



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de la mesure de la ScvO<sub>2</sub> dans la décision transfusionnelle**

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin à 18 heures

Au Pôle Formation de la Faculté

**Par Vanessa Prod'homme**

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoit Tavernier**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe**

**Monsieur le Docteur Eric Kipnis**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Maher Fleyfel**

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé, actuelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) depuis 2012

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASA : American Society of Anesthesiologists

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CaO<sub>2</sub> : contenu artériel en oxygène

CGR : concentré de globules rouges

CPK : créatine phospho kinase

CST : coefficient de saturation de la transferrine

CTF : capacité totale de fixation de la transferrine

DC : débit cardiaque

DO<sub>2</sub> : ou TO<sub>2</sub>, transport en oxygène

GapCO<sub>2</sub> : différence de pression en dioxyde de carbone entre le sang veineux central et le sang artériel.

Hb : hémoglobine

IMC : indice de masse corporelle

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

POSSUM : Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity

SCA : syndrome coronarien aigu

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SOFA : Sequential Organe Failure Assessment

ScvO<sub>2</sub> : saturation veineuse centrale en oxygène

SvO<sub>2</sub> : saturation veineuse en oxygène

TO<sub>2</sub> : transport en oxygène

VES : volume d'éjection systolique

VO<sub>2</sub> : consommation d'oxygène

# Tables des matières

<b>RESUME</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>7</b>
1. POPULATION	7
2. PROTOCOLE	8
3. ANALYSE STATISTIQUE	10
4. COMITE D'ETHIQUE	11
<b>RESULTATS</b>	<b>12</b>
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	12
2. CARACTERISTIQUES PERI-OPERATOIRES	12
3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LE NOMBRE DE CGR TRANSFUSES	12
4. ANALYSE DES CONSTANTES VITALES ET DE LA REANIMATION HYDRO-ELECTROLYTIQUE	16
5. ANALYSE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES	16
6. COMPLICATIONS, DUREE DE SEJOUR	21
7. MORTALITE	22
8. ANALYSE EN SOUS-GROUPE	22
A. LE NOMBRE DE CGR TRANSFUSES.	23
B. L'EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES.	24
<b>DISCUSSION</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>39</b>
ANNEXE 1 : ACCIDENTS TRANSFUSIONNEL	39
ANNEXE 2 : EVENEMENTS INDESIRABLES POST-OPERATOIRES	40
ANNEXE 3 : DESIGN GENERAL DE L'ETUDE	42
ANNEXE 4 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DU GROUPE OPTIMISATION	42
ANNEXE 6 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT	48

## RESUME

**Contexte :** La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un acte courant en péri-opératoire, reposant sur des seuils d'hémoglobine (Hb) prédéfinis, avec un impact sur la morbi-mortalité et un bénéfice mal établi. L'objectif de l'étude est d'évaluer si une transfusion adaptée à l'optimisation de la saturation veineuse centrale en oxygène (ScVO<sub>2</sub>), dont le seuil en chirurgie est  $\geq 70\%$ , permet une épargne en CGR.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, monocentrique réalisée au CHRU de Lille en péri-opératoire. Le calcul du nombre de sujets nécessaires était de 100. Les patients porteurs d'une voie veineuse centrale, répondant aux critères de transfusion de la SFAR de 2003 étaient inclus, randomisés en 2 groupes : groupe Témoin (transfusion pour un seuil d'Hb selon la SFAR) ou groupe Optimisé (transfusion pour un seuil de ScVO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$ ). Les constantes cliniques (PA, FC, diurèse) et biologiques (Hb, ScVO<sub>2</sub>, troponine, lactate) de J0 à J5, la durée totale du séjour, les complications et la mortalité à 30 jours étaient recueillies. Une analyse en sous-groupe selon le seuil transfusionnel était réalisée. L'analyse était faite en intention de traiter. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

**Résultats :** Les paramètres démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes Témoin (n=43) et Optimisé (n=39). Il n'y a pas de différence significative du nombre de CGR transfusés entre les groupes Témoin (78) et Optimisé (80),  $p=0,23$ . Après transfusion, l'hémoglobine augmente de  $7,8 \pm 0,8$  à  $9,1$

$\pm 1,1$  g/dl dans le groupe Témoin ( $p < 10^{-10}$ ) et de  $8,0 \pm 1,1$  à  $9,4$  g/dl  $\pm 1,1$  dans le groupe Optimisé ( $p < 10^{-14}$ ). L'évolution de la ScVO<sub>2</sub> montre que les patients du groupe Optimisé ont amélioré le rapport apport/consommation en O<sub>2</sub> (Témoin :  $68,1\% \pm 10,3$  à  $71,3\% \pm 9,0$   $p=0,22$  ; Optimisé :  $64\% \pm 6,8$  à  $70,8\% \pm 9,1$   $p < 10^{-6}$ ). On constate que 45% des patients du groupe Témoin auraient pu bénéficier d'une épargne transfusionnelle en se basant sur la ScVO<sub>2</sub>. L'analyse au sein du groupe avec le seuil d'Hb le plus élevé (9 g/dl), révèle que la ScVO<sub>2</sub> augmente de façon significative de  $63,9\% \pm 4,6$  à  $70,7\% \pm 5,4$   $p=0,0007$ ) dans le groupe Optimisé.

**Conclusion** : Cette étude ne retrouve pas d'épargne transfusionnelle et ne peut statuer sur une diminution de la morbi-mortalité. La décision transfusionnelle pourrait être affinée par la mesure de la ScVO<sub>2</sub>, surtout chez les patients fragiles.

# INTRODUCTION

## 1. Justification de l'étude

La transfusion de concentrés érythrocytaires est une pratique largement répandue dans les services de soins, notamment en péri-opératoire. Il existe peu d'études contrôlées concernant les seuils transfusionnels, cela à tort, car il s'agit d'une pratique coûteuse, qui expose à des risques à la fois infectieux et non infectieux (à type de réaction aiguë d'incompatibilité, d'effet immunosuppresseur ou encore de syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel) non négligeables (1). Le but de la transfusion est d'améliorer le transport en oxygène ( $DO_2$ ) dans l'organisme (2) afin d'obtenir l'oxygénation tissulaire et cellulaire adaptée aux besoins ( $VO_2$ ). Actuellement, la décision transfusionnelle repose sur les critères de l'AFSSAPS globalement repris par la XXIIIème Conférence de Consensus de la Société de Réanimation de Langue Française avec la participation de la SFAR en 2003 (3). La décision de transfusion de concentrés érythrocytaires se base classiquement sur un niveau seuil du taux d'hémoglobine (Hb), adapté à des situations cliniques (exemple : sepsis) et aux comorbidités (antécédents cardiovasculaires, âge). Cependant, le critère de seuil d'hémoglobine est un élément de jugement statique et statistique qui ne prend pas en compte le rôle thérapeutique de l'hémoglobine dans l'adéquation  $TO_2/VO_2$ . De plus, les différents seuils d'Hb ont été établis par des avis d'experts s'appuyant sur des données propres à certaines populations.

La mesure de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO<sub>2</sub>) offre une approche simple de l'adéquation DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>. Le transport en oxygène au sein de l'organisme est assuré principalement par l'hémoglobine (Hb) contenue dans les érythrocytes. Un gramme d'hémoglobine peut transporter 1,39 ml d'O<sub>2</sub> (pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine). La quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine (saturation de l'hémoglobine en oxygène ; SaO<sub>2</sub>) additionnée à la faible quantité d'oxygène dissoute dans le plasma (PaO<sub>2</sub> x 0,003 en ml d'O<sub>2</sub>.mmHg<sup>-1</sup>) permet de déterminer le contenu artériel en oxygène (CaO<sub>2</sub>). Le transport artériel systémique de l'oxygène (TO<sub>2</sub>) est égal au produit du débit cardiaque (DC) par CaO<sub>2</sub>. Ainsi le transport en oxygène au sein de l'organisme dépend de plusieurs paramètres physiologiques : DC, Hb, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> selon la relation : TO<sub>2</sub> = DC x [(SaO<sub>2</sub> x Hb x 1,39) + PaO<sub>2</sub> x 0,003] . La quantité d'oxygène dissoute dans le plasma peut être négligée, et TO<sub>2</sub> devient : TO<sub>2</sub> = DC x SaO<sub>2</sub> x Hb x 1,39. En négligeant l'O<sub>2</sub> dissout, la SvO<sub>2</sub> dépend de VO<sub>2</sub>, de SaO<sub>2</sub>, du DC, de l'Hb, et du pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine, selon la relation :

$$\mathbf{SvO_2 \approx SaO_2 - VO_2 \times (DC \times Hb \times 1,39)^{-1}}$$

La SvO<sub>2</sub> peut être approchée par la mesure de la saturation veineuse en oxygène au niveau du territoire cave supérieur (ScvO<sub>2</sub>). Une valeur de ScvO<sub>2</sub> de 70% peut être choisie aujourd'hui pour rendre compte de l'état de l'adéquation VO<sub>2</sub>/TO<sub>2</sub> (4).

Chez des adultes sains, une diminution du taux d'hémoglobine jusqu'à 7 g/dl voir 5 g/dl (5, 6) n'a pas induit d'inadéquation VO<sub>2</sub>/TO<sub>2</sub>. Conjointement une saturation en oxygène du sang veineux mêlé a été mesurée et ressort à 68%. Une ScvO<sub>2</sub> de 70% représente un niveau de sécurité témoignant d'une adaptation circulatoire de l'organisme sans augmentation nette de l'extraction en oxygène.



Au décours d'une étude observationnelle réalisée au CHRU de Lille (7), chez 60 patients ayant bénéficié d'une chirurgie digestive ou vasculaire, porteurs d'un cathéter veineux central, la ScvO<sub>2</sub> a été mesurée de manière observationnelle avant et après une transfusion sanguine librement décidée par le médecin anesthésiste en dehors de toute instabilité hémodynamique. Pour la moitié des patients entrants dans les recommandations du Consensus, la transfusion a été réalisée alors que la ScvO<sub>2</sub> était supérieure à 70% (75,3% [70,0-79,9]).

Une décision transfusionnelle associant niveau d'hémoglobine (tel que défini par les recommandations de Consensus) et ScvO<sub>2</sub> ≥ 70% devrait donc s'accompagner d'une épargne sanguine théorique d'environ 50% sans compromettre la sécurité du patient. Ainsi, selon cette approche, une anémie ne devrait être corrigée chez un patient hémodynamiquement stable et porteur d'une voie veineuse centrale que lorsque la ScvO<sub>2</sub> est inférieure à 70%.

L'objectif de l'étude est donc de préciser l'intérêt de la ScvO<sub>2</sub> en complément des critères définis par le Consensus dans la prise de décision transfusionnelle et d'évaluer son impact sur l'économie de concentrés érythrocytaires transfusés.

## **2. Objectifs de la recherche**

L'objectif principal est d'évaluer la réduction du nombre de concentrés érythrocytaires transfusés dans le groupe Optimisation (décision transfusionnelle prise selon les critères du Consensus et la mesure de la ScvO<sub>2</sub>) par rapport au groupe Témoin (décision reposant uniquement sur les critères du Consensus), sur un période de 6 jours comptés à partir de la première décision transfusionnelle.

