (18) : 2700-13.
2. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. *Ann Int Med* 1992 ; 116 (5) : 403-6.
3. Consensus statement on red cell transfusion. Royal College of Physicians of Edinburgh. *Brit J Anaesth* 1994 ; 73 : 857-9.
4. Practice guidelines for blood component therapy. A Report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996 ; 84 (3) : 732-47.
5. Lignes directrices sur la transfusion de globules rouges et de plasma aux adultes et aux enfants. Groupe de travail d'experts. *J Ass Méd Can Suppl* 1997 ; 156 (11) : S1-S23.
6. Babineau TJ, et coll. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical ICU. *Am J Surg* 1992 ; 164 : 22-5.
7. Levy PS, et coll. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: Influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993 ; 265 : H340-H349.
8. Hébert PC, et coll. Variation in red cell transfusion practice in the

- intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999 ; 3 : 57-63.
9. Corwin HL, et coll. Red blood cell transfusion in the ICU. Is there a reason? *CHEST* 1995 ; 108 : 767-771
  10. Vincent JL, et coll. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002 ; 288 (12) : 1499-507.
  11. Crosby E. Review Article. Perioperative haemotherapy: I. Indications for blood component transfusion. *Can J Anaesth* 1992 ; 39 (7) : 695-707.
  12. Blumberg N, et coll. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996 (9) ; 101 : 299-308.
  13. Goodnough LT, et coll. Transfusion Medicine. *NEJM* 1999 : 340 ; 438-47.
  14. Risques de transmission des infections virales par la transfusion attribuables à la période muette. Estimés applicables à la réserve de sang du Québec. Stéphanie Gélinas, Marc Germain, Direction médicale, Microbiologie et Épidémiologie. *Héma-Québec* octobre 2002.
  15. Hébert PC, et coll. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *NEJM* 1999 ; 340 : 409-17.
  16. Schonhofer B, et coll. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe COPD. *Crit Care Med* 1998 ; 26 (11) : 1824-9.
  17. Hébert PC, et coll. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001 ; 29 ; 227-33.
  18. Wu WC, et coll. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *NEJM* 2001 ; 345 (17) : 1230-6.
  19. Carson JL, et coll. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *The Lancet* avril 1988 : 727-9.
  20. Elechi EN, et coll. Surgical management of patients with severe anaemia due to acute blood loss: A case for withholding perioperative blood transfusion. *East African Medical Journal* 1995 ; 72 : 343-4.
  21. Fang WC, et coll. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery bypass. *Circulation* 1997 ; 96 : 194-9.
  22. Johnson RG, et coll. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thor Card Surg* 1992 ; 104 (2) : 307-13.
  23. Vara-Thorbeck R, et coll. Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution. *Eur Surg Res* 1985 ; 17 : 372-6.
  24. Bracey, et coll. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999 ; 39 : 1070-7.
  25. Bush RL, et coll. A prospective randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusion in vascular patients. *Am J Surg* 1997 ; 174 : 143-8.
  26. Carson JL, et coll. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998 ; 279 (3) : 199-205.
  27. Dougenis D, et coll. Blood use in lung resection for carcinoma: perioperative elective anaemia does not compromise the early outcome. *Eur J Card-Thor Surg* 2001 ; 20 : 372-7.
  28. Spiess BD, et coll. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thor Card Surg* 1998 ; 116 (3) : 460-7.
  29. Hogue CW, et coll. Perioperative myocardial ischemia episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998 ; 38 : 924-31.

## S U M M A R Y

**Transfusion medicine: from folklore to E.B.M. :** A systematic review of the literature since 1980 has been done using Medline, Cochrane Database, ACP Journal Club, DARE, Embase. The general quality of the articles on transfusion medicine is rather poor. But a few important papers with a good methodology have been published and are discussed here.

These are the general conclusions of this review:

Transfusion should not be based on a specific Hb value, but on the clinical aspect of a patient, i.e. the presence / absence of symptoms. Known and possible complications of transfusions are exposed. The literature concerning I.C.U. patients and the transfusion thresholds are discussed as well as the perioperative acceptable hemoglobins. Restrictive strategies are better than liberal use of red blood transfusions, but some questions remain unanswered concerning optimal Hb in acute coronary syndromes. Studies on erythropoietin are reviewed. Finally, general recommendations are given concerning transfusion medicine in the I.C.U.

**Key words:** blood transfusion, transfusion indication, anemia, perioperative hemotherapy, erythropoietin.

30. Nelson AH, et coll. Relationship between postoperative anaemia and cardiac morbidity in high risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 860-6.
31. 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* 1993 ; 34 (5) : 396-401.
32. Fortune JB, et coll. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J of Trauma* 1987 ; 27 : 243-9.
33. Blair SD, et coll. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal hemorrhage. *Br J Surg* 1986 ; 73 : 783-5.
34. Gabriel A, Kozek S, Chiari A, Fitzgerald R, Grabner C, Geissler K, et coll. High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1998 ; 44 : 361-7.
35. Van Iperen CE, Gaillard C, Kraaijenhagen, et coll. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000 ; 28 (8) : 2773-8.
36. Still JM, Belcher K, Law EJ, Thompson W, Jordan M, Lewis M, et coll. A double-blinded prospective evaluation of recombinant human erythropoietin in acutely burned patients. *J Trauma* 1995 ; 38 : 233-6.
37. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et coll. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999 ; 27 (11) : 2346-50.
38. Darveau M, Notebaert É, Denault AY, Belisle S. Recombinant human erythropoietin use in intensive care. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1068-74.
39. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et coll. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients *JAMA* 2002 ; 288 : 2827-35.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-29.