

Transfusion de concentrés globulaires en réanimation : moins, c'est mieux !*

Transfusion of red blood cells in the ICU: less is better!

B. Champigneulle · F. Pène*

Reçu le 02 décembre 2014 ; accepté le 03 décembre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Le développement d'une anémie euvoémique est un événement fréquent chez les patients de réanimation, parfois favorisé par une pathologie sous-jacente, mais plus souvent liée à une altération de l'érythropoïèse et à des spoliations sanguines répétées. De fait, les patients hospitalisés en réanimation sont fréquemment exposés à des transfusions de concentrés de globules rouges (CGR). Depuis la publication en 1999 de l'étude-pivot TRICC, les indications de transfusion de CGR en réanimation ont privilégié une stratégie restrictive visant à maintenir un taux d'hémoglobine $> 7 \text{ g.dL}^{-1}$. En effet, la transfusion de CGR semble être grevée d'effets indésirables majeurs en réanimation, tels qu'une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales voire une augmentation de la mortalité. L'amélioration de la qualité des produits sanguins labiles par la déleucocytation, systématique en France, ou la limitation de la durée de stockage pourrait contribuer à une amélioration de la sécurité transfusionnelle dans ce contexte. L'objectif de cette mise au point est de rappeler les indications et les risques de la transfusion de CGR en réanimation, à l'exclusion du choc hémorragique.

Mots clés Transfusion · Culot globulaire · Réanimation · Anémie

Abstract Anemia is a common problem in critically ill patients, sometimes driven by some underlying comorbidi-

ties, but most often related to alterations in erythropoiesis and repeated blood loss and draws. Hence patients in the intensive care unit (ICU) are frequently prone to red blood cell (RBC) transfusions. Since the publication in 1999 of the pivotal study TRICC, indications of RBC transfusions have generally been restricted to maintain a haemoglobin level above 7 g.dL^{-1} . RBC transfusion is likely to be associated with serious adverse side-effects such as increased susceptibility to nosocomial infections and increased mortality rate. Quality improvements in blood products through leucodepletion and shorter durations of storage may contribute to improve the safety of RBC transfusion. The present article aims to review the current indications and potential risks of RBC transfusion in the ICU, excluding haemorrhagic shock.

Keywords Transfusion · Intensive care unit · Red blood cell · Anemia

Introduction

La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un acte thérapeutique fréquent dans les services de réanimation du fait de la prévalence et de l'incidence élevées de l'anémie chez les patients les plus sévères [1-4]. L'objectif escompté de la transfusion de CGR est le rétablissement du transport et de l'apport tissulaire en oxygène. Si la nécessité d'initier une transfusion de CGR chez les patients présentant une anémie aiguë dans un contexte hémorragique ne fait pas débat, la plupart des patients médicaux hospitalisés en réanimation représentent une population hétérogène et sont transfusés dans un contexte d'anémie modérée euvoémique [5,6]. L'objectif de cette mise au point est de rappeler le bénéfice attendu de la transfusion de CGR en réanimation, d'analyser les conséquences et les effets délétères potentiels de celle-ci et de rappeler les résultats des essais majeurs dans le domaine ainsi que les recommandations actuelles qui en

B. Champigneulle · F. Pène* (✉)
Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, AP-HP,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, F-75014 Paris, France
e-mail : frederic.pene@cch.aphp.fr

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

F. Pène*
Département 3i, Institut Cochin, INSERM U1016,
CNRS UMR 8104, Paris, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Moins c'est mieux !*

découlent. La gestion transfusionnelle spécifique du patient en choc hémorragique (et du patient polytraumatisé) ne sera pas abordée ici [7,8].

L'anémie en réanimation : une préoccupation quotidienne

L'anémie est une problématique souvent rencontrée chez les patients hospitalisés en réanimation pour qui la transfusion de CGR est un acte thérapeutique fréquent [1-4]. Les deux études observationnelles et multicentriques ABC et CRIT, réalisées respectivement en Europe et aux États-Unis au début des années 2000 ont permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques de l'anémie en réanimation sur de larges cohortes [5,6]. Dans l'étude ABC, une anémie inférieure à 12 g.dL^{-1} était retrouvée dès l'admission en réanimation chez 63 % des patients et était inférieure à 10 g.dL^{-1} chez 29 % des patients [5]. Dans cette même étude, 37 % des patients étaient transfusés pendant leur hospitalisation en réanimation, l'indication de la transfusion de CGR n'étant pas en rapport avec un saignement aigu dans 44,5 % des cas. La proportion de patients transfusés en réanimation augmente progressivement avec la durée d'hospitalisation en réanimation [5,6]. L'étude CRIT avait rapporté que près de 80 % des patients ayant séjourné plus de 13 jours en réanimation avaient nécessité au moins une transfusion [6]. En outre, une proportion non négligeable de patients sortis vivants de réanimation (de l'ordre de 10-13 %) vont nécessiter une transfusion de globules rouges après la sortie de réanimation [5,6,9].