Les objectifs secondaires sont :

- par l'intermédiaire de la réduction transfusionnelle, la mise en évidence d'une diminution des accidents post-transfusionnels (Annexe 1) sans augmentation des évènements indésirables post-opératoires (Annexe 2).
- d'étudier les paramètres pré / post transfusionnels selon le seuil transfusionnel retenu afin d'isoler une catégorie de patients qui pourrait se démarquer du reste de la population en terme de besoin transfusionnel.

# MATERIELS ET METHODES

L'étude était prospective, randomisée, monocentrique, L'inclusion des patients s'est effectuée de novembre 2009 à octobre 2013.

## 1. Population

L'étude a porté sur les patients hospitalisés dans les services de chirurgies viscérale, thoracique, vasculaire (hospitalisation conventionnelle et unité de soins intensifs péri-opératoires) et de réanimation chirurgicale du CHRU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge entre 18 et 99 ans
- La présence d'un cathéter veineux central, posé dans le territoire cave supérieur, en place (cathéter sous clavier ou jugulaire interne)
- La correspondance aux critères de transfusion des recommandations de la XXIIIème Conférence de Consensus sur la transfusion érythrocytaire

Les critères d'exclusion étaient :

- La transfusion en urgence vitale
- Un saignement actif nécessitant une prise en charge chirurgicale, endoscopique ou radiologique en urgence (dans les quatre heures)

- Une instabilité hémodynamique avec une PAS inférieure à 90 mmHg
- Un sepsis sévère, un choc septique, ou tout état de choc
- Une insuffisance rénale aiguë organique ou chronique dialysée
- Le traumatisé crânien
- La femme enceinte, le patient mineur, l'adulte sous tutelle
- Un patient porteur d'une cardiopathie ischémique aiguë à type de syndrome coronarien aigu, d'angor instable ou d'un antécédent d'infarctus du myocarde datant de moins de un mois

## **2. Protocole**

Après information et consentement éclairé, le patient était inclus selon une table de randomisation à J0 dans le groupe Témoin ou le groupe Optimisé par tirage au sort d'une enveloppe opaque. Le design général de l'étude est présenté dans l'Annexe 3. Un bilan pré-transfusionnel était réalisé, comprenant un bilan ferrique (fer sérique, transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine CTF, coefficient de saturation de la transferrine CST, ferritinémie). Puis quotidiennement jusqu'à J5, un suivi biologique était poursuivi avec mesure du taux d'Hb, du lactate, de la troponine et des CPK. Ce même bilan biologique était répété si transfusion, après l'administration du CGR. Un suivi électrocardiographique était effectué en cas de douleur thoracique.

Dans le groupe Témoin, la décision transfusionnelle était basée uniquement sur le taux d'hémoglobine adapté au terrain et aux comorbidités (Figure 1).

Valeur cible du taux d'Hb (g/dl)	Antécédents et situation clinique du patient
≥ 9	Cardiopathie ischémique stable ; angor stable (absence de crise > 1 mois) ; ATCD IDM > 1 mois
≥ 8	> 60 ans, sepsis non sévère
≥ 7	Autres cas

**Figure 1.** Recommandations transfusionnelles SFAR 2003

Dans le groupe Optimisation, la décision transfusionnelle n'était initiée que si la ScVO<sub>2</sub> était ≤ 70% et poursuivie jusqu'à optimisation. La ScVO<sub>2</sub> était mesurée quotidiennement jusqu'à J5 en plus du bilan biologique cité précédemment. En l'absence de transfusion, un traitement par trois injections de 100 mg de Venofer® espacées de 48h, était mis place, en l'absence de contre-indication à ce traitement et sans dépasser la dose totale calculée selon la formule :

$$\text{Déficit en fer total (mg)} = \text{poids corporel (kg)} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle}) (\text{g/ml}) \times 2,4$$

Le but de ce traitement était de diminuer le nombre de patients transfusés secondairement, au-delà de J5 de l'inclusion.

En cas d'évènement indésirable grave tel que défini dans les Annexes 1 et 2 ou en cas de violation de protocole, le patient sortait du protocole. Chaque sujet pouvait sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordinateur, mais aussi par décision d'un co-

investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il était mentionné dans le consentement.

### **3. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS (SAS institute – CARY NC – USA), sous la responsabilité d'un statisticien du département de Biostatistiques du CHRU de Lille.

En se fondant sur l'étude préliminaire réalisée au sein du CHRU de Lille (6), le critère de jugement principal faisait apparaître une prévision d'épargne sanguine de 25% dans le groupe Optimisation. Pour mettre en évidence une telle épargne transfusionnelle, le calcul du nombre de sujets nécessaires a porté à 100 le nombre de patients à inclure (risque  $\alpha = 5\%$  ; risque  $\beta = 5\%$ ), soit 50 patients par groupe.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les données descriptives numériques ont été décrites par leurs moyennes, déviations standard en cas de distribution normale, ou par leurs médianes, quartiles. Les paramètres qualitatifs ont été décrits par les fréquences.

La normalité des paramètres a été étudiée à l'aide d'une série de critères : analyse graphique, analyse de la distribution et tests de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées par un test t de Student, ou par le test non paramétrique de Mann et Whitney lorsque cela était nécessaire.

Les données appariées quantitatives ont été comparées par le un test t de Student ou par le test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon.

Les comparaisons de fréquence ont été réalisées avec un test du Chi<sup>2</sup>, ou par le test exact de Fisher si nécessaire.

Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

#### **4. Comité d'éthique**

L'étude a été conduite selon les bonnes pratiques cliniques et les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Une information complète orale et écrite était donnée auprès des patients. Le consentement écrit éclairé a été recueilli avant l'entrée dans l'étude pour chaque patient. Le protocole a été approuvé par le CPP.

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques des patients

Quatre-vingt deux patients ont été inclus, sur une période de quatre ans (de novembre 2009 à octobre 2013) et analysés en intention de traiter. Le groupe Témoin regroupait 43 personnes, pour 39 dans le groupe Optimisé. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les caractéristiques démographiques et les comorbidités (Table 1).

## 2. Caractéristiques péri-opératoires

Les patients ont bénéficié de chirurgies variées (Figure 2). Les données per et post opératoires n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes (Table 2).

## 3. Critère de jugement principal : le nombre de CGR transfusés

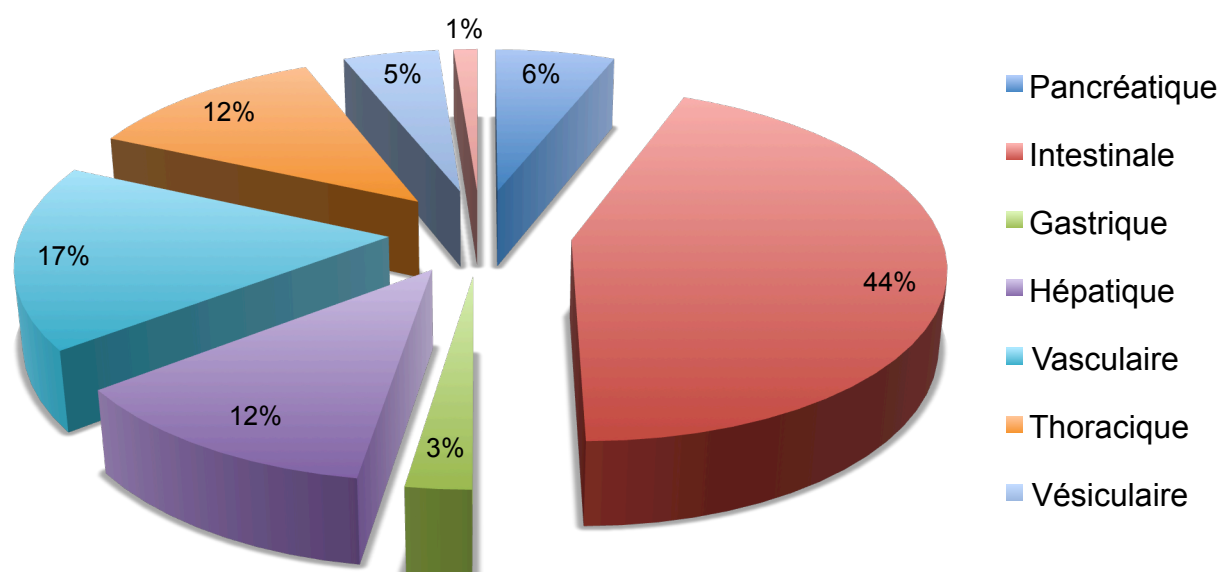
Le nombre de CGR transfusés au total dans le groupe Optimisé était plus élevé que dans le groupe Témoin avec un score de 80 contre 78. La différence observée n'était pas significative ( $p=0,24$ ).

La majorité des CGR ont été transfusés le premier jour (Figure 3). Le nombre moyen de CGR transfusés par patient était de  $1,8 \pm 1,07$  et  $2,2 \pm 1,3$  dans les groupes Témoin et Optimisé respectivement ( $p=0,23$ ). La figure 4 illustre la répartition du nombre de CGR transfusés par patient selon le groupe.



<b>Table 1. Caractéristiques de base de la population *</b>		
<b>Variable</b>	<b>Groupe Témoin (N=43)</b>	<b>Groupe Optimisé (N=39)</b>
Age (années)	64,5 ±12,9	62,6 ±15
Sexe (%)		
Masculin	74,4	71,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ±6,7	24 ±5,2
Obésité (%)	25,6	12,8
Dénutrition (%)	11,6	25,6
Antécédents (%)		
HTA	69,8	60
Diabète	32	23
Coronaropathie	32,6	28,2
AOMI	16,3	30,8
Insuffisance cardiaque	20,9	20,5
Alcoolisme chronique	16,3	18
BPCO ou emphysème	16,3	18
Cirrhose	4,6	5,1
Cancer	46,5	38,5
Insuffisance rénale chronique	11,6	12,8
Tabagisme actif	27,9	30,7
score ASA (%)		
3 et 4	58,1	61,5
score de Lee > 2 (%)	37,2	35,9
NYHA ≥3 (%)	21	20,5
Infection en cours (%)	23,3	30,8
Seuil transfusionnel d'Hb - nombre (%)		
1	5 (11,6)	5 (12,8)
2	19 (44,2)	17 (43,6)
3	19 (44,2)	17 (43,6)
Bilan biologique		
Hb (g/dl)	11,46 ±2,2	10,9 ±2,14

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes quelque soit la variable.

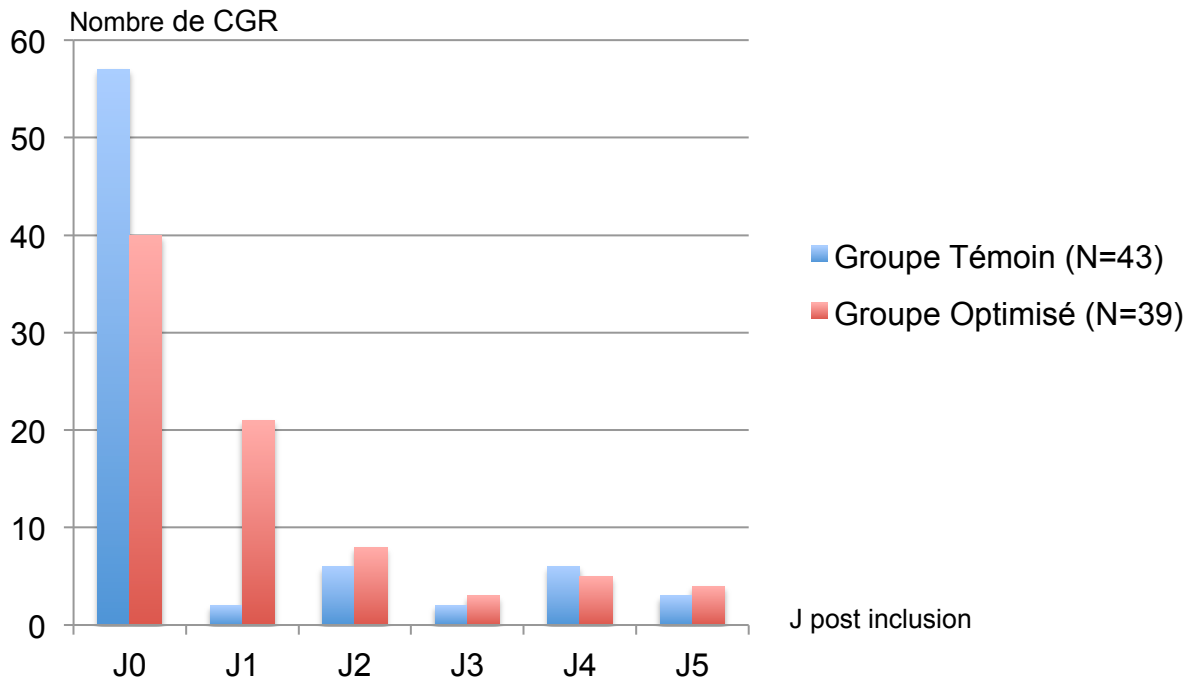


**Figure 2.** Type de chirurgie

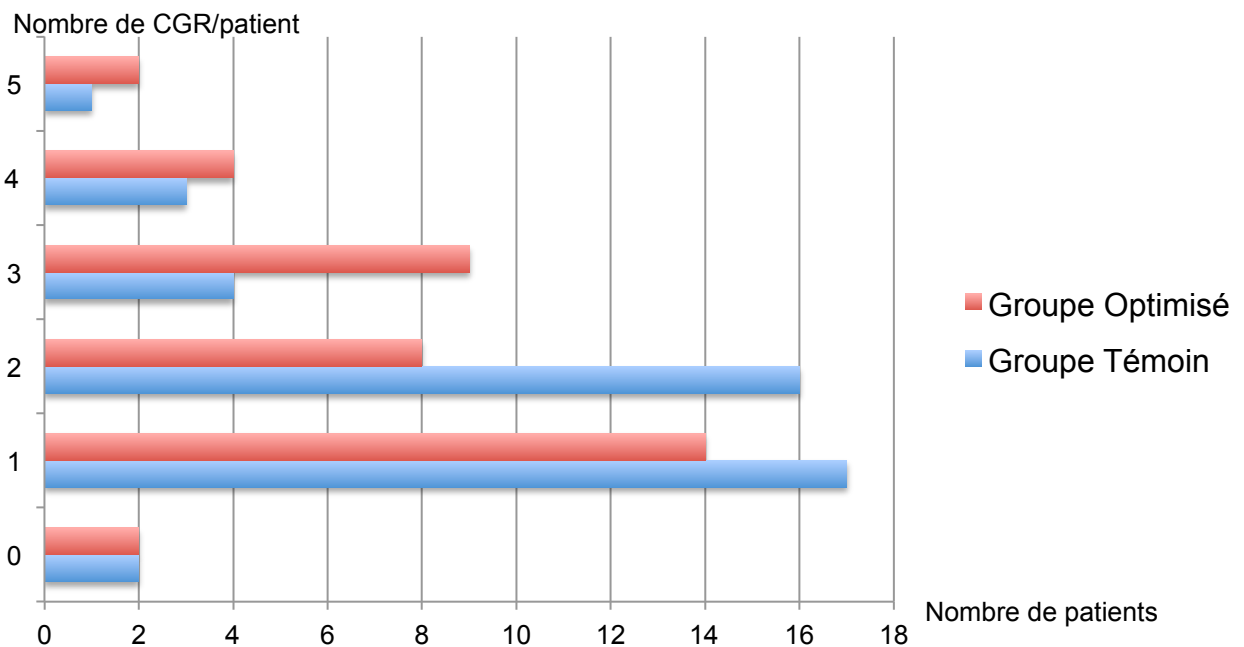
<b>Table 2.</b> Caractéristiques péri-opératoires *		
<b>Variable</b>	<b>Groupe Témoin (N=43)</b>	<b>Groupe Optimisé (N=39)</b>
Score Possum	21,7 ±6	24,1 ±7,5
Score Possum chirurgie	15,4 ±6,6	14,2 ±5,5
Données per-opératoires		
Durée de la chirurgie (heure)	4,42 ±2,4	4,6 ±2,7
Saignement per-opératoire (ml)	450 ±501	468 ±798
Remplissage per-opératoire (ml)	2577 ±1433	2705 ±1830
Score SOFA		
J1	2,49 ±2,6	2,8 ±4
J5	1,54 ±2,2	1,9 ±3
Pertes liquidiennes (ml)		
J2	442 ±490	364 ±487
J3	392 ±552	336 ±492
J4	312 ±448	283 ±485
J5	521 ±1305	192 ±420

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes quelque soit la variable.

J1 à J5 correspondent au J post opératoire.



**Figure 3.** Nombre de CGR transfusés par groupe selon le J post inclusion (J0 : jour de l'inclusion)



**Figure 4.** Répartition du nombre de CGR transfusés par patient selon le groupe de randomisation

#### 4. Analyse des constantes vitales et de la réanimation hydro-électrolytique

La comparaison des paramètres hémodynamiques (PAS, PAD, PAM, FC, diurèse), de la SpO<sub>2</sub>, de la température, et de l'apport hydro électrolytique entre J0 et J1, ne retrouvait pas de différence statistiquement significative sur l'ensemble des patients, ni au sein du groupe Optimisé. L'analyse au sein du groupe Témoin révélait des différences significatives des variations de PA (Table 3).

Table 3. Evolution des paramètres hémodynamiques *		
Variable	Groupe Témoin (N=46)	Groupe Optimisé (N=36)
Fréquence cardiaque (batt/min)		
J0	81 ±25	87 ±20
J1	81 ±25	86 ±19
PAS (mmHg)		
J0	123 ±38	125 ±30
J1	125 ±39	124 ±30
PAD (mmHg)		
J0	62 ±20	68 ±15
J1	65 ±21 ★	68 ±15
PAM (mmHg)		
J0	83 ±25	87 ±19
J1	85 ±27 ★	87 ±19
Diurèse (ml)		
J0	2112 ±1244	2042 ±894
J1	2326 ±1555	2417 ±1037

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type.

★La différence observée est statistiquement significative  
(PAD : p = 0,027 / PAM : p = 0,042)

#### 5. Analyse des paramètres biologiques

Le bilan ferrique réalisé à l'inclusion n'était pas statistiquement comparable entre les deux groupes (Table 4).

<b>Table 4. Bilan ferrique à l'inclusion *</b>		
<b>Variable</b>	<b>Groupe Témoin (N=43)</b>	<b>Groupe Optimisé (N=39)</b>
Fer sérique (mcg/dl)	28,6 ±26,7	42,7 ±640
CST (%)	16,9 ±18,8	17,1 ±12,2
CTF (mcg/dl) ★	211 ±83	146,7 ±65,4
Transferrine (g/l) ★	6,18 ±25	1,02 ±0,45
Ferritine (ng/ml)	527 ±568	566 ±510,5

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type.

★ La différence observée est statistiquement significative  
(CTF : p = 0,003 / Transferrine : p = 0,001)

Sur les 159 épisodes de transfusion, des doubles transfusions ont été réalisées pour 2 patients du groupe Témoin et 1 patient du groupe Optimisé. Trente huit résultats sanguins post transfusion étaient manquants dans le groupe Témoin et vingt huit dans le groupe Optimisé. Il pouvait s'agir d'un prélèvement non effectué, non réceptionné, non analysé, non conforme à l'examen prescrit, ou encore d'un échec de prélèvement sur la voie veineuse centrale. Le suivi biologique sur cinq jours n'a pas été conduit jusqu'au bout pour 15 patients du groupe Témoin et 12 patients du groupe Optimisé. Quatre-vingt huit pour cent des patients du groupe Témoin ont eu une analyse de gaz du sang veineux central à J0, dont les données ont été analysées a posteriori.

Après transfusion du premier CGR, l'Hb augmentait de façon significative avec une moyenne qui évoluait de 7,8 ± 0,8 à 9,1 ± 1,1 g/dl ( $p < 10^{-10}$ ), et de 8,0 ± 1,1 à 9,4 g/dl ± 1,1 ( $p < 10^{-14}$ ) respectivement pour les groupes Témoin et Optimisé.

Après le deuxième CGR, la moyenne d'Hb augmentait de  $8,1 \pm 1,0$  à  $9,5$  g/dl  $\pm 1,4$  pour le groupe Témoin, et de  $8,8 \pm 0,6$  à  $9,6$  g/dl  $\pm 0,3$  pour le groupe Optimisé ( $p = 0,03$ ).

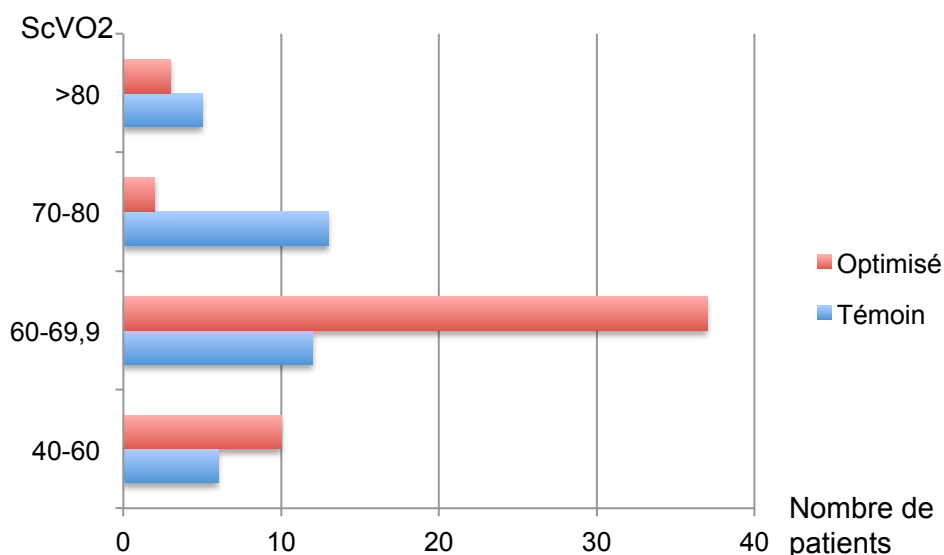
De base, les valeurs de ScVO<sub>2</sub> étaient statistiquement comparables entre les 2 groupes avec une moyenne pour le groupe Témoin de  $70,0 \% \pm 10,1$  et de  $68,1 \% \pm 10,5$  pour le groupe Optimisé.

Après la transfusion d'un premier CGR, la ScVO<sub>2</sub> évoluait en moyenne de  $68,1 \pm 10,3$  à  $71,3 \% \pm 9,0$  dans le groupe Témoin, et de  $64,0 \pm 6,8$  à  $70,8 \% \pm 9,1$  dans l'autre groupe. L'augmentation de la ScVO<sub>2</sub> était statistiquement significative dans le groupe Optimisé ( $p < 10^{-6}$ ).

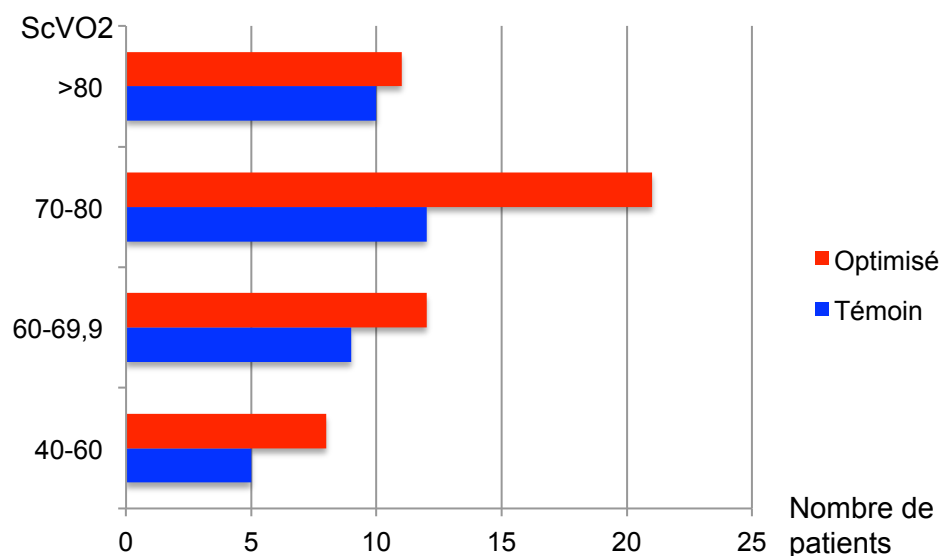
En fin de protocole (fin de transfusion(s) pour un seuil d'hémoglobine ou de ScVO<sub>2</sub>), on retrouve les mêmes profils puisque l'hémoglobine augmentait en moyenne de façon statistiquement significative dans les groupes Témoin et Optimisé (respectivement de  $7,8 \pm 0,8$  à  $9,3$  g/dl  $\pm 1,2$  ;  $p < 10^{-13}$  et de  $8,0 \pm 1,0$  à  $9,6$  g/dl  $\pm 1,0$  ;  $p < 10^{-17}$ ).

La ScVO<sub>2</sub> augmentait de façon significative dans le groupe Optimisé ( $64,7 \pm 6,9$  à  $70,8\% \pm 10,0$  ;  $p = 0,00045$ ), mais pas au sein du groupe Témoin ( $69,2 \pm 10,1$  à  $73,2\% \pm 9,6$  ;  $p = 0,06$ ).

Les figures 5 et 6 reprennent par tranches la distribution des valeurs de ScVO<sub>2</sub>.

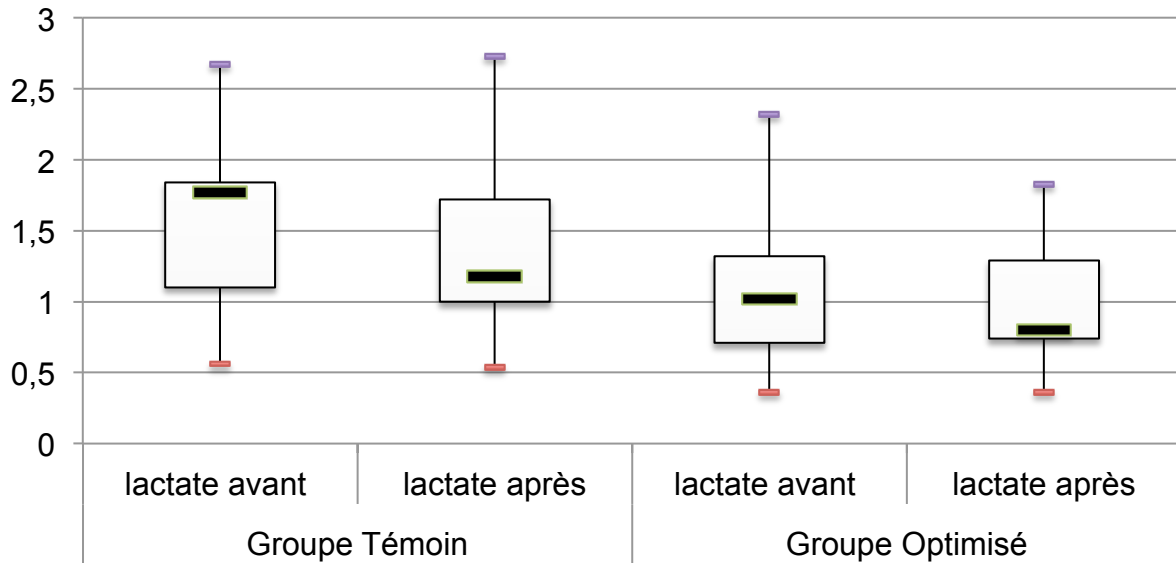


**Figure 5.** Répartition des valeurs de ScVO<sub>2</sub> (%) avant transfusion selon le groupe de randomisation.

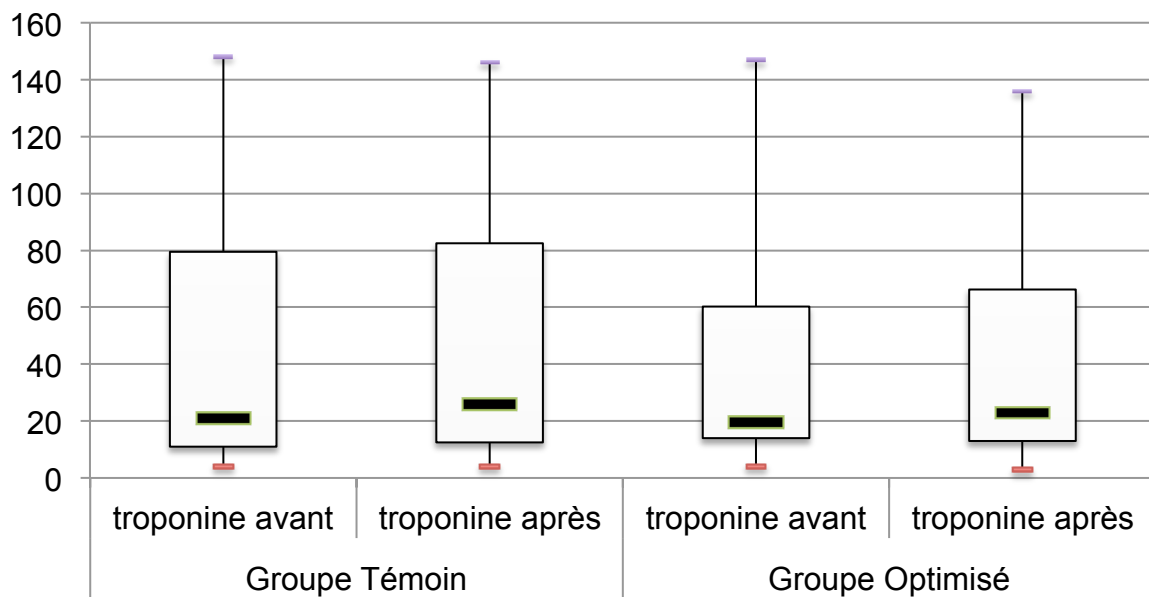


**Figure 6.** Répartition des valeurs de ScVO<sub>2</sub> (%) en fin de protocole de transfusion selon le groupe de randomisation.

En ce qui concerne les variations de lactate et de troponine après la transfusion d'un CGR (aucune analyse après la transfusion d'un 2<sup>e</sup> ou d'un 3<sup>e</sup> CGR n'a été réalisée en raison de l'absence de données), aucune différence significative n'a été relevée dans aucun des 2 groupes (Figures 7 et 8).



**Figure 7.** Evolution du taux de lactate (mg/l) après le 1<sup>er</sup> CGR transfusé.  
Témoin :  $p = 0,44$  / Optimisé :  $p = 0,96$

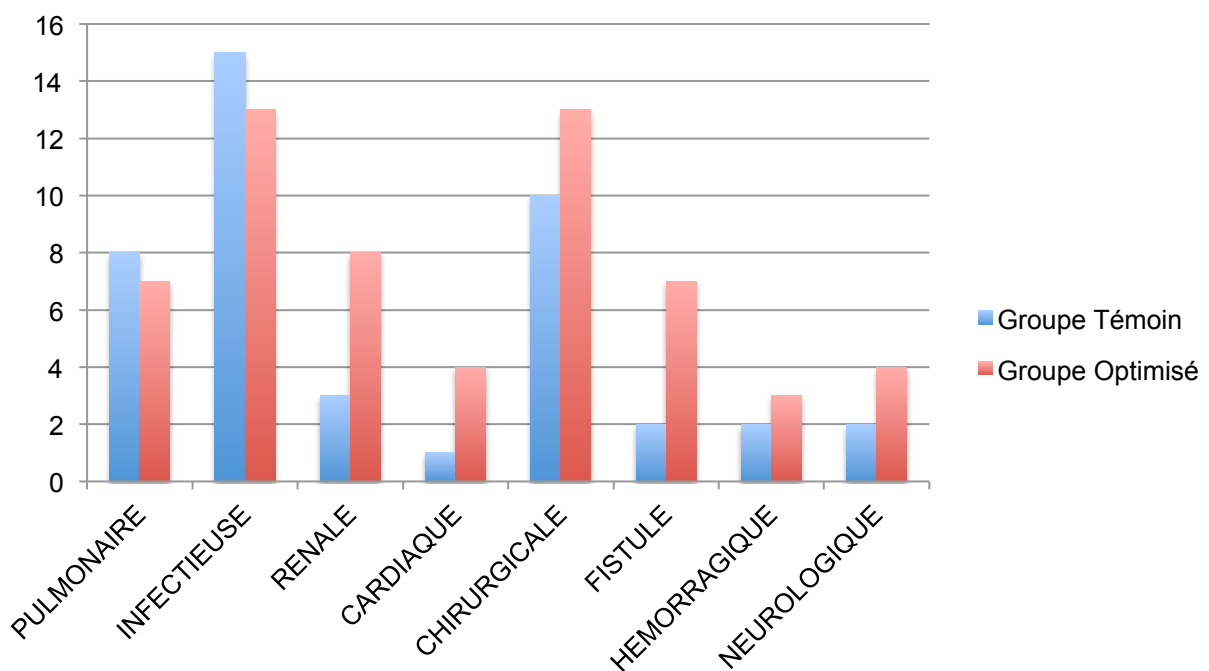


**Figure 8.** Evolution du dosage de la troponine (ng/l) après le 1<sup>er</sup> GCR transfusé.  
Témoin :  $p = 0,55$  / Optimisé :  $p = 1$



## 6. Complications, durée de séjour

Quelque soit le groupe de randomisation, aucune complication de la transfusion n'est survenue au cours de l'étude, et le nombre de complications ne différait pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes (Figure 9), ou bien le nombre de complications peu important ne permettait pas de réaliser des analyses fiables.



**Figure 9.** Nombre de complications post-inclusion et leur type selon le groupe de randomisation.

Les durées de séjours en hospitalisation conventionnelle et en réanimation ne variaient pas de façon statistiquement significative entre les deux groupes, avec une valeur de  $p = 0,52$  et  $p = 0,71$  respectivement (Table 5).

<b>Table 5.</b> Durées moyennes de séjour selon le groupe de randomisation *		
Durée moyenne de séjour (jours)	Groupe Témoin	Groupe Optimisé
en hospitalisation conventionnelle	14,6 ± 19,2	15,7 ± 14,2
en réanimation	5,6 ± 11	7,1 ± 15,2

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type

## 7. Mortalité

A un mois d'évolution, quatre décès ont été relevés dans le groupe Optimisé et deux dans le groupe Témoin. Avec le Test de Fisher, la différence n'est pas significative avec  $p = 0,42$ .

## 8. Analyse en sous-groupe

Afin d'avoir des effectifs suffisants, les patients dont le seuil était inférieur à 7 g/dl ou à 8 g/dl ont été regroupés (groupe A), alors que les patients avec un seuil inférieur à 9 g/dl constituaient un groupe à part entière (groupe B). Les caractéristiques de base des 2 groupes sont reprises dans la table 6.

<b>Table 6.</b> Caractéristiques de base des sous groupes *			
<b>Variable</b>	<b>Groupe A (N=47)</b>	<b>Groupe B (N=35)</b>	
Age (années)	59,1 ±14,8	69,6 ±9,6	
Sexe (%)			
Masculin	67,4	80,6	
Obésité (%)	10,8	30,6	p = 0,02
Antécédents (%)			
HTA	52,2	80,6	p = 0,007
Diabète	17,4	33,3	
Coronaropathie	0	69,4	p < 0,0001
AOMI	6,5	44,4	p < 0,0001
Insuffisance cardiaque	2,17	44,4	p < 0,0001
Alcoolisme chronique	17,4	16,7	
BPCO ou emphysème	15,2	19,4	
Cirrhose	4,4	5,6	
Cancer	41,3	44,4	
Insuffisance rénale chronique	6,5	19,4	
Tabagisme actif	34,8	22,2	

\* les moyennes sont exprimées avec leur écart-type

a. Le nombre de CGR transfusés.

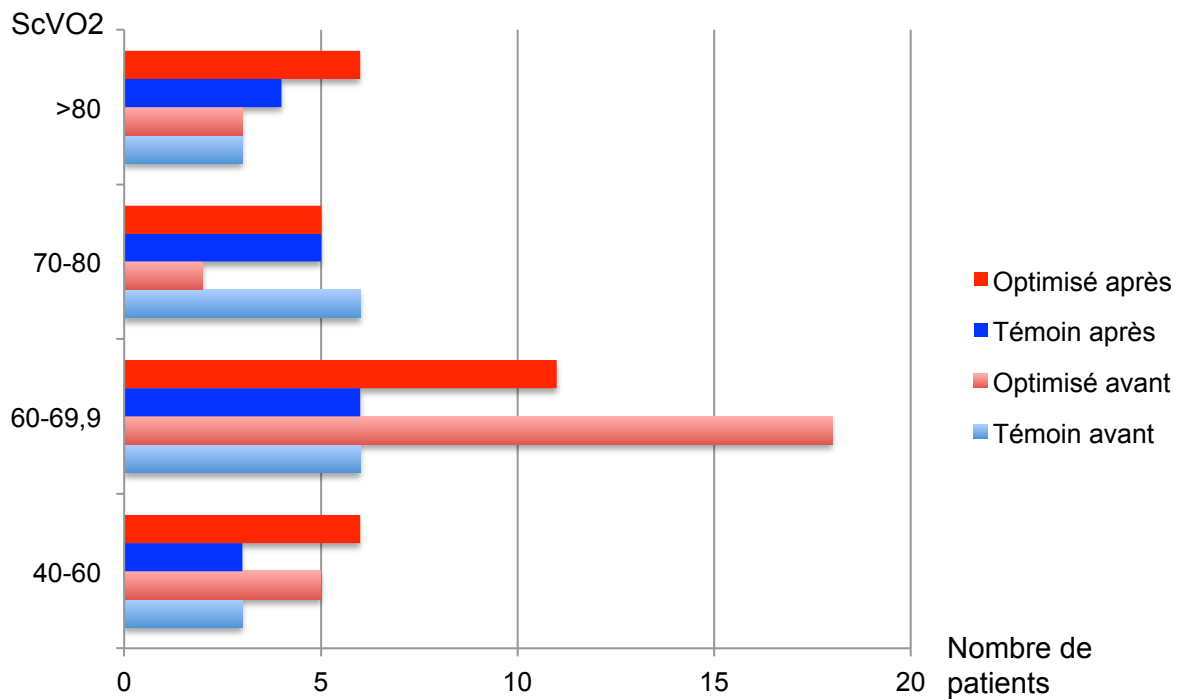
Il n'y avait pas de différence significative du nombre de CGR transfusés entre les groupes de randomisation Témoin et Optimisé, que ce soit dans le groupe A (respectivement 40 versus 42, p = 0,5) ou dans le groupe B (respectivement 38 versus 38, p = 0,5).

b. L'évolution des paramètres biologiques.

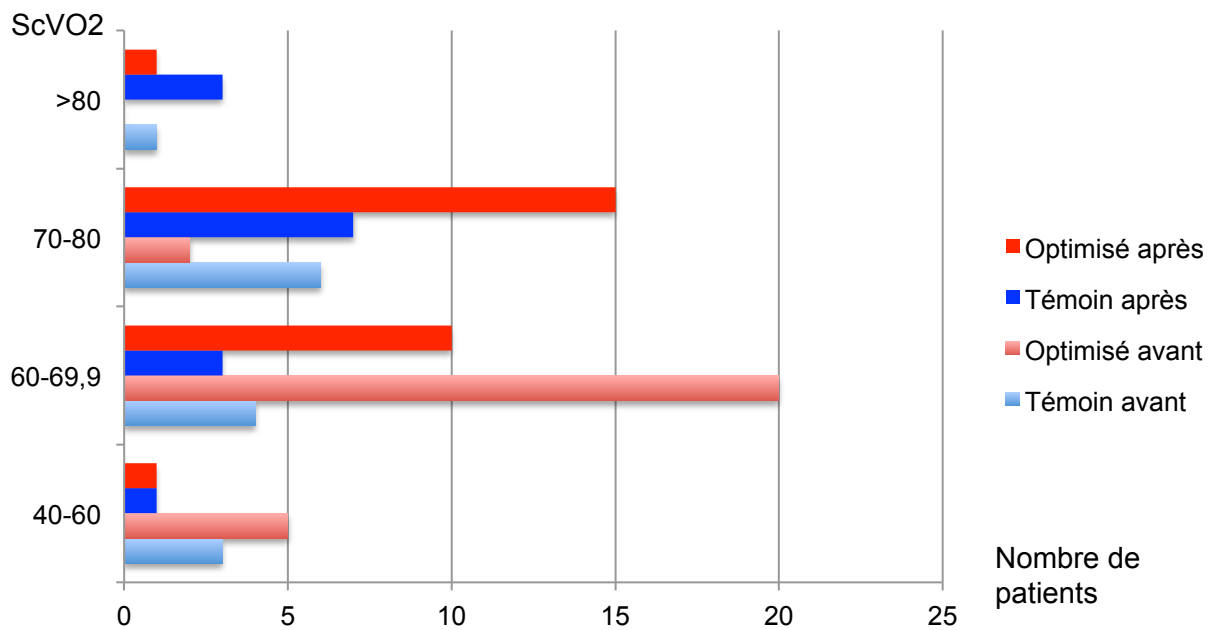
Dans les groupes A et B, l'hémoglobine augmentait de façon significative dans les deux groupes de randomisation Témoin et Optimisé en fin de protocole de transfusion (respectivement dans le groupe A : de  $7,4 \pm 0,68$  à  $8,8 \text{ g/dl} \pm 1,1$  ;  $p < 10^{-5}$  pour le groupe Témoin, et de  $7,5 \pm 0,9$  à  $9,1 \text{ g/dl} \pm 1,3$  ;  $p < 10^{-6}$  pour le groupe Optimisé ; et dans le groupe B : de  $8,1 \pm 0,7$  à  $9,8 \text{ g/dl} \pm 0,9$  ;  $p < 10^{-9}$  pour le groupe Témoin, et de  $8,6 \pm 0,8$  à  $9,9 \text{ g/dl} \pm 0,9$  ;  $p < 10^{-6}$  pour le groupe Optimisé).

Il n'y avait pas de variation significative de la ScVO<sub>2</sub> au sein du groupe A (groupe Témoin : augmentation de  $69,4 \pm 10,2$  à  $70,9\% \pm 8,9$  ;  $p = 0,61$ , groupe Optimisé : augmentation de  $66,1 \pm 8,9$  à  $68,8\% \pm 10,5$  ;  $p = 0,16$ ). L'augmentation de la ScVO<sub>2</sub> dans le groupe B en fin de protocole de transfusion est statistiquement significative uniquement dans le groupe Optimisé avec une moyenne passant de  $63,9\% \pm 4,6$  à  $70,7\% \pm 2,0$ ,  $p = 0,0007$ , versus  $68,7 \pm 11,1$  à  $75,0\% \pm 8,1$  ;  $p = 0,14$  dans le groupe Témoin.

Les figures 10 et 11 modélisent la distribution des valeurs de ScVO<sub>2</sub> selon les sous-groupes.



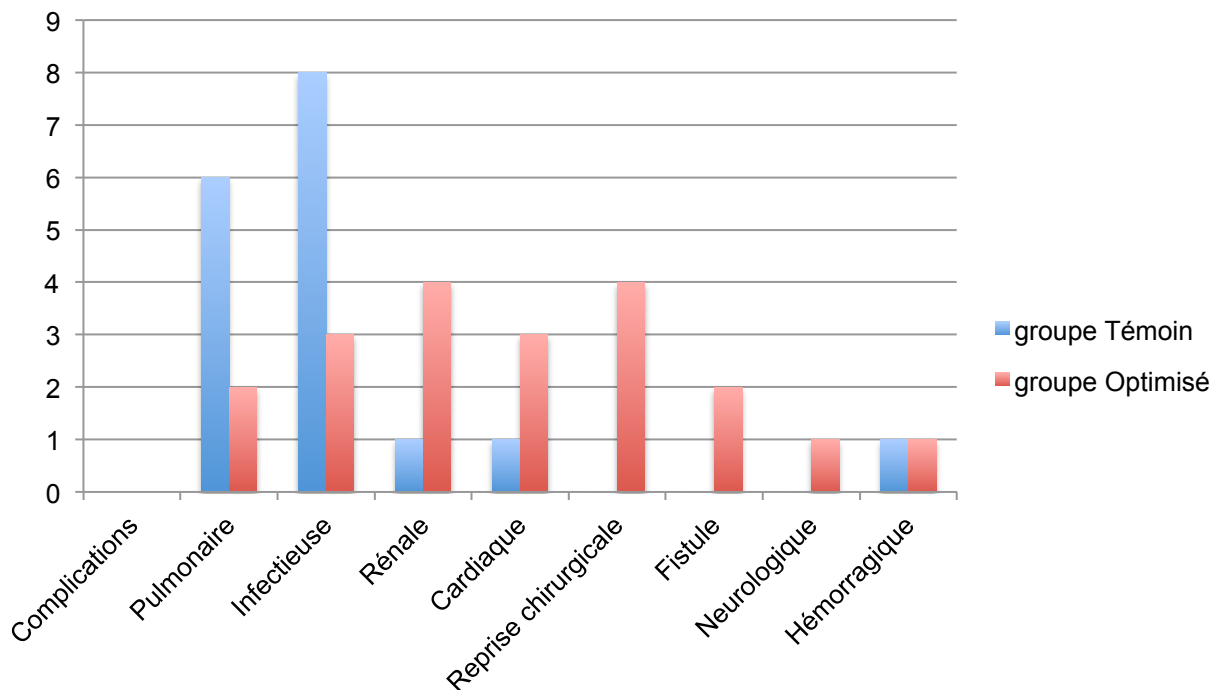
**Figure 10.** Répartition des valeurs de ScVO<sub>2</sub> (%) selon le groupe de randomisation avant et après protocole de transfusion au sein du groupe A.



**Figure 11.** Répartition des valeurs de ScVO<sub>2</sub> (%) selon le groupe de randomisation avant et après protocole de transfusion au sein du groupe B.

Au sein du groupe B, les valeurs médianes de troponine étaient semblables dans les deux groupes avant/après protocole de transfusion (Témoin :  $68 \pm 53$  à  $64 \text{ ng/l} \pm 46$ ; Optimisé :  $33 \pm 35$  à  $34 \text{ ng/l} \pm 29$ ), de même que les valeurs de lactate (Témoin :  $1,5 \pm 0,7$  à  $1,5 \text{ mmol/l} \pm 0,4$ ; Optimisé :  $2,8 \pm 3,8$  à  $2,2 \text{ mmol/l} \pm 2,5$ ).

La figure 12 résume les complications survenues dans le groupe B par groupe de randomisation.



**Figure 12.** Nombre de complications post-inclusion selon le groupe de randomisation au sein du groupe B.

## DISCUSSION

De nombreuses études concernant les seuils transfusionnels ont été réalisées jusqu'à présent, mais les études randomisées actuelles ne permettent pas de statuer sur un outil de monitoring fiable pour guider et individualiser la transfusion. Aucune n'individualise les patients à fort risque cardio-vasculaire ou en fonction de l'âge, sinon a posteriori. Deux stratégies sont souvent comparées : la stratégie libérale (Hb <10g/dl) et la stratégie restrictive (Hb <7g/dl). Plusieurs études montrent une réduction de la mortalité à 1 mois et des complications lorsque l'on adopte une stratégie restrictive, mais sans différence significative (8, 9, 10, 11). Encore récemment, l'AABB (American Association of Blood Banks) a présenté des recommandations pour la transfusion de globules rouges (12). Mis à part le chiffre d'hémoglobine et éventuellement des signes cliniques de mauvaise tolérance, aucun autre support n'est proposé. Une étude expérimentale de modélisation d'anémie isovolémique (13) a relevé qu'au cours du retrait de 40% du volume sanguin et compensation, la ScVO<sub>2</sub> commençait à chuter en dessous de la valeur seuil de 70% alors que l'Hb était déjà en deçà des seuils transfusionnels, à moins de 6 g/dl. On retrouvait une relation étroite entre la ScVO<sub>2</sub> et le rapport VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>. Mettre en évidence une économie de transfusion n'est pas évidente. Comme souligné dans l'éditorial de Sigurdsson G. H. (14) en déterminant une valeur seuil d'Hb suffisamment sécuritaire pour le patient, et en l'adaptant à ses antécédents, un nombre non négligeable recevra quand même des transfusions inutiles, vu les grandes variabilités individuelles. Il s'avère nécessaire d'évaluer l'impact en terme

d'oxygénation tissulaire et de volémie afin de juger du bien fondé de la transfusion de manière personnalisée.

Dans cette étude prospective randomisée, il n'existe pas de réduction du nombre de CGR administrés lorsque la ScVO<sub>2</sub> est associée au seuil de l'hémoglobine recommandé par la HAS comme base de décision transfusionnelle. Il faut souligner que dans le groupe témoin, l'investigateur était en aveugle quand aux valeurs initiales et évolutives de la ScVO<sub>2</sub>. L'analyse rétrospective de ces valeurs révèle que 45% des patients ont été transfusés alors que la ScVO<sub>2</sub> était supérieure à 70%. L'application du seuil de ScVO<sub>2</sub> aurait a priori permis une économie de 39 CGR. L'absence d'économie en terme de transfusion peut avoir plusieurs explications.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires portait ce dernier à 100. Dans l'étude, 82 patients ont été réunis et il en résulte un manque de puissance. Afin de mettre en évidence une économie du nombre moyen de CGR transfusés par patient, au vu des résultats de l'étude, le calcul du nombre de sujets nécessaires pour une puissance à 80% est de 122 patients par groupe.

Un biais de recrutement est possible, reflété par le faible nombre de patients inclus sur la durée totale de l'étude (quatre ans). Des patients n'ont pas été inclus parfois par non conviction des intervenants soit personnelle soit en rapport avec la chirurgie.

La majorité des inclusions ont quasiment eu lieu dans le même service. Les chirurgies en question dans notre étude sont majoritairement abdominales (colique, grêlique, pancréatique, hépatique), puis vasculaires ou encore thoraciques. Peu de patients de chirurgie digestive haute ou cardiaque ont été inclus. Il y a donc eu une



présélection des patients éligibles au protocole. Certains patients n'ont sans doute pas été screenés également par non adhésion des praticiens aux seuils transfusionnels recommandés. Dans l'étude préliminaire réalisée au CHRU de Lille de 2004 à 2005 (6), on constatait que seuls 55% des patients candidats à une transfusion avaient été transfusés en accord avec les recommandations officielles.

La valeur de la  $ScVO_2$  est multifactorielle. Sa variation peut être liée soit à une modification du débit cardiaque ou bien encore d'un changement de l'hématose pulmonaire.

L'effet thérapeutique de la transfusion sur la  $ScVO_2$  est double : augmentation de l'hémoglobine et expansion volémique. Il est possible qu'en se basant sur la  $ScVO_2$  comme seuil transfusionnel, certains patients aient plus bénéficié de l'effet d'expansion volémique que de la normalisation du chiffre d'hémoglobine. Il faut noter qu'un CGR représente un apport liquidien variable compris entre 180 et 250 ml.

Il a été montré qu'une augmentation d'au moins 2% de la  $SvO_2$  est le marqueur d'une amélioration de l'index cardiaque suite au remplissage (8, 16), notamment en cas de dysfonction systolique, que présentaient certains patients de l'étude. Bien qu'une valeur normale de  $ScVO_2$  ne puisse ni prédire ni exclure une réponse au remplissage, son évolution permet de conforter l'option thérapeutique de la réanimation hémodynamique. Afin d'évaluer ou de mettre en évidence l'effet « expanseur » de la transfusion, une évaluation prédictive de la réponse du débit cardiaque au remplissage par un test de lever de jambes (17) aurait pu s'avérer utile chez des patients cliniquement stables, pour lesquels des méthodes de mesures invasives hémodynamiques seraient disproportionnées. Une évaluation du volume d'éjection systolique (VES) par méthode non invasive (échographie cardiaque

transthoracique ou Nexfin®) n'était pas possible par non disponibilité du matériel au moment de la mise en place du protocole.

La mesure de la perfusion tissulaire ou du gap CO<sub>2</sub> (ou gradient de CO<sub>2</sub>) pourrait être un élément intéressant à mesurer. Il s'agit de la différence artérioveineuse en dioxyde de carbone, reflet du wash-out de la production de CO<sub>2</sub> par le métabolisme anaérobie. Elle dépend donc à la fois du débit cardiaque, de la production de CO<sub>2</sub> et de la perfusion tissulaire. Plusieurs études ont montré son intérêt via corrélation inverse avec le débit cardiaque (18, 19, 20).

Dans une étude d'un modèle expérimental d'anémie euvolémique post hémorragie aiguë (21), les auteurs retrouvent qu'après remplissage et retour des indicateurs hémodynamiques à leur valeur initiale (VES, DeltaPP, gapCO<sub>2</sub>), la ScVO<sub>2</sub> ne revenait pas à son état de base. Ces résultats suggèrent bien le rôle de la ScVO<sub>2</sub> en tant qu'indicateur de balance entre l'oxygène délivré et la consommation en oxygène, et l'intérêt que pourrait avoir la mesure du gapCO<sub>2</sub> pour optimiser l'état hémodynamique avant une éventuelle transfusion.

Chez les patients du groupe Optimisé, malgré la transfusion et l'élévation du chiffre d'hémoglobine au-dessus du seuil officiel, persistait une ScVO<sub>2</sub> <70%, suggérant alors qu'une autre alternative thérapeutique (soit un remplissage soit une augmentation de l'inotropisme cardiaque) serait plus bénéfique ou bien qu'il existe un seuil « personnalisé » d'hémoglobine selon l'organe opéré. En effet il est prouvé que si les organes vitaux bénéficient d'un apport préférentiel d'oxygène en maintenant une normoxie tissulaire à des concentrations d'hémoglobine entre 3,5 et 4,5 g/dl, d'autres organes comme le rein et les intestins deviennent hypoxiques avec des concentrations plus élevés en hémoglobine, entre 6 et 7 g/dl (21, 21, 23, 24).

La normalité de la ScVO<sub>2</sub> ne tient pas compte de la hiérarchisation des phénomènes de redistribution vasculaire vers les organes nobles au dépend d'organes dit sacrifiés avec possibilité de souffrance tissulaire infraclinique. Plus que la valeur absolue de la ScVO<sub>2</sub>, c'est son évolution qui est surtout pertinente (25).

Dans ce travail, les patients, stables, ont été transfusés certes en raison d'une ScVO<sub>2</sub> basse mais se situant parfois dans la « grey zone ». Suite à l'étude préliminaire réalisée au CHRU de Lille (6), un seuil de 69,5% était retrouvé pour prédire une augmentation d'au moins 5% de la ScVO<sub>2</sub>.

Il faut aussi noter que l'efficacité de la transfusion peut être mise à l'épreuve par diminution de l'index cardiaque via une augmentation de la viscosité sanguine et une diminution de la réponse adrénergique (25). La DO<sub>2</sub> ainsi que la VO<sub>2</sub> augmentent après la transfusion (26) mais ce résultat n'est pas retrouvé dans toutes les études (27).

La mesure de la ScVO<sub>2</sub> n'est pas fiable lorsqu'il existe une anomalie d'extraction ou d'utilisation de l'oxygène lors d'une dysfonction mitochondriale ou une cytopathie hypoxique en cas de sepsis (28, 30, 31). Elle peut être alors faussement rassurante. Une étude prospective chez des patients en état de choc, d'origine surtout septique, a montré que seuls les paramètres du métabolisme anaérobie (lactates élevés et augmentation du ratio de la différence de pression en CO<sub>2</sub> veino-artérielle sur la différence veino-artérielle du contenu en oxygène) étaient prédictifs d'une augmentation de la consommation en oxygène, contrairement à la ScVO<sub>2</sub> (32). Dans l'étude quelques valeurs de ScVO<sub>2</sub> sont élevées, chez des patients hémodynamiquement stables, présentant un sepsis, il était non sévère. Les taux de

lactate étaient globalement bas et aucune ascension significative des taux de troponine n'a été retrouvée dans l'étude, en particulier chez les patients cardio-vasculaires. Les scores ASA étaient pour plus de la moitié de la population supérieurs ou égaux à 3, le score de Lee dans plus d'un tiers des cas supérieurs à 2, avec une proportion non négligeable d'individus présentant une dyspnée NYHA supérieure à 3.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes en terme de survenue de complications notamment cardiaques, ni de mortalité à 1 mois. La morbidité n'était pas l'objectif principal du travail mais l'absence de différence dans les 2 groupes suggère que transfuser selon la ScVO<sub>2</sub> ne semble pas délétère à court terme par rapport aux recommandations officielles. La confirmation de ces résultats sur l'application d'une stratégie transfusionnelle incluant la ScVO<sub>2</sub> et sa répercussion sur la morbi-mortalité nécessite des effectifs plus importants.

L'analyse en sous-groupe, permet de constater que les patients avec des antécédents cardio-vasculaires ont plus bénéficié de la transfusion optimisée par la ScVO<sub>2</sub> en terme d'oxygénation tissulaire au vu de l'amélioration significative de la ScVO<sub>2</sub>. Les chiffres d'hémoglobine atteints en fin de protocole de transfusion sont élevés, proches de 10 g/dl. La population sans antécédent notable n'a pas en terme d'amélioration de l'oxygénation profité de cette transfusion. Cependant la même incertitude persiste sur la part respective du bénéfice propre à la transfusion et de l'apport volémique. Les résultats restent sous réserve car l'analyse en sous-groupe n'était pas prévue dans le protocole initial.

Le travail, retrouve une grande incidence d'anémie ferriprive en pré-opératoire. Le travail d'Adamczyk et al n'a pas tenu compte de l'existence d'une anémie pré-opératoire chronique. En effet des hypothèses récentes font état que des phénomènes adaptatifs sont mis en route au cours des anémies chroniques et qui restent à déterminer (24). L'anémie pré-opératoire doit être détectée, caractérisée et traitée. Le bilan ferrique pré opératoire révélait que l'ensemble des patients de notre étude avait une anémie ferriprive avec un CST < 20% (33). Dans un contexte de cancer, de situation post-opératoire, le reste des paramètres tels que le CTF et la transferrine ne sont pas fiables. Dans une revue de littérature européenne (34), on retrouve une prévalence pré opératoire de l'anémie entre 15 à plus de 30%. L'incidence de l'anémie pré-opératoire laisse supposer que sa détection et sa correction en amont de l'anémie pourrait avoir des répercussions sur l'économie transfusionnelle.

## CONCLUSION

Il n'existe pas actuellement de recommandations concernant la transfusion se basant sur des études de haut niveau de preuve et peu de paramètres sont facilement accessibles pour permettre d'évaluer l'impact thérapeutique de la transfusion mis à part l'oxygénation tissulaire globale mesurée par la ScVO<sub>2</sub>. Notre étude évaluant la légitimité de la mesure de la ScVO<sub>2</sub> dans la décision transfusionnelle ne retrouve pas de diminution du nombre de CGR administrés. Cependant, Une étude avec des effectifs plus importants serait appropriée afin de statuer sur la réelle utilité de ce paramètre, et une exploration plus poussée des paramètres d'oxygénation globale mais aussi régionale serait tout à fait intéressante dans le cadre d'une amélioration des pratiques transfusionnelles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Watkins TR, Nathens AB. TRALI: a new case definition, a new epidemic? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 839-40
2. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988; 260: 2700-3
3. Société de Réanimation de Langue Française : XXIIIrd consensus conference in critical care and emergency care. Erythrocyte transfusion in critical care (newborn excluded). Text of the consensus. *Reanimation* 2003; 12: 531-537
4. Rivers E, Nguyen B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77
5. Weiskopf RB, Feiner J, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002; 96: 871-877
6. Weiskopf RB, Kramer JH, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92: 1646-1652.
7. Adamczyk S, Robin E, Barreau O. Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009; 28: 522–530
8. Hajjar LA, Vincent JL, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 1559-67.

9. Carson JL, Terrin ML, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion*. 1998; 38: 522-9
10. Lacroix J, Hébert PC, et al. TRIPICU Investigators. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1609-19
11. Hébert PC, Wells G, et al. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *JAMA*. 1995; 273: 1439-44
12. Carson JL, Grossman BJ, et al. Red Blood Cell Transfusion : A Clinical Practice Guideline From the AABB\*. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 49-58
13. Kocsi S, Demeter G, et al. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 291-7
14. Sigurdsson G.H., Rasmussen L.S. Indications for blood transfusion. Are we using the right transfusion trigger ? *Acta Anesthesiol Scand* 2012; 56: 267-269
15. Kuiper et al, Mixed venous O<sub>2</sub> saturation and fluid responsiveness after cardiac or major vascular surgery. *J Cardiothor Surgery* 2013; 8: 189
16. Nemeth M, Tanczos K, et al. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide-gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58(5): 611-9
17. Teboul J-L, Monnet X. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique chez les patients en ventilation spontanée. *Réanimation*. 2009; 18: 239-245
18. Neviere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F. Small intestine hypoxia. *Crit Care Med* 2002; 30: 379-384
19. Cuschieri J, Rivers EP, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; 31: 818-822



20. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72(6): 597-604
21. Van Bommel J, Siegemund M, et al. Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. *Transl Res* 2008; 151: 110-7.
22. Van Bommel J, Trouwborst A et al. Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology* 2002; 97: 660-70.
23. Johannes T, Mik EG, Ince C. Dual-wavelength phosphorimetry for determination of cortical and subcortical microvascular oxygenation in rat kidney. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1301-10
24. Gregory M., James E et al. Perioperative management of acute and chronic anemia : has the pendulum swung too far ? *Can J Anaesth.* 2009; 56(3):183-9
25. Michael H, Dueck MH, et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103: 249-57
26. Martini J, Carpentier B, et al. Paradoxical hypotension following increased hematocrit and blood viscosity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(5): H2136-43
27. Tinmouth A, Fergusson D, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014-27
28. Shah DM, Gottlieb ME, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO<sub>2</sub> in injured patients. *J Trauma* 1982; 22: 741-746.
29. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2001; 17: 219–237

30. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006; 10(4): 221
31. Levy RJ, Deutschman CS. Cytochrome c oxidase dysfunction in sepsis. *CritCareMed*. 2007; 35(9 Suppl): S468-75
32. Monnet X, Julien F, et al. Lactate and Veno-Arterial Carbon Dioxide Difference/Arterial-Venous Oxygen Difference Ratio, But Not Central Venous Oxygen Saturation, Predict Increase in Oxygen Consumption in Fluid Responders. *Crit Care Med*. 2013; 41: 1412-20
33. Goodnough LT, Maniatis A, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106(1): 13-22
34. Shander A, Knight K, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*; 2004, Suppl 7A:58S-69S

# ANNEXES

## Annexe 1 : Accidents transfusionnels

1. Accidents immunologiques
  - a. Hémolyse aiguë par incompatibilité érythrocytaire ABO
  - b. Hémolyse retardée
  - c. Syndrome frisson-hyperthermie
  - d. Manifestations allergiques : prurit, jusqu'au choc anaphylactique
  - e. Purpura post-transfusionnel aigu
  - f. Réaction du greffon contre l'hôte
  
2. Accidents infectieux
  - a. Choc septique ou endotoxinique
  - b. Transmission de maladies virales/parasitaires
  
3. Accidents de surcharge

Surcharge circulatoire (voir Annexe 2)

## Annexe 2 : Evènements indésirables post-opératoires

### 1. Neurologique

- a. Accident vasculaire cérébral : nouveau déficit localisé, d'étiologie présumée vasculaire, > 24h, sans argument à l'imagerie pour une autre étiologie
- b. Syndrome confusionnel : apparition d'une altération de la vigilance avec désorientation temporo-spatiale et trouble de la mémoire, durant plus de 12h
- c. Trouble de la conscience : CGS < 10, quelle qu'en soit la cause (en dehors de toute sédation).

### 2. Rénal : Dysfonction rénale avec une élévation de la créatininémie > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale ou pré-opératoire en cas d'insuffisance rénale chronique

### 3. Ischémique : Ischémie mésentérique ou périphérique

### 4. Cardiaque

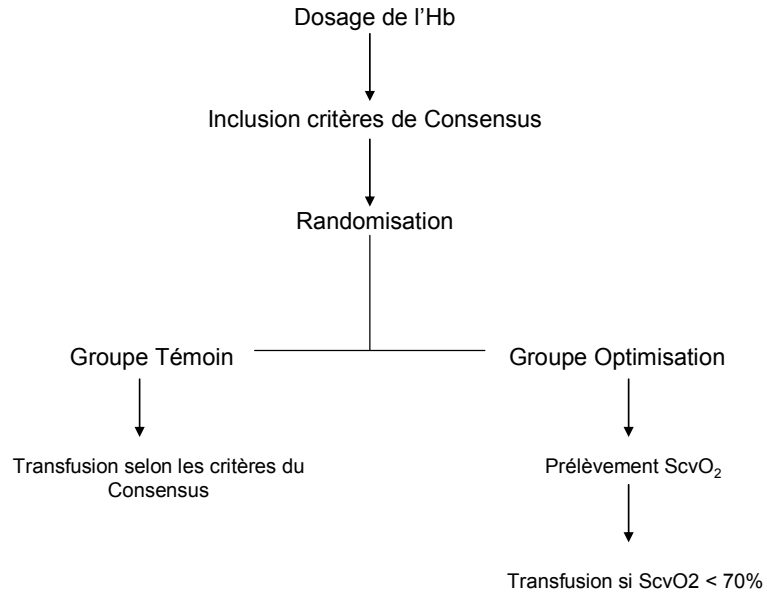
- a. Infarctus du myocarde avec élévation des CPKmb de plus de 10% de la valeur normale des CPK globales ou de la Tn $\geq$  50 ng/l, associée à l'apparition d'une onde Q ( $\geq$  0,03 sec ou  $\geq$  1 mm) sur deux dérivations.
- b. Insuffisance cardiaque et OAP : dyspnée, râles, turgescences jugulaires, oedèmes périphériques, B<sub>3</sub> à l'auscultation.
- c. Arythmie : preuve ECG et nécessité de mise en route d'un traitement spécifique.

## 5. Septique

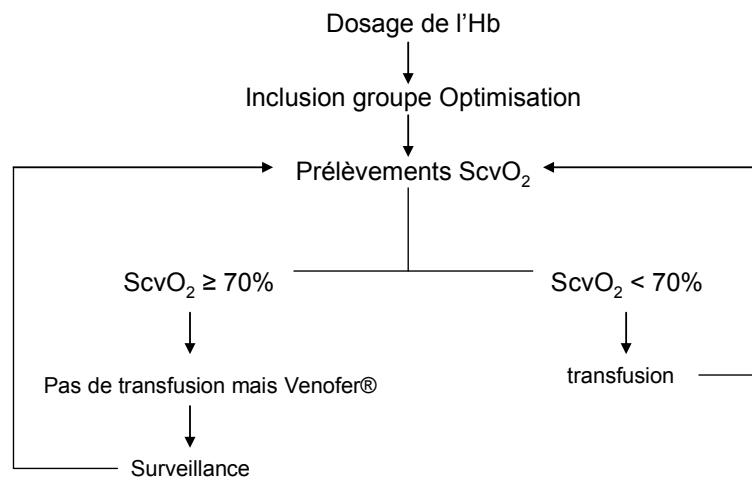
- a. Sepsis : association d'une infection présumée et identifiée et d'une réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants) :
  - i. Température > 38,3 °C ou < 36°C
  - ii. Pouls > 90 bpm
  - iii. Fréquence respiratoire > 20 cycles/min
  - iv. Glycémie > 7,7 mmol/l
  - v. Leucocytes > 12 000 / mm<sup>3</sup> ou < 4000 / mm<sup>3</sup> ou > 10% de formes immatures
  - vi. Altération des fonctions supérieures
  - vii. Lactatémie > 2 mmol/l
- b. Sepsis grave : association d'un sepsis et de lactate > 4 mmol/l ou d'une hypotension artérielle avant remplissage ou de dysfonction d'organe (une seule suffit) :
  - i. Respiratoire : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300
  - ii. Rénale : créatininémie > 176 µmol/l
  - iii. Coagulation : INR > 1,5
  - iv. Hépatique INR > 4, bilirubine > 78 µmol/l
  - v. Thrombocytopenie : < 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>
  - vi. Fonctions supérieures : CGS < 13
- c. Choc septique : Sepsis grave et hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg

## 6. Décès

### Annexe 3 : Design général de l'étude



### Annexe 4 : Protocole de prise en charge du groupe Optimisation



## **Annexe 5 : Lettre d'information aux patients**

### **"INTERET DE LA MESURE DE LA ScvO<sub>2</sub> DANS LA DECISION TRANSFUSIONNELLE"**

Promoteur : CHRU de Lille

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous allez être opéré d'une chirurgie au niveau abdominal ou thoracique. Comme votre anesthésiste vous l'a expliqué au cours de la consultation d'anesthésie, votre état pourrait nécessiter de vous transfuser après l'opération, au regard de votre niveau d'anémie et des recommandations actuelles. A partir d'un taux d'hémoglobine déterminé selon votre âge et vos antécédents, il est actuellement recommandé de pratiquer une transfusion sanguine dans le but théorique d'améliorer l'oxygénation des tissus (et des cellules). Actuellement, l'évaluation de cette oxygénation tissulaire ne repose que sur le taux d'hémoglobine. Certaines données récentes suggèrent que d'autres marqueurs, en plus du taux d'hémoglobine semblent refléter de manière plus objective l'oxygénation des tissus. Notamment la saturation en oxygène du sang veineux retournant au cœur. Si ce sang reste riche en oxygène, l'augmentation du taux d'hémoglobine (transporteur d'oxygène) par la transfusion ne semble pas nécessaire.

Ainsi, des travaux réalisés au cours des dernières années, nous montre qu'il est peut-être possible d'éviter cette transfusion. Le suivi quotidien, en plus de votre niveau d'hémoglobine sanguine, de votre saturation veineuse en oxygène (mesurée sur un échantillon sanguin prélevé sur la voie veineuse centrale dont vous allez bénéficier en post opératoire de manière systématique - mesure appelée ScvO<sub>2</sub>)

nous permet d'évaluer directement et de manière objective l'oxygénation des tissus. Ainsi, la transfusion peut être évitée sans risque tant que la ScvO<sub>2</sub> reste supérieure à 70%. **Nos estimations laissent penser que l'épargne transfusionnelle ainsi réalisée dans ce contexte pourrait aller de 25 à 50% d'économie en culots globulaires.** Le bénéfice attendu étant en premier lieu d'éviter les risques liés à la transfusion. L'économie réalisée en termes d'épargne sanguine permettrait également une meilleure redistribution des produits sanguins vers d'autres patients pour qui le bénéfice serait plus important.

La transfusion sanguine est un outil thérapeutique indiscutable non dépourvu d'effets secondaires. En document joint à cette lettre vous trouverez le feuillet d'information sur la transfusion exposant les risques liés à la transfusion.

**Nous vous proposons de participer à une étude** dont le but est de savoir si cette méthode de suivi de la ScvO<sub>2</sub> peut aider les médecins dans la décision transfusionnelle et permet ainsi de réaliser réellement l'épargne sanguine prédite.

Pour cette étude, les patients seront répartis en deux groupes. Si vous acceptez de participer, un tirage au sort, réalisé au moment de la décision de transfusion, décidera dans quel groupe vous serez affecté. Dans le premier cas, la prise en charge sera celle qui est habituellement réalisée pour décider de transfuser (recommandations en vigueur). Dans le deuxième, la transfusion sera évitée tant que la ScvO<sub>2</sub> restera supérieure à 70%. Un traitement par Venofer® (fer intraveineux) sera associé à cette stratégie pour favoriser l'augmentation de l'hémoglobine.



Les risques liés à l'étude (c'est-à-dire en plus des risques habituels liés à votre opération) et à la prise en charge guidée par la ScvO<sub>2</sub> sont très faibles et attenants à la non-transfusion et à l'administration de Venofer®. Les risques de la non transfusion sont dit « ischémiques » pouvant entraîner des troubles du rythme cardiaque, un infarctus du myocarde ou cérébrale ainsi qu'une dysfonction rénale. Le risque est éventuellement de développer également une infection post-opératoire. Vous éviterez, en revanche, dans ce cas les risques liés à la transfusion que sont la transmission d'une infection, le risque d'incompatibilité entre votre sang et le sang transfusé et le risque de surcharge avec un risque de dysfonction cardiaque et/ou rénale. La surveillance reste, par ailleurs, la même que si vous ne participiez pas à l'étude. Le bénéfice espéré est de mieux adapter la décision de transfusion et ainsi d'optimiser votre traitement. A tout moment de l'étude, le médecin investigateur (médecin anesthésiste) ou le promoteur (CHRU de Lille) peut interrompre le protocole vous concernant quelque soit le groupe de traitement dans lequel vous serez, notamment en cas de survenue de problèmes cardiaques (infarctus ou dysfonction), neurologiques ou rénaux.

A votre sortie de l'hôpital, un courrier d'information sera adressé à votre médecin traitant, l'informant de l'étude en cours et lui indiquant si vous avez été transfusé ou pas.

Un mois après votre intervention, nous vous contacterons par téléphone pour obtenir des informations simples sur votre état de santé et pour savoir si vous avez été transfusés depuis votre sortie d'hospitalisation.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de

cette dernière qui vous a été présentée. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et inscrite au sein d'un fichier national. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Vous ne pourrez participer à aucune autre recherche à but thérapeutique durant une période de 30 jours à partir de l'inclusion dans cette étude.

Nous vous informons que votre participation implique que vous soyez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévue à l'article L 1121-16 du code de santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministère de la santé, l'exactitude des données vous concernant présent dans ce fichier ainsi que la destruction de ces données au terme du délai prévu par la loi. ?

Le CHRU de Lille en tant que Promoteur a souscrit un contrat d'assurance conformément à l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique garantissant dans ses conditions et limites, la responsabilité civile et légale pouvant incomber aux intervenants en raison des dommages qui pourraient vous être causés dans le cadre de la présente étude réalisée conformément à son protocole.

**Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin anesthésiste au cours de la consultation d'anesthésie et durant votre hospitalisation. Si vous donnez votre accord pour participer à cette étude, vous et le médecin investigateur signerez le formulaire de recueil de consentement la veille de l'intervention.** En cas de nouvelle question ou de problème, vous pouvez à tout moment vous adresser à l'investigateur, dont les coordonnées apparaissent sur le formulaire de consentement de participation.

**Aucun frais relatif à cette étude ne sera à votre charge. La seule obligation est d'être affilié à ou de bénéficier d'un régime d'assurance maladie. A l'issue de la recherche, le promoteur vous tiendra informé des résultats globaux de l'étude.**

Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec votre médecin et vos proches. Bien sûr, vous resterez libre d'arrêter votre participation à tout moment.

Le Comité de Protection des Personnes Nord Ouest III a émis un avis favorable à la réalisation de

cette étude le 15/11/2008

*Fait à ....., le*

Paraphe du volontaire et/ou de la personne de confiance\*

*Fait à ....., le*

Paraphe de l'investigateur

## Annexe 6 : formulaire de recueil de consentement

### **CONSENTEMENT DE PARTICIPATION <sup>1</sup>**

- Mr, Mme, Melle Nom

Prénom

Adresse

Le Docteur .....,

Du Pôle d'Anesthésie Réanimation du CHRU de Lille, médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée :

- par le CHRU de LILLE
- sur l'INTERET DE LA MESURE DE LA ScvO2 DANS LA DECISION TRANSFUSIONNELLE.

**- Il m'a clairement précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche**

- J'ai reçu une note d'information écrite précisant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant les éléments suivants :

- But de la Recherche
- Méthodologie
- Durée
- Bénéfices attendus
- Contraintes
- Risques prévisibles

- J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissent utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises

- J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus

- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous les droits garantis par la loi

- Je suis conscient(e) que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité et sans que cela porte atteinte à la qualité des soins qui me sont dispensés. J'en informerai alors le Docteur..... qui me proposera, si je le souhaite, un autre traitement.

- J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CPP Nord Ouest III a rendu un AVIS FAVORABLE pour la réalisation de cette recherche, en date du .....

- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives en conformité avec la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

- J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification de ces données informatiques auprès de .....

- Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur..... et éventuellement par un représentant des autorités de santé.
- Je certifie ne pas avoir dissimulé mes traitements actuels et antérieurs, ma participation à des essais antérieurs, mon dernier don de sang éventuel.
- Je certifie être couvert par un régime de sécurité sociale.
- Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur ..... dont le numéro de téléphone est le .....
- Le présent consentement ne dégage pas le promoteur et les investigateurs de leurs responsabilités.
- En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M ....., la tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet le document d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Fait à ....., le.....

Nom de l'Investigateur (ou du médecin qui le représente)	Nom de la personne sollicitée et/ou de la personne de confiance
Signature de l'Investigateur (ou du médecin qui le représente)	Signature de la personne sollicitée et /ou de la personne de confiance

**AUTEUR : Prod'homme Vanessa**

**Date de Soutenance : le 11 juin 2014**

**Titre de la Thèse : Intérêt de la mesure de la ScVO<sub>2</sub> dans la décision transfusionnelle**

**Thèse de Doctorat en médecine, Lille, 2014**

**Cadre de classement : DES d'Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : Péri-opératoire, Saturation veineuse centrale en oxygène, Anémie, Seuil transfusionnel, Epargne transfusionnelle**

**Résumé :**

**Intérêt de la mesure de la ScVO<sub>2</sub> dans la décision transfusionnelle**

**Contexte :** La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un acte courant en péri-opératoire, reposant sur des seuils d'hémoglobine (Hb) prédéfinis, avec un impact sur la morbi-mortalité et un bénéfice mal établi. L'objectif de l'étude est d'évaluer si une transfusion adaptée à l'optimisation de la saturation veineuse centrale en oxygène, dont le seuil en chirurgie est  $\geq 70\%$ , permet une épargne en CGR.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, monocentrique réalisée au CHRU de Lille en péri-opératoire. Le calcul du nombre de sujets nécessaires était de 100. Les patients porteurs d'une voie veineuse centrale, répondant aux critères de transfusion de la SFAR de 2003 étaient inclus, randomisés en 2 groupes : groupe Témoin (transfusion pour un seuil d'Hb selon la SFAR) ou groupe Optimisé (transfusion pour un seuil de ScVO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$ ). Les constantes cliniques (PA, FC, