

TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES EN RÉANIMATION ACTUALITÉS 2012

Christophe Lelubre, Jean-Louis Vincent

Service des Soins Intensifs Polyvalents, Hôpital Universitaire Erasme,
Université Libre de Bruxelles. Route de Lennik 808, 1070-Bruxelles.
Belgique. E-mail: jlvincen@ulb.ac.be

RÉSUMÉ

Les transfusions de concentrés érythrocytaires sont une pratique très fréquente en milieu hospitalier, mais font l'objet depuis trois décennies d'une surveillance attentive. De nombreuses études observationnelles ont mis en évidence une association entre transfusion érythrocytaire et mortalité accrue. Le risque transfusionnel, autrefois ciblé sur la transmission d'agents infectieux, est actuellement centré davantage sur les complications non infectieuses parmi lesquelles figurent les altérations immunologiques susceptibles d'augmenter le risque d'infection (transfusion-related immunomodulation ou TRIM). Le « TRALI » (transfusion-related acute lung injury) et le « TACO » (transfusion-associated circulatory overload) peuvent contribuer aux complications respiratoires. Certaines études suggèrent un rôle délétère, y compris en termes de mortalité, joué par les lésions de préservation des globules rouges lors de leur conservation ex vivo, si bien que la transfusion de sang frais peut être préférable. Ces constatations renforcent la nécessité d'adopter une approche individualisée de la pratique transfusionnelle, adaptée aux besoins du patient plutôt que basée uniquement sur des seuils transfusionnels parfois rigides.

INTRODUCTION

Avec plus de 80 millions d'unités administrées à travers le monde, les transfusions de concentrés érythrocytaires sont une des interventions les plus fréquemment pratiquées en milieu médical [1]. Le milieu des soins intensifs est particulièrement concerné par cette pratique ; on estime, au travers de plusieurs grandes études observationnelles multicentriques menées ces vingt dernières années, qu'environ un tiers des patients nécessitent une transfusion au cours de leur séjour en réanimation [2-8]. Ainsi, dans l'étude européenne ABC [3] qui

investiguait 3147 patients issus de 198 unités de soins intensifs, 33 % d'entre eux étaient transfusés à un moment ou l'autre de leur séjour.

Si la transfusion peut sauver des vies dans le choc hémorragique ou l'anémie sévère [9], elle fait encore l'objet de débats, en raison de son association à une morbi-mortalité accrue [10]. L'objectif de cet article est de faire le point sur des aspects physiopathologiques clés permettant d'éclairer la prise de décision transfusionnelle.

1. BUTS DE LA TRANSFUSION EN CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES

Il est légitime de se demander quelles sont les raisons exactes motivant une décision transfusionnelle. Le but ultime d'une transfusion est d'augmenter le transport en oxygène vers les tissus périphériques (DO_2). Celui-ci dépend du débit cardiaque et du contenu artériel en oxygène, lui-même influencé par la concentration en hémoglobine, le degré de saturation en hémoglobine et, dans une moindre mesure, la pression partielle en O_2 (loi de Henry). Les études observationnelles indiquent que l'anémie du malade stable constitue une indication plus fréquente de transfusion que l'hémorragie [2-6, 8, 11].

2. L'ANÉMIE EN RÉANIMATION

L'anémie est particulièrement fréquente en réanimation, et apparaît de manière précoce. Ainsi, dans une étude observationnelle multicentrique en Ecosse, un quart des patients admis aux soins intensifs avaient un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 9 g.dl^{-1} [12]. Des chiffres similaires sont rapportés dans d'autres études telles que l'étude ABC, dans laquelle 29 % des patients avaient un taux d'Hb $< 10 \text{ g.dl}^{-1}$ lors de leur admission en réanimation [3]. De plus, lors du séjour en soins intensifs, les valeurs d'Hb ont tendance à diminuer précocement, en dehors de tout saignement, et peut-être plus encore chez les patients admis pour sepsis [3, 13]. Ainsi, dans une étude observationnelle menée sur 91 patients de soins intensifs indemnes de saignement, la chute moyenne du taux d'Hb était de $0,5 \text{ g.dl}^{-1}$ par jour durant les trois premiers jours ; au-delà du troisième jour, seuls les patients septiques voyaient encore leur taux d'Hb diminuer, indépendamment de la balance liquidienne [13], probablement en raison de l'intensité de la réponse inflammatoire ainsi qu'une plus grande quantité de prélèvements sanguins [13].

L'anémie aux soins intensifs est un phénomène multifactoriel volontiers comparé à l'anémie des pathologies inflammatoires chroniques [14]. Si certaines étiologies semblent évidentes dans la genèse de l'anémie (trauma, chirurgie, saignements digestifs), d'autres sont plus insidieuses, comme les prélèvements artériels ou veineux à des fins d'analyse, pouvant s'élever jusqu'à 40 ml par jour [3, 13]. D'autres mécanismes contribuent, comme une production altérée d'érythropoïétine lors de situations inflammatoires, des anomalies du métabolisme du fer et des troubles de la prolifération et de la différenciation des précurseurs érythroïdes médullaires [14].

La tolérance à l'anémie dépend fortement du statut volémique du patient, ses réserves physiologiques et ses comorbidités, ainsi que la dynamique de constitution (aiguë ou plus chronique) de l'anémie. Il est ainsi essentiel de distinguer l'anémie normovolémique de l'hémorragie. Une anémie normovolémique

est bien mieux tolérée qu'une situation de perte sanguine avec hypovolémie, dans laquelle le débit cardiaque s'abaisse ; dans ce dernier cas, la correction de l'hypovolémie par un remplissage vasculaire s'avérera essentielle pour permettre d'augmenter la DO_2 par la restauration du retour veineux. En revanche, chez le sujet sain soumis à une hémodilution normovolémique [15] (équivalent d'une anémie normovolémique), le débit cardiaque s'accroît principalement en raison d'une réponse adrénérurgique engendrant tachycardie (chez le sujet non anesthésié) [16] et contractilité accrue (augmentation du volume éjectionnel) ; la diminution de viscosité sanguine participe à cet accroissement de débit en augmentant le retour veineux et en diminuant la postcharge ventriculaire [15]. L'anémie normovolémique profonde s'accompagne d'une augmentation d'extraction de l'oxygène (O_2ER) ainsi que d'une redistribution de la circulation sanguine en faveur du cerveau et du myocarde (ce dernier au repos a déjà une O_2ER presque maximale [17]) au détriment des régions splanchnique et cutanée. Ces mécanismes physiologiques de compensation permettent à l'individu sain de tolérer des degrés relativement sévères d'anémie normovolémique [18, 19], bien que des altérations du segment ST aient parfois été décrites lors d'anémies profondes (Hb 5 g.dl⁻¹ en moyenne) [19], témoignant d'un certain degré d'ischémie myocardique silencieuse.

En revanche, un tel degré d'anémie chez le patient de réanimation peut ne pas être aussi bien toléré en raison d'une limitation des mécanismes physiologiques de compensation [17, 20] (coronaropathie, sténose aortique ou insuffisance cardiaque). Si l'hémodilution modérée (hématocrite cible : 28-29 %) chez le patient coronaropathe stable traité par bêta-bloquants avant chirurgie coronarienne semble bien tolérée [21, 22], l'anémie est en revanche associée à une mortalité accrue dans le syndrome coronarien aigu [23, 27].

3. EFFICACITÉ DE LA TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES

Si le but ultime de la transfusion est d'augmenter la DO_2 en périphérie afin de limiter l'hypoxie tissulaire, force est de constater que l'augmentation de la DO_2 après transfusion n'est pas toujours observée [25]. En effet, chez le patient hémodynamiquement stable, en l'absence de saignement, l'augmentation de la concentration en hémoglobine après transfusion pourrait être contrebalancée par une diminution du débit cardiaque, liée à une augmentation de la viscosité sanguine et une diminution de la stimulation orthosympathique adrénérurgique qui prévalait en situation d'anémie. De même, la consommation en oxygène (VO_2) après transfusion n'est pas toujours modifiée [26, 27]. Ces différences sont illustrées dans la Figure 1. Même si la DO_2 n'augmente pas, la transfusion peut diminuer le travail cardiaque et donc le risque d'ischémie myocardique chez le malade coronarien.

Une question importante est de savoir si les globules rouges transfusés sont capables d'atteindre la microcirculation afin d'y augmenter la DO_2 . Les lésions de conservation (« storage lesions » [1]) des érythrocytes durant leur stockage (discutées plus bas) engendrent notamment des modifications membranaires responsables d'une diminution de déformabilité des GR transfusés et d'une adhésion à l'endothélium vasculaire accrue [28], pouvant dès lors potentiellement altérer la microcirculation, déjà compromise chez beaucoup de malades, en particulier ceux qui sont septiques [29].

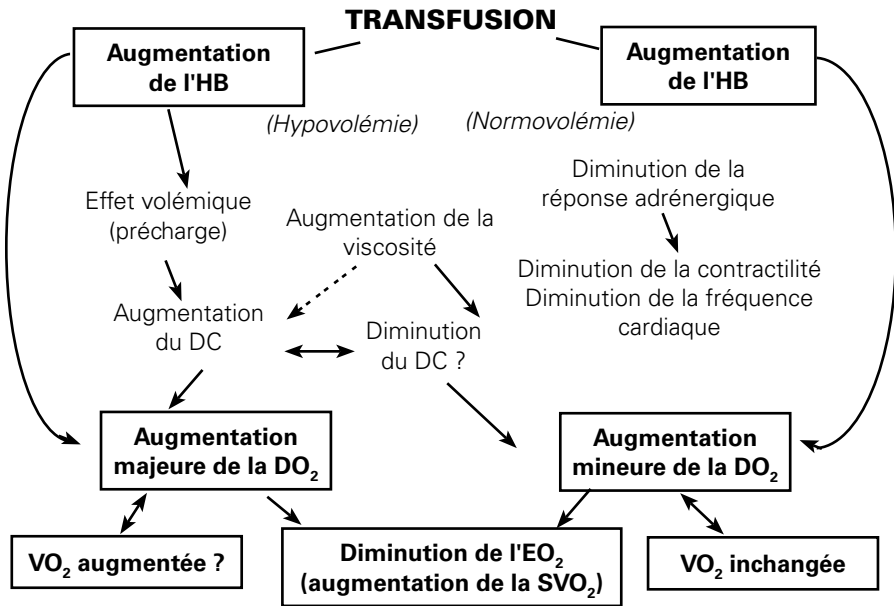


Figure 1 : Effets hémodynamiques des transfusions en présence et en absence d'hypovolémie. Le transport d'oxygène augmente davantage lors de l'hypovolémie.

Chez l'homme, les résultats d'études récentes évaluant l'impact des transfusions sur la microcirculation, évaluée soit de manière directe (SDF - Sidestream Dark Field, ou OPS : Orthogonal Polarization Spectral imaging) ou indirecte (NIRS - Near InfraRed Spectroscopy) [30] montrent une large variabilité interindividuelle dans les modifications microcirculatoires après transfusion. De manière intéressante, quatre études récentes portant sur la microcirculation de patients anémiques montrent une réponse divergente après transfusion, c'est-à-dire une tendance vers une amélioration de la microcirculation (évaluée par SDF ou NIRS) lorsque celle-ci était altérée initialement, mais une stabilité ou même une dégradation lorsqu'elle était peu altérée (Figure 2) [31-34]. De plus, les altérations microcirculatoires initiales ne pouvaient être prédites par les indices plus globaux de perfusion [31].

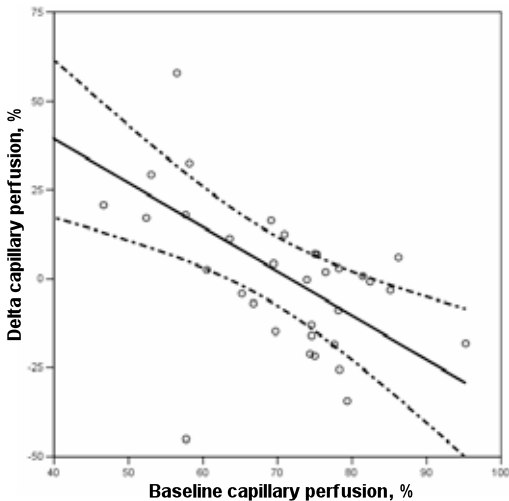


Figure 2 : Effets des transfusions sur la microcirculation en fonction des altérations préalables éventuelles chez 35 malades (référence 31 avec permission).

4. RISQUES ASSOCIÉS A LA TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES

Les effets secondaires liés à la transfusion ne peuvent pas être négligés et doivent être mis en rapport avec ses bénéfices potentiels. Si la préoccupation initiale concernait le risque de transmission d'agents infectieux (HIV, HBV, HCV, HTLV, contamination bactérienne...), celui-ci est actuellement devenu mineur grâce à une meilleure sélection des donneurs et des capacités de détection d'agents pathogènes accrues [35]. La préoccupation actuelle en termes de risques transfusionnels réside plutôt dans ce qu'il est convenu d'appeler « NISHOT » (Non Infectious serious Hazards Of Transfusion), c'est-à-dire les risques transfusionnels non infectieux [36]. Ceux-ci comprennent des réactions immunes (hémolyse aiguë, réactions non hémolytiques fébriles (« FNHTR »), réactions anaphylactiques, œdème pulmonaire lésionnel (« TRALI [37] » ou Transfusion-associated acute lung injury), purpura post-transfusionnel, maladie du greffon contre l'hôte (« TAGVHD »)) ou non immunes (erreurs de compatibilité, surcharge circulatoire associée aux transfusions (« TACO ») ; hyperkaliémie, hypocalcémie, coagulopathie de dilution après transfusion massive) ; par ailleurs, les leucocytes présents dans le sang transfusé peuvent être à l'origine de diverses altérations immunes chez le receveur communément appelées « TRIM » (Transfusion-associated immunomodulation) [38]. TRALI et TACO figurent actuellement parmi les deux causes principales d'insuffisance respiratoire post-transfusionnelle, et sont parfois considérés comme les principales causes de mortalité accrue après transfusion [39].

De plus, durant leur préservation ex vivo, les érythrocytes subissent une série de modifications biochimiques et biomécaniques nommées « lésions de préservation » (« storage lesions » [1]). Ces lésions complexes comprennent des altérations métaboliques (chute des taux de 2,3-DPG susceptible d'entraver la libération d'O₂, diminution du pool d'ATP, du système anti-oxydant érythrocytaire...), membranaires (oxydation de protéines membranaires, génération de microparticules pro coagulantes, formation de sphéro-échinocytes de déformabilité réduite...) et des modifications du milieu de conservation (acidose, libération de potassium, de cytokines pro-inflammatoires, de lipides tels le PAF, d'hémoglobine libre susceptible de se lier au monoxyde d'azote (NO), libération d'hème et de fer avec possibilité de lésions oxydatives...) [1]. Ces altérations sont toutefois en partie réversibles lors de la circulation des globules rouges dans la circulation, si bien que la contribution de ces altérations aux complications chez le patient transfusé reste une question fort débattue [40], face à laquelle plusieurs méta-analyses [41-43] n'ont pu apporter de réponse satisfaisante. Il est évidemment préférable de transfuser du sang frais, mais ceci soulève des questions logistiques importantes.

5. TRANSFUSION ET RISQUE DE MORTALITÉ

De nombreuses études ont montré une augmentation de mortalité liée aux transfusions. Dans une revue systématique de 45 études observationnelles étudiant l'impact des transfusions sur le devenir de 272596 patients (trauma, chirurgie générale, chirurgie orthopédique, syndromes coronariens aigus, soins intensifs), Marik et Corwin ont conclu que la transfusion était un facteur de risque indépendant de mortalité (odds ratio poolé OR) sur 12 études : 1,7 ; intervalle

de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,4-1,9), d'infections (OR sur 9 études : 1,8 ; 95 % CI : 1,5-2,2) et d'ARDS (OR sur 6 études : 2,5 ; 95 % CI : 1,6-3,3) [10]. Les trois études se rapportant à des patients de soins intensifs montraient une association significative entre transfusion de concentrés érythrocytaires et mortalité [3, 5, 44]. Ceci doit être interprété avec précaution dans la mesure où l'hétérogénéité importante des études empêchait la réalisation d'une méta-analyse globale et dans la mesure où des études plus récentes, faisant état d'un meilleur devenir des patients transfusés, n'ont pas été considérées. Ainsi, dans une analyse secondaire de l'étude SOAP (Sepsis Occurrence in the Acutely Ill patient), étude multicentrique prospective qui avait inclus 3147 patients dans 198 unités de soins intensifs européennes, les transfusions n'étaient pas associées à une mortalité accrue en analyse multivariée [7] ; au contraire, dans une analyse par score de propension, la mortalité était diminuée chez les patients transfusés ($p = 0,004$). Il est à noter que dans cette étude, un taux plus élevé de transfusion de GR déleucocytés (76 % vs 46 %) était rapporté en comparaison à l'étude précédente ABC [3], qui avait montré une mortalité accrue chez les patients transfusés après correction par score de propension. Plusieurs études ont montré une mortalité accrue par les transfusions chez des patients polytraumatisés [45] ou brûlés [46], après correction pour des facteurs confondants. En ce qui concerne les patients atteints de syndrome coronarien aigu, certaines études font état d'une mortalité accrue associée aux transfusions [47, 48] tandis que d'autres montrent l'effet inverse [49]. L'interprétation de ces études doit se faire avec prudence dans la mesure où la plupart sont des études observationnelles pro- ou rétrospectives, entachées de biais potentiels inhérents à ce type d'étude. Le biais le plus caricatural en médecine transfusionnelle réside dans le fait que les malades transfusés sont aussi les plus sévèrement atteints, mais bien d'autres biais plus difficiles à identifier ont été décrits [50]. Le contrôle de ce type de biais requiert des méthodes de correction statistique (régression logistique, scores de propension...) mais qui ont également leurs imperfections. De plus, il faut signaler que les pratiques transfusionnelles ont changé ces dernières années, à la fois par l'utilisation de concentrés déleucocytés [51], et par l'application de seuils transfusionnels plus restrictifs [52]. La leucoréduction, qui permet d'éliminer plus de 99,9 % des leucocytes circulants, pourrait diminuer l'incidence de certaines complications (réactions fébriles non hémolytiques, réduction de la transmission de virus comme EBV ou CMV...) et ainsi limiter les complications, même si cet effet est encore débattu à la lumière des dernières méta-analyses [53-55]. Quoi qu'il en soit, cette pratique, bien que coûteuse, est adoptée par un très grand nombre de centres et de pays à travers le monde.

6. DÉCISION TRANSFUSIONNELLE

Classiquement, la décision de transfuser repose sur l'existence de seuils transfusionnels le plus souvent basés sur des concentrations d'hémoglobine souvent interprétés de manière statique [56]. Les recommandations actuelles [57, 58] sont surtout basées sur l'étude randomisée « TRICC » [59] (Transfusion Requirements in Critical Care) dans laquelle les patients assignés à une stratégie transfusionnelle « restrictive » (transfusion si $Hb < 7 \text{ g.dl}^{-1}$) avaient des taux de mortalité similaires (voire diminués, dans les sous-groupes moins sévèrement atteints ou plus jeunes) à ceux soumis à une stratégie transfusionnelle « libérale » (transfusion si $Hb < 10 \text{ g.dl}^{-1}$). Cette étude était cependant caractérisée par le

faible nombre de patient finalement inclus dans l'étude, limitant la généralisation, ainsi que l'absence de leucoréduction des culots globulaires, procédure très répandue actuellement. Chez les patients de chirurgie cardiaque, la plus récente étude « TRACS » [60] (Transfusion requirements after cardiac surgery) qui visait à comparer une stratégie transfusionnelle restrictive (transfusion si l'hématocrite est $< 24\%$) à une stratégie plus libérale (transfusion si l'hématocrite est $< 30\%$) n'a pas montré de différence concernant le critère de devenir composite (mortalité à 30 jours, choc cardiogénique, ARDS, insuffisance rénale aiguë) entre les deux groupes. Très récemment, une revue systématique de littérature comparant ces deux types d'approche (restrictive vs libérale) chez des patients de neuroréanimation (traumatismes crâniens, hémorragies sous-arachnoïdiennes) déplorait l'absence de données de qualité suffisante pour pouvoir conclure en la supériorité d'une approche par rapport à l'autre [61].

Clairement, cette pratique transfusionnelle basée uniquement sur des valeurs d'hémoglobine a ses limites et constitue probablement une approche trop simpliste [56]. Il apparaît que la décision transfusionnelle devrait être prise individuellement, en considérant la balance risques-bénéfices à l'échelle de chaque patient, en tenant compte de ses comorbidités, parmi lesquelles la coronaropathie. Certains signes cliniques associés à l'anémie, tels que fatigue, pâleur, tachycardie peuvent appuyer la décision de transfuser bien qu'ils soient peu spécifiques. Il en va de même pour d'autres signes tels qu'angor ou altérations électrocardiographiques suggestives d'ischémie, encéphalopathie [62, 63] ou encore hyperlactatémie [64]. Des mesures indirectes de l'oxygénation tissulaires, telles la SvO_2 ou la $ScvO_2$ peuvent aussi être considérées [64], bien qu'imparfaites [65] ; ainsi, dans l'étude de Rivers et al. sur des patients en choc septique se présentant aux urgences, une transfusion en cas d'hématocrite $< 30\%$ et de $ScvO_2$ en dessous de 70% faisait partie de la stratégie qui a pu accroître la survie [66]. La mesure du rapport entre index cardiaque (CI) et ratio d'extraction de l'oxygène (O_2ER), qui est aux alentours de 12 (3/0,25) chez l'individu sain, pourrait également aider à la décision transfusionnelle chez le patient anémique cardiaque de réanimation [67], bien que ceci nécessite confirmation.

7. FAUT-IL D'AUTRES ÉTUDES PROSPECTIVES, RANDOMISÉES ?

La réponse n'est pas simple. Répéter l'étude canadienne TRICC avec du sang déleucocyté n'est pas la solution, au vu de l'hétérogénéité des populations concernées. La tentative a été faite par le groupe SOAP mais a rapidement avorté. En effet, transfuser un jeune traumatisé récent mais stabilisé alors que son taux d'hémoglobine est à $8,5\text{ g.dl}^{-1}$ est aussi difficile que ne pas transfuser un malade âgé coronaropathe qui a le même taux d'hémoglobine. Ce genre d'études serait un peu comparable à une étude portant sur le remplissage vasculaire chez le malade hypotendu : bénéfique chez les uns, délétère chez les autres, ce genre d'études est voué à montrer l'absence de bénéfice global de cette intervention.

CONCLUSION

Les études portant sur la transfusion sont très difficiles à interpréter compte tenu de limitations méthodologiques importantes : les études observationnelles sont limitées par l'impossibilité de prendre tous les facteurs de sévérité en compte, tandis que les études randomisées sont compliquées par l'hétérogénéité

des populations. La décision de transfuser doit rester individuelle, en prenant en compte non seulement le taux d'hémoglobine mais une série d'autres éléments cliniques et biologiques. La décision transfusionnelle doit résulter d'un arbitrage entre les conséquences néfastes de l'anémie et celles liées à la transfusion : entre deux maux, choisir le moindre....

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hess JR. Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci* 2010;43:51-9
- [2] Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, Pagliarello G, Sandham D, Schweitzer II, Boisvert D, Calder L. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999;3:57-63
- [3] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-1507
- [4] Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Contreras M. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002;57:530-4
- [5] Corwin HL, Gettinger A, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-Current clinical practice in the United States. *Critical Care Medicine* 2004;32:32-52
- [6] Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, Lee RJ, MacKirdy F, McClelland DB, Kinsella J, Wallis C. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. *Transfusion* 2004;44:1405-11
- [7] Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 2008;108:31-9
- [8] Westbrook A, Pettit V, Nichol A, Bailey MJ, Syres G, Murray L, Bellomo R, Wood E, Phillips LE, Street A, French C, Orford N, Santamaria J, Cooper DJ. Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2010;36:1138-46
- [9] Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, 2nd, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW, Were JB. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992;340:524-8
- [10] Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74
- [11] French CJ, Bellomo R, Finfer SR, Lipman J, Chapman M, Boyce NW. Appropriateness of red blood cell transfusion in Australasian intensive care practice. *Med J Aust* 2002;177:548-51
- [12] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, Cole S, McClelland DB. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32:100-9
- [13] Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in non-bleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:406-10
- [14] Scharfe M, et al. Red blood cell physiology in critical illness. *Critical Care Medicine* 2003;31:S651-7
- [15] Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 1994;78:1000-21
- [16] Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Viele MK, Watson JJ, Lieberman J, Kelley S, Toy P. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003;43:235-40
- [17] Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusion: physiology of oxygen transport. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21: 163-71
- [18] Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bunker R. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995;80:219-25
- [19] Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, Lieberman J, Watson J, Noorani M, Pastor D, Yeap H, Ho R, Toy P. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000;93:1004-10

- [20] Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993;265:H340-9
- [21] Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Christenson J, Diaper J, Morel D. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. *Crit Care Med* 2005;33:591-7
- [22] Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T. Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 1996;82:687-94
- [23] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-9
- [24] Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Swiatkowski A, Kowalski O, Stabryla-Deska J, Honisz G, Lekston A, Kalarus Z, Kukulski T. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;105:611-8
- [25] Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, Newell JC. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22:741-6
- [26] Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hébert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;46:014-2027
- [27] Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical Care* 2001;5:362-7
- [28] Chin-Yee IH, Gray-Statchuk L, Milkovich S, Ellis CG. Transfusion of stored red blood cells adhere in the rat microvasculature. *Transfusion* 2009;49:2304-10
- [29] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104
- [30] De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010;36:1813-25
- [31] Sakr Y, Chierigo M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, Creteur J, Gullo A, Vincent JL, De Backer D. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2007;35:1639-44
- [32] Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, Angotti JM, Magnotti LJ, Kerby JD, Rue LW, 3rd, Barnum SR, Patel RP. Microvascular response to red blood cell transfusion in trauma patients. *Shock* 2012;37:276-81
- [33] Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care* 2011;1:46
- [34] Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care* 2009;13 Suppl 5:S11
- [35] Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol* 2007;14:671-6
- [36] Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;108:759-69
- [37] Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009;147:431-43
- [38] Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21:327-48
- [39] Knowles S, Cohen H. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group: The 2010 Annual SHOT Report. 2011
- [40] Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 2009;49:1384-94
- [41] Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of «old» (versus «fresh») red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010;50:600-10
- [42] Vamvakas EC. Purported deleterious effects of «old» versus «fresh» red blood cells: an updated meta-analysis. *Transfusion* 2011;51:1122-3

- [43] Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion* 2011
- [44] Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005;33:1191-8
- [45] Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003;54:898-905
- [46] Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, Mozingo DW, Kagan RJ, Wahl W, Kemalyan NA, Fish JS, Gomez M, Sheridan RL, Faucher LD, Latenser BA, Gibran NS, Klein RL, Solem LD, Saffle JR, Morris SE, Jeng JC, Voigt D, Howard PA, Molitor F, Greenhalgh DG. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:1602-7
- [47] Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62
- [48] Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:1119-21
- [49] Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6
- [50] van de Watering L. Pitfalls in the current published observational literature on the effects of red blood cell storage. *Transfusion* 2011;51:1847-54
- [51] Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B, Schweitzer I, vanWalraven C, Devine D, Sher GD. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003;289:1941-9
- [52] Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17
- [53] Blumberg N, Zhao H, Wang H, Messing S, Heal JM, Lyman GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47:573-81
- [54] Fergusson D, Khanna MP, Tinmouth A, Hébert PC. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004;51:417-24
- [55] Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007;92:224-32
- [56] Vincent JL. Indications for blood transfusions: Too complex to base on a single number? *Ann Intern Med* 2012, mars 26
- [57] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327
- [58] Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 2012, mar 26
- [59] Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *New Engl J Med* 1999;340:409-17

- [60] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO, Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67
- [61] Desjardins P, Turgeon A, Tremblay M, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Moore L, McIntyre L, English S, Rigamonti A, Lacroix J, Fergusson D. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care* 2012;Apr 2;16(2):R54
- [62] Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92:1646-52
- [63] Weiskopf RB, Toy P, Hopf HW, Feiner J, Finlay HE, Takahashi M, Bostrom A, Songster C, Aminoff MJ. Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1028-32
- [64] Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010;14(2):213
- [65] Parsons EC, Hough CL, Seymour CW, Cooke CR, Rubenfeld GD, Watkins TR. Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Crit Care* 2011;15:R221
- [66] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77
- [67] Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 1994;105:1190-7