Les mécanismes aboutissant à la constitution d'une anémie chez les patients hospitalisés en réanimation sont nombreux et intriqués. Ceux-ci ont été détaillés dans une mise au point récente publiée dans la revue *Réanimation* [10]. Il s'agit le plus souvent de phénomènes aigus, puisque seulement 13 % des patients admis en réanimation ont un antécédent d'anémie chronique [5,6]. En dehors de toute circonstance hémorragique, la décroissance moyenne journalière du taux d'hémoglobine peut atteindre $0,5 \text{ g.dL}^{-1}$ en réanimation [11]. L'anémie dite de réanimation partage des caractéristiques physiopathologiques communes avec les anémies chroniques inflammatoires, notamment dans l'altération du métabolisme du fer [10,12,13]. Certains des mécanismes induits par l'inflammation systémique sont susceptibles de perdurer plusieurs semaines après la résolution de l'épisode aigu et participent à la persistance d'une anémie chez les patients sortis de réanimation. Brièvement, les mécanismes incriminés incluent :

- une diminution de l'érythropoïèse par diminution de la synthèse rénale d'érythropoïétine (EPO) et diminution

de l'activité proliférative et anti-apoptotique de l'EPO sur les progéniteurs médullaires érythroïdes ;

- une altération du métabolisme du fer par augmentation de la synthèse d'hepcidine. L'hepcidine est la principale hormone de régulation négative du stock de fer dans l'organisme, par diminution de l'absorption duodénale et diminution du recyclage macrophagique du fer ;
- une diminution de la durée de vie des globules rouges induite notamment par les cytokines pro-inflammatoires ;
- des pertes sanguines importantes : outre les complications hémorragiques potentielles pouvant survenir en réanimation, les soins de réanimation sont susceptibles d'induire une spoliation sanguine significative : pose de cathéters, pertes sanguines et hémolyse induites par les circuits de circulation extracorporelle. Les prélèvements sanguins pour examens de laboratoire constituent également une source largement sous-estimée de spoliation sanguine, et peuvent représenter jusqu'à 40 à 60 ml par jour [11,14]. Ces pertes sanguines multiples sont susceptibles de favoriser une carence martiale absolue qui s'ajoute aux anomalies du métabolisme du fer induites par l'inflammation.

La transfusion de CGR en réanimation : un objectif d'oxygénation tissulaire

La physiopathologie de l'anémie de réanimation et les mécanismes compensateurs mis en œuvre dans ce contexte ont été développés dans plusieurs revues [15-18]. La diminution du taux d'hémoglobine ([Hb]) est susceptible d'induire une diminution du transport artériel en oxygène (TaO_2) qui correspond au produit du contenu artériel en oxygène (CaO_2) et du débit cardiaque (DC), selon la formule suivante (en faisant abstraction de la part négligeable de l'oxygène dissous) :

$$\text{TaO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{DC} = \text{SaO}_2 \times 1,39 \times [\text{Hb}] \times \text{DC}$$

En situation physiologique, la consommation d'oxygène (VO_2) reste indépendante du TaO_2 . En cas de diminution du TaO_2 , une augmentation de l'extraction tissulaire de l'oxygène (EO_2) permet le maintien de la VO_2 jusqu'à un TaO_2 critique, en dessous de laquelle la VO_2 décroît de manière linéaire avec le TaO_2 . L'augmentation de l' EO_2 lorsque le TaO_2 diminue est la conséquence d'adaptations microcirculaires incluant une vasodilatation artériolaire [15]. Lorsqu'une diminution du CaO_2 survient, des mécanismes compensateurs sont alors mis en jeu. Ceux-ci incluent notamment une augmentation du débit cardiaque afin de maintenir le TaO_2 et une vasoconstriction périphérique, permettant une redistribution du TaO_2 vers les territoires les plus dépendants et les plus consommateurs d'oxygène (cœur, cerveau) aux dépens des territoires musculocutané et splanchnique.

La tolérance de l'anémie est intimement liée à la volémie du patient. En contexte hémorragique, l'hypovolémie limite la mise en jeu des mécanismes compensateurs dont l'augmentation du DC. À l'inverse, les mécanismes compensateurs permettent la tolérance d'anémies profondes chez des sujets sains en situation d'euvolémie. Ainsi, la constitution d'une hémodilution normovolémique jusqu'à atteindre un taux d'hémoglobine de 5 g.dL^{-1} chez des volontaires sains s'accompagnait d'un maintien de la VO_2 par une augmentation compensatrice du DC, sous l'influence de la réponse neuro-adrénergique et de la baisse de la viscosité sanguine [19,20]. Le taux critique d'hémoglobine à partir duquel les mécanismes compensateurs permettant le maintien de la VO_2 sont dépassés est probablement inférieur à 5 g.dL^{-1} , comme en témoignent des modifications transitoires de la repolarisation myocardique chez des volontaires sains soumis à une hémodilution normovolémique profonde [21]. Cependant, ces données ne sont pas transposables aux patients de réanimation présentant des comorbidités cardiovasculaires et/ou une pathologie aiguë altérant la mise en œuvre des mécanismes compensateurs macro- et microcirculatoires. Par ailleurs, la déformabilité des globules rouges dans les capillaires de faibles diamètres est altérée en situation inflammatoire. Ces modifications structurelles, associées à des altérations de l'interaction entre globule rouge et endothélium, participent aux altérations rhéologiques de la microcirculation observées chez les patients de réanimation [13].

L'objectif attendu de la transfusion de CGR en réanimation est d'améliorer le TaO_2 dans le but de rétablir ou maintenir l'apport tissulaire en oxygène. Les conséquences circulatoires de la transfusion de CGR chez des patients de réanimation ont été évaluées dans plusieurs études cliniques. Ainsi la transfusion de CGR chez des patients de réanimation stables présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g.dL^{-1} s'accompagnait d'une diminution du débit cardiaque et d'une augmentation du CaO_2 et du TaO_2 , sans modification significative de la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO_2) [22]. Quelques études récentes ont en outre cherché à quantifier l'impact d'une transfusion de CGR sur la microcirculation, l'oxygénation tissulaire et le métabolisme tissulaire, principalement chez des patients septiques ou traumatisés [23-27]. De manière notable, la transfusion de CGR ne semblait généralement pas s'accompagner d'une amélioration significative de la perfusion capillaire, avec néanmoins d'importantes variabilités interindividuelles en fonction du niveau de perfusion capillaire initial [23,24]. En utilisant une technique de microdialyse interstitielle, Kopterides et al. retrouvaient également une grande variabilité interindividuelle dans l'évolution du rapport lactate/pyruvate tissulaire après transfusion de CGR, suggérant que la réponse microcirculatoire à la transfusion est multifactorielle [27].

Vers une approche transfusionnelle restrictive en réanimation

TRICC : l'étude pivot

Les indications actuelles de transfusion de CGR en réanimation sont essentiellement issues de l'étude TRICC publiée en 1999 par Hébert et al. Celle-ci avait démontré qu'une stratégie transfusionnelle dite restrictive visant à maintenir un taux d'Hb $> 7 \text{ g.dL}^{-1}$ permettait de diminuer significativement le nombre de CGR transfusés et était au moins aussi efficace sur la survie globale qu'une stratégie transfusionnelle libérale visant à maintenir un taux d'Hb $> 10 \text{ g.dL}^{-1}$ [28]. Il convient néanmoins de signaler que seuls 13 % des patients initialement évalués ont été effectivement inclus dans l'étude, et qu'ont notamment été exclus les patients porteurs d'anémies chroniques. Par la suite, d'autres études interventionnelles réalisées dans des situations aiguës en réanimation [29-31] (Tableau 1) et hors réanimation [32-36] (Tableau 2) ont confirmé la non-infériorité voire le bénéfice d'une stratégie transfusionnelle restrictive, notamment sur la mortalité et la survenue de complications cardiovasculaires.

De manière intéressante, une analyse en sous-groupes de l'étude TRICC avait retrouvé une diminution significative de la mortalité chez les patients les plus jeunes (< 55 ans) et les moins graves (score APACHE2 ≤ 20) soumis à une stratégie transfusionnelle restrictive, suggérant un effet délétère de la transfusion de globules rouges dans ce contexte [28]. Plusieurs travaux ont suggéré de la même manière que la transfusion de CGR pourrait représenter un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients de réanimation. Dans les études observationnelles ABC et CRIT, le recours à la transfusion de CGR pendant l'hospitalisation en réanimation était significativement associé à la mortalité de manière dépendante du nombre de CGR transfusés. Cette association entre transfusion et mortalité persistait après ajustement par analyse multivariée et par appariement sur un score de propension reflétant la probabilité d'être transfusé [5,6]. Cependant l'absence de prise en compte du taux pré-transfusionnel d'hémoglobine représentait une limite majeure dans l'interprétation de ces résultats [17]. D'autres études rétrospectives ont rapporté des effets hétérogènes de la transfusion de CGR sur la survie, dans différents sous-groupes d'âge et de scores de gravité [37-39]. Enfin, une revue systématique de la collaboration Cochrane a combiné 19 essais prospectifs randomisés qui visaient à comparer des stratégies transfusionnelles restrictive et libérale, pour un total de 6 264 patients médicaux et chirurgicaux. La méta-analyse a conclu à une tendance globale à une diminution de la mortalité à court terme chez les patients alloués au bras de transfusion restrictive. Néanmoins, seules trois études ont effectivement concerné des patients de réanimation en dehors d'un contexte périopératoire, sans

Tableau 1 Études randomisées ayant comparé des stratégies transfusionnelles restrictive et libérale en réanimation							
Étude	Période	Population	Seuils transfusionnels	Nombre de patients transfusés	Type de CGR	Mortalité à court terme ^a	Infections secondaires
Étude TRICC Hébert et al. [28]	1994-1997	838 patients	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 10 g.dL ⁻¹	67 % vs 100 % (p<0,01)	Non déleucocytés	18,7 % vs 23,3 % (ns)	10 % vs 11,9 % (ns)
Étude TRICC (analyse post-hoc) Hébert et al. [29]	1994-1997	357 patients avec comorbidité cardiovasculaire	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 10 g.dL ⁻¹	nc	Non déleucocytés	23 % vs 23 % (ns)	nc
Lacroix et al. [30]	2001-2005	637 enfants	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 9,5 g.dL ⁻¹	46 % vs 98 % (p<0,001)	Leucoréduction préstockage	4 % vs 4 % (ns)	20 % vs 25 % (ns)
Walsh et al. [31]	2009-2010	100 patients > 55 ans ventilés	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 9 g.dL ⁻¹	78,4 % vs 100 % (p<0,001)	Déleucocytés ; stockage ≤35 j	23,5 % vs 32,7 % (ns)	nc
Étude TRISS Holst et al. [46]	2011-2013	998 patients en choc septique	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 9 g.dL ⁻¹	63,9 % vs 98,8 % (p<0,001)	Leucoréduction préstockage	43 % vs 45 % (ns)	nc

Hb : hémoglobine ; CGR : concentré de globules rouges ; nc : non connu ; ns : non significatif. ^a Selon les études : mortalité à 28, 30 ou 90 jours.

impact significatif de la stratégie transfusionnelle sur la mortalité en réanimation [40].

Des situations particulières

Sepsis

Au cours du sepsis, le rétablissement rapide et le maintien de l'apport tissulaire en oxygène représentent des objectifs thérapeutiques fondamentaux. Quelques études ont suggéré que le maintien d'un taux élevé d'Hb par une stratégie transfusionnelle libérale pourrait être bénéfique chez des patients septiques. Des études de cohorte de type cas-témoins ont ainsi rapporté que la transfusion de CGR était un facteur pronostique bénéfique indépendant de survie au cours du choc septique, y compris après ajustement sur un score de propension évaluant la probabilité de recevoir une transfusion [38,41,42]. L'étude de référence de Rivers et al. avait évalué un algorithme de traitement précoce de la défaillance hémodynamique du sepsis sévère et du choc septique qui incluait un objectif d'hématocrite de 30 % [43]. La majorité des patients (68,4 %) du bras expérimental recevait une transfusion de CGR au cours des 72 premières heures de prise en charge, ce qui constituait une différence majeure par rapport aux patients du bras contrôle (44,5 %). Cependant la valeur pronostique propre de la transfusion de CGR

n'était pas évaluée dans ce travail. Plus récemment, l'étude ProCESS a réévalué l'intérêt d'une prise en charge hémodynamique telle que proposée par Rivers et al. en 2001, incluant donc un support transfusionnel dans le cadre d'une stratégie globale visant à optimiser l'oxygénation tissulaire [44]. De manière intéressante, le recours à la transfusion de globules rouges était beaucoup moins fréquent dans cette étude récente (inférieur à 15 % des patients), possiblement en rapport avec un volume de remplissage bien moindre que dans l'étude princeps de Rivers et al. La dernière mise à jour des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign en 2012 n'a pas été en mesure de fournir des recommandations formelles sur les modalités optimales de transfusion de CGR en cas d'instabilité hémodynamique et à la phase initiale de la prise en charge des patients septiques, et n'a retenu une stratégie transfusionnelle restrictive (objectif d'Hb > 7 g.dL⁻¹) qu'après résolution d'une hypoxie tissulaire [45]. Dans ce contexte ont été récemment rapportés les résultats de l'étude TRISS. Cette large étude multicentrique randomisée a comparé une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil transfusionnel à 7 g.dL⁻¹) vs une stratégie transfusionnelle libérale (seuil transfusionnel à 9 g.dL⁻¹) chez des patients en choc septique [46]. La stratégie restrictive s'accompagnait d'une diminution significative du nombre de patients transfusés, mais il n'était pas observé de différence de mortalité entre les deux groupes.

Tableau 2 Principales études randomisées des stratégies transfusionnelles restrictive et libérale hors réanimation							
Étude	Période	Population	Seuils transfusionnels	Nombre de patients transfusés	Type de CGR	Mortalité à court terme ^a	Infections secondaires
Villanueva et al. [32]	2003-2009	889 patients avec hémorragie digestive haute	Hb 7 g.dL ⁻¹ vs 9 g.dL ⁻¹	49 % vs 86 % (p<0,001)	Leucoréduction préstockage	5 % vs 9 % (p=0.02)	27 % vs 30 % (ns)
Étude FOCUS Carson et al. [33]	2004-2009	2016 patients > 50 ans ; facteurs de risque cardiovasculaire ; période postopératoire d'une fracture de hanche	Hb 8 g.dL ^{-1b} vs 10 g.dL ⁻¹	41 % vs 96,7 % (p<0,001)	Majorité de CGR déleucocytés	4,3 % vs 5,2 % (ns)	0,8 % vs 1,4 % (ns)
Étude TRACS Hajjar et al. [34]	2009-2010	502 patients ; chirurgie cardiaque programmée sous CEC	Hte 24 % vs 30 %	47 % vs 78 % (p<0,001)	Non déleucocytés	6 % vs 5 % (ns)	12 % vs 10 % (ns)
Étude CRIT Cooper et al. [35]	2003-2009	45 patients avec SCA	Hte 24 % vs 30 %	54 % vs 100 % (p<0,001)	Déleucocytés	8 % vs 5 % (ns)	nc
Carson et al. [36]	2010-2012	110 patients avec SCA ou coronariens stables devant subir une coronarographie	Hb 8 g.dL ^{-1b} vs 10 g.dL ⁻¹	27,3 % vs 94,5 % (p<0,001)	Majorité de CGR déleucocytés	13 % vs 1,8 % (p=0.032)	3,7 % vs 0 % (ns)

Hb : hémoglobine ; Hte : hématocrite ; CGR : concentré de globules rouges ; SCA : syndrome coronarien aigu ; nc : non connu ; ns : non significatif. ^a Selon les études : mortalité à 30 ou 45 jours. ^b Ou si signes de mauvaise tolérance de l'anémie. ^c Infections du site opératoire

Cardiopathie ischémique

La présence d'une cardiopathie ischémique sous-jacente représente le principal argument pour adopter une stratégie transfusionnelle libérale chez les patients de réanimation. L'objectif recherché est alors d'optimiser le transport et l'apport d'oxygène au tissu myocardique. La sur-transfusion n'est néanmoins pas dénuée de risques chez ces patients, et est susceptible d'entraîner une surcharge vasculaire et de favoriser l'agrégation plaquettaire par augmentation de la viscosité sanguine. Dans une analyse post-hoc de l'étude TRICC, la mise en œuvre d'une stratégie transfusionnelle restrictive chez des patients porteurs de pathologies cardiovasculaires ne semblait pas être associée à une surmortalité, la survenue d'un œdème pulmonaire aigu était même plus fréquente chez les patients transfusés de manière libérale [29]. De la même manière, l'étude TRACS a démontré que l'application d'une politique transfusionnelle restrictive

(objectif Hte \geq 24 %) en per- et postopératoire de chirurgie cardiaque n'était pas inférieure à une politique transfusionnelle libérale (objectif Hte \geq 30 %), notamment en termes de survenue de complications cardiovasculaires [34]. Des résultats identiques ont été observés dans l'étude FOCUS où la mise en œuvre d'une stratégie transfusionnelle restrictive ne s'accompagnait ni d'une augmentation de la mortalité ni d'une augmentation des complications cardio-vasculaires chez des patients à risque cardiovasculaire opérés d'une chirurgie traumatique de la hanche [33]. Chez les patients présentant une anémie profonde et un syndrome coronarien aigu (SCA), une transfusion de CGR est néanmoins probablement bénéfique. Dans une cohorte de patients âgés (\geq 65 ans) et présentant un SCA, la mortalité la plus élevée était observée dans le sous-groupe des patients profondément anémiques à l'admission (Hte $<$ 25 %) et la transfusion de CGR était associée à une réduction de la mortalité chez les patients avec un taux d'Hte $<$ 30 % [47]. Quelques études se

sont intéressées à l'impact de la stratégie transfusionnelle chez les patients présentant un SCA et ont été incluses dans une méta-analyse récente qui a conclu à une augmentation de la mortalité associée à une stratégie transfusionnelle libérale. Cependant ces résultats sont critiquables en raison de limites intrinsèques majeures : neuf des dix études incluses n'étaient pas randomisées, le test d'hétérogénéité était significatif et l'association entre transfusion de CGR et mortalité disparaissait dans l'analyse des sous-groupes des patients présentant un SCA ST+ et présentant un Hte < 30 % [48]. En pratique, une stratégie transfusionnelle restrictive semble sûre chez le patient coronarien stable, alors que la stratégie transfusionnelle optimale chez les patients présentant un SCA nécessite d'être précisée par des études complémentaires.

Hémorragie digestive

Une étude randomisée récente a retrouvé un bénéfice sur la survie, lorsqu'une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil transfusionnel à 7 g.dL⁻¹) était appliquée chez des patients présentant une hémorragie digestive haute, dont une majorité en contexte de cirrhose. Dans ce travail, la stratégie transfusionnelle libérale était associée à une augmentation du gradient portosystémique potentiellement susceptible de favoriser une récurrence de saignement par rupture de varices œsophagiennes [32]. L'applicabilité de ces résultats aux patients de réanimation est néanmoins sujette à caution car la plupart des patients inclus ne présentaient pas d'instabilité hémodynamique et que la présence d'un saignement massif était un critère de non-inclusion dans l'étude [49]. Pour autant, cette étude récente vient appuyer les recommandations d'experts préalablement publiées en faveur d'une stratégie transfusionnelle restrictive, particulièrement lorsque l'hémorragie digestive est secondaire à une hypertension portale [50,51].

Traumatisme crânien grave

Une récente étude randomisée n'a pas retrouvé de différence de pronostic entre des stratégies transfusionnelles restrictive ou libérale chez des patients présentant un traumatisme crânien grave isolé [52]. Par ailleurs, l'incidence des thromboses veineuses profondes était significativement plus élevée dans le groupe transfusion libérale.

La transfusion de CGR : un facteur de risque d'infection nosocomiale ?

L'association entre transfusion et mortalité suggère un effet délétère propre des CGR allogéniques. Les complications potentielles de la transfusion de CGR incluent les rarissimes transmissions d'agents pathogènes (virus hépatotropes,

VII, virus émergents), les contaminations bactériennes (mais qui sont surtout associées aux transfusions plaquettaires), les réactions transfusionnelles (hémolyse secondaire à une incompatibilité érythrocytaire, anaphylaxie, réaction frissons-hyperthermie...), le TACO (transfusion-associated circulatory overload) responsable d'un œdème aigu pulmonaire de surcharge et le TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) [20,53-56]. Cependant l'incidence des effets indésirables propres de la transfusion de CGR en réanimation est mal connue. En 2004, Corwin et al. rapportaient un taux de 4 % de complications classiquement reliées à la transfusion sous la forme de fièvre, de surcharge vasculaire ou de survenue d'une hypotension [6].

Au-delà de ces complications classiques, la transfusion de CGR est susceptible d'engendrer une immunomodulation décrite sous l'acronyme anglophone de TRIM (*transfusion-related immunomodulation*) et est susceptible de favoriser le développement d'infections nosocomiales. Les mécanismes du TRIM sont mal connus, mais semblent impliquer les leucocytes et les antigènes du donneur présents dans la poche ainsi que l'accumulation de substances bioactives pendant la période de stockage [57,58]. Ainsi, plusieurs études observationnelles ont suggéré que la transfusion de CGR était indépendamment associée à une augmentation de l'incidence des infections acquises en réanimation [59-61]. Les études randomisées comparant une approche restrictive versus libérale pour la transfusion de CGR ne retrouvaient pas de différences significatives concernant la survenue d'infections secondaires entre les deux stratégies, mais avec un manque de puissance certain (Tableaux 1, 2). Dans une méta-analyse récente incluant les études randomisées comparant les deux types de stratégies transfusionnelles, la stratégie restrictive était associée à une réduction du risque d'acquisition d'infections nosocomiales par rapport à une stratégie libérale [62].

Conservation des globules rouges : que se passe-t-il dans la poche ?

La durée maximale de conservation des poches de CGR est de 42 jours (hors cryoconservation) pour permettre de répondre aux critères de qualité suivants : hémolyse inférieure à 1 % à la fin de la période de conservation et persistance de plus de 75 % des érythrocytes transfusés dans le sang du receveur à 24 heures de la transfusion [63]. Dans les études observationnelles multicentriques ABC et CRIT, l'âge moyen des CGR transfusés était respectivement de 16 et 21 jours [5,6]. Durant la période de stockage, les globules rouges sont susceptibles de subir diverses altérations métaboliques, biochimiques et moléculaires regroupées sous le terme de lésions de stockage [64-67]. Ces altérations incluent notamment une déplétion en ATP et en 2,3-DPG,

une peroxydation lipidique et une oxydation protéique. Les globules rouges transfusés sont ainsi caractérisés par une fragilité particulière à l'hémolyse osmotique, une affinité accrue pour l'oxygène et une diminution de leur déformabilité. La solution de conservation subit par ailleurs des modifications biochimiques avec une augmentation de la concentration en potassium et en fer, une diminution du pH et une accumulation d'hémoglobine libre, de protéines et de lipides oxydés [64]. Ces modifications sont susceptibles de compromettre l'apport d'oxygène aux tissus et de favoriser une réponse pro-inflammatoire chez le patient transfusé. Pour autant, l'impact de la durée de conservation des CGR sur la morbi-mortalité des patients transfusés demeure débattu, en raison de conclusions contradictoires provenant d'études rétrospectives observationnelles hétérogènes [68-75]. L'étude prospective randomisée ABLE (ISRCTN44878718) comparant la transfusion de CGR récents (< 8 jours de stockage) et de CGR plus âgés devrait apporter des données de qualité concernant l'imputabilité de la durée de stockage sur la morbi-mortalité des patients de réanimation [76].

La déleucocytation des CGR est une obligation légale en France depuis 1998 et est réalisée par filtration avant la phase de stockage, pour un objectif de diminution du taux de leucocytes de 3 à 4 log et un nombre résiduel de globules blancs inférieur à 10^6 par concentré. La déleucocytation systématique a clairement permis la réduction de certains effets indésirables liés à la transfusion tels que les réactions frissons-hyperthermie, la transmission de virus à tropisme leucocytaire (CMV, HTLV) ou encore l'allo-immunisation anti-HLA [77]. En outre, la déleucocytation des CGR est susceptible de diminuer l'immomodulation induite par la transfusion de CGR et de diminuer les lésions de stockage [58]. Dans l'étude TRICC, l'absence de déleucocytation a été avancée pour expliquer la tendance à une augmentation de la mortalité chez les patients alloués au bras de transfusion libérale. Cependant, des résultats similaires ont été obtenus

avec du sang déleucocyté dans une étude pilote récente [74]. Au total, l'impact réel de la déleucocytation sur la morbi-mortalité en réanimation n'a pas été clairement établi, notamment sur le risque de développer une complication infectieuse [78-81].

Synthèse des recommandations actuelles

La synthèse des plus récentes recommandations nationales et internationales concernant la transfusion de CGR applicables à la réanimation et aux situations aiguës est résumée dans le Tableau 3 [82-86]. Un seuil transfusionnel de 7 g.dL^{-1} d'hémoglobine est ainsi communément retenu dans les situations cliniques aiguës en réanimation et hors réanimation. Les recommandations les plus récentes et spécifiques à la réanimation ne recommandent pas un seuil transfusionnel supérieur à celui de la population générale chez les patients coronariens stables [84]. En revanche, les recommandations concernant la stratégie transfusionnelle chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sont divergentes, et reflètent le faible niveau de preuve et les résultats parfois contradictoires retrouvés dans la littérature dans ce contexte spécifique. Les recommandations françaises publiées en 2002 sous l'égide de l'ancienne Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) sont en cours d'actualisation sous la forme de recommandations de bonne pratique par la Haute Autorité de santé [87].

Espoirs et déceptions des stratégies d'épargne transfusionnelle

La conférence de consensus sur la transfusion de CGR initiée en 2003 par la SRLF recommandait la mise en place d'une stratégie d'épargne transfusionnelle dans les services

Tableau 3 Seuils transfusionnels (taux d'hémoglobine) retenus par les recommandations nationales et internationales

	Patient hospitalisé en réanimation	Antécédent de maladie cardiovasculaire	Syndrome coronarien aigu
Conférence de consensus SRLF (2003) [82]	7 g.dL^{-1} ^a	9 g.dL^{-1}	10 g.dL^{-1}
American Association of Blood Banks (2012) [83]	7 g.dL^{-1}	8 g.dL^{-1} (ou signes cliniques de mauvaise tolérance)	-
British Committee for standards in hematology (2013) [84]	7 g.dL^{-1b}	7 g.dL^{-1}	$8-9 \text{ g.dL}^{-1}$
AFSSAPS (2012) [85]	7 g.dL^{-1}	$8-9 \text{ g.dL}^{-1}$	10 g.dL^{-1}
American College of Critical Care Medicine (2009) [86]	7 g.dL^{-1c}	7 g.dL^{-1}	8 g.dL^{-1}

SRLF : Société de réanimation de langue française ; AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé depuis 2012). ^a 8 g.dL^{-1} chez les patients âgés ou à la phase initiale du sepsis sévère ; ^b 9 g.dL^{-1} à la phase initiale du sepsis sévère si transport en oxygène inadéquat ; ^cPas de consensus sur le seuil transfusionnel chez les patients septiques

de réanimation [82]. La première étape d'une stratégie d'épargne transfusionnelle est probablement de réduire le vampirisme médical lié aux prélèvements sanguins. Outre une prescription raisonnée des examens biologiques, l'utilisation d'un système de réinjection de la purge sur la ligne artérielle ou de tubes d'examens à volume réduit ou de tubes pédiatriques peuvent permettre de diminuer la spoliation sanguine voire de diminuer le recours à la transfusion de CGR [88-91].

L'utilisation d'EPO, souvent associée à une supplémentation martiale, a été proposée afin de limiter le recours à la transfusion de CGR en réanimation, sur la base des excellents résultats obtenus chez les patients insuffisants rénaux et d'observations expérimentales d'inhibition de l'apoptose des progéniteurs érythroïdes obtenus chez des patients de réanimation [10]. Dans une large étude randomisée chez des patients de réanimation, un traitement par EPO ne permettait pas de diminuer le recours à la transfusion de CGR pour un seuil transfusionnel à 7 g.dL⁻¹ d'hémoglobine et entraînait un risque accru de thromboses veineuses profondes [92]. L'intérêt d'une supplémentation martiale seule chez les patients de réanimation reste à démontrer [1,84].

Enfin, l'utilisation des transporteurs de l'oxygène (perfluorocarbones et solutions d'hémoglobine) pourrait dans l'avenir présenter un intérêt en complément ou en substitution de la transfusion de CGR chez les patients de réanimation [93]. Le développement des premières générations de solutions d'hémoglobine a été marqué par la survenue de nombreux événements indésirables (toxicité rénale, effets vasoconstricteurs par neutralisation du monoxyde d'azote responsables d'ischémie myocardique). Les perfluorocarbones nécessitent pour être efficaces une ventilation en FiO₂=1. À l'heure actuelle et en dehors d'études cliniques chez le polytraumatisé ou en contexte chirurgical, la commercialisation de ces produits de substitution est limitée à quelques pays [1,89].

Conclusion

Il est aujourd'hui communément admis qu'une politique transfusionnelle restrictive permet de limiter l'exposition aux produits sanguins labiles et est probablement bénéfique en termes de morbidité pour la plupart des patients de réanimation. Les stratégies transfusionnelles au cours de certaines situations particulières dans lesquelles l'oxygénation tissulaire représente un objectif thérapeutique majeur (états septiques graves, syndrome coronarien aigu) mériteraient néanmoins d'être précisées par de nouvelles études cliniques. Le futur de la décision transfusionnelle repose probablement plus sur une approche individualisée tenant compte du terrain, de la situation clinique et de l'oxygénation tissulaire, que sur des seuils transfusionnels finalement assez

arbitraires, en gardant à l'esprit que le moins possible est probablement le mieux !

Liens d'intérêts : B. Champigneulle et F. Pène déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER (2012) Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1049-57
- Lelubre C, Vincent JL (2011) Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 1:43
- Thomas J, Jensen L, Nahiriak S, Gibney RTN (2010) Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung* 39:217-25
- Napolitano LM (2004) Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* 8:S1
- Vincent JL (2002) Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 288:1499
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2004) The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39-52
- Bouglé A, Harrois A, Duranteau J (2013) Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Intensive Care* 3:1
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 17:R76
- Marqué S, Cariou A, Chiche JD, et al (2006) Risk factors for post-ICU red blood cell transfusion: a prospective study. *Crit Care* 10:R129
- Lasocki S, Gaillard T, Rineau E (2013) Anaemia of the critically ill patients: pathophysiology and management. *Réanimation* 22:366-72
- Nguyen BV, Bota DP, Mélot C, Vincent JL (2003) Time course of hemoglobin concentrations in non-bleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 31:406-10
- Lasocki S, Millot S, Montravers P, Beaumont C (2009) Anémie en réanimation: physiopathologie et pistes thérapeutiques. *Hématologie* 15:139-46
- Scharte M, Fink MP (2003) Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 31:S651-7
- Alazia M, Colavolpe JC, Botti G, et al (1996) Spoliations sanguines liées aux prélèvements en réanimation. Étude préliminaire. *Ann Fr AnesthReanim* 15:1004-7
- Huet O, Duranteau J (2003) Transfusions érythrocytaires en réanimation: Histoire naturelle de l'anémie et de sa compensation. *Réanimation* 12:544-8
- Pont-Thibodeau Du G, Harrington K, Lacroix J (2014) Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. *Ann Intensive Care* 4:16
- Hebert PC, Tinmouth A, Corwin H (2003) Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:S672-S677
- Hameed SM, Aird WC, Cohn SM (2003) Oxygen delivery. *Crit Care Med* 31:S658-67
- Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al (1998) Human Cardiovascular and Metabolic Response to Acute, Severe Isovolemic Anemia. *JAMA* 279:217-21
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL (2007) Red blood cell transfusion in clinical practice. *The Lancet* 370:415-26

21. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al (2000) Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 93:1004–10
22. Saugel B, Klein M, Hapfelmeier A, et al (2013) Effects of red blood cell transfusion on hemodynamic parameters: a prospective study in intensive care unit patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 21:21
23. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, et al (2007) Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639–44
24. Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, et al (2012) Microvascular response to red blood cell transfusion in trauma patients. *Shock* 37:276–81
25. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, et al (2011) The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care* 1:46
26. Donati A, Damiani E, Luchetti M, et al (2014) Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Crit Care* 18:R33
27. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Nikitas N, et al (2012) Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis. *Intensive Care Med* 38:1843–50
28. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) 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* 340:409–17
29. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al (2001) Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 29:227–34
30. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al (2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 356:1609–19
31. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, et al (2013) Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med* 41:2354–63
32. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al (2013) Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:11–21
33. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al (2011) Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 365:2453–62
34. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al (2010) Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 304:1559–67
35. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al (2011) Conservative Versus Liberal Red Cell Transfusion in Acute Myocardial Infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *The American Journal of Cardiology* 108:1108–11
36. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al (2013) Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart Journal* 165:964–971.e1
37. Mudumbai SC, Cronkite R, Hu KU, et al (2011) Association of admission hematocrit with 6-month and 1-year mortality in intensive care unit patients. *Transfusion* 51:2148–59
38. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, et al (2010) Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 14:R92
39. Dejam A, Malley BE, Feng M, et al (2014) The effect of age and clinical circumstances on the outcome of red blood cell transfusion in the critically ill patients. *Crit Care* 18:487
40. Carson JL, Carless PA, Hébert PC (2012) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002042
41. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, et al (2008) Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 108:31–39
42. Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al (2012) Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 40:3140–5
43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
44. The ProCESS Investigators (2014) A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 370:1683–93
45. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
46. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371:1381–91
47. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al (2001) Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 345:1230–6
48. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al (2013) Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 173:132–9
49. Laine L (2013) Blood transfusion for gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:75–6
50. Osman D, Djibré M, Da Silva D, et al (2012) Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. *Ann Intensive Care* 2:46
51. de Franchis R, Baveno V Faculty (2010) Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol* 53:762–8
52. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al (2014) Effect of Erythropoietin and Transfusion Threshold on Neurological Recovery After Traumatic Brain Injury. *JAMA* 312:36
53. Goodnough LT (2003) Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 31:S678–S686
54. Goodnough LT (2013) Blood management: transfusion medicine comes of age. *The Lancet* 381:1791–1792
55. Vlaar AP, Juffermans NP (2013) Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *The Lancet* 382:984–94
56. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA (2004) Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 126:249–58
57. Vamvakas EC (2001) Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 97:1180–95
58. Raghavan M, Marik PE (2005) Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 127:295–307
59. Michalia M, Kompoti M, Panagiotakopoulou A, et al (2012) Impact of red blood cells transfusion on ICU-acquired bloodstream infections: a case-control study. *J Crit Care* 27:655–61
60. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, et al (2005) Transfusion practice and bloodstream infections in critically ill patients. *Chest* 127:1722–8
61. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al (2002) Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 30:2249–54
62. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al (2014) Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 311:1317–26
63. Cohen B, Matot I (2013) Aged erythrocytes: a fine wine or sour grapes? *Br J Anaesth* 111 Suppl 1:i62–70

64. Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, Bellomo R (2013) Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 3:2
65. Lelubre C, Vincent JL (2013) Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care* 17:R66
66. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH (2003) Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 31:S687–97
67. Hess JR (2014) Measures of stored red blood cell quality. *Vox Sanguinis* 107:1–9
68. Saager L, Turan A, Dalton JE, et al (2013) Erythrocyte storage duration is not associated with increased mortality in non-cardiac surgical patients: a retrospective analysis of 6,994 patients. *Anesthesiology* 118:51–8
69. Spinella PC, Carroll CL, Staff I, et al (2009) Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care* 13:R151
70. Katsios C, Griffith L, Spinella P, et al (2011) Red blood cell transfusion and increased length of storage are not associated with deep vein thrombosis in medical and surgical critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 15:R263
71. Pettilä V, Westbrook AJ, Nichol AD, et al (2011) Age of red blood cells and mortality in the critically ill. *Crit Care* 15:R116
72. Kadar A, Chechik O, Katz E, et al (2013) The effects of “old” red blood cell transfusion on mortality and morbidity in elderly patients with hip fractures – A retrospective study. *Injury* 44:747–50
73. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al (2008) Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 358:1229–39
74. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al (2004) Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 32:364–71
75. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent J-L (2009) Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49:1384–94
76. Lacroix J, Hebert P, Fergusson D, et al (2011) The Age of Blood Evaluation (ABLE) Randomized Controlled Trial: Study Design. *Transfusion Medicine Reviews* 25:197–205
77. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2002) Transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives: argumentaire. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cb4b2595aed2f3889bee4a4b5bd76c98.pdf (page consultée le 26/11/2014)
78. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al (2003) Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leuko-reduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 289:1941–9
79. Bilgin YM, van de Watering LMG, Eijnsman L, et al (2004) Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation* 109:2755–60
80. van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, et al (2004) Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ* 328:1281
81. Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, et al (2003) Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA* 289:1950–1956
82. Société de réanimation de langue française (2003) XXIIIe Conférence de consensus en réanimation et en médecine d’urgence - Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). *Réanimation* 12:531–7
83. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al (2012) Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 157: 49–58
84. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al (2013) guidelines on the management of anaemia and redcell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 160:445–64
85. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2002) Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. *Transfusion clinique et biologique* 9:333–56
86. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al (2009) Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 37:3124–57
87. Haute Autorité de Santé (2012) Note de cadrage: transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/cadrage_transfusions_de_globules_rouges.pdf (page consultée le 26/11/2014)
88. Fowler RA, Berenson M (2003) Blood conservation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 31:S715–20
89. Timmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA (2008) Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *Can Med Assoc J* 178:49–57
90. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, et al (2003) The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 31:653–7
91. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhswamy D, et al (2010) The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care* 14:R7
92. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al (2007) Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 357:965–76
93. Creteur J, Vincent J-L (2003) Hemoglobin solutions. *Crit Care Med* 31:S698–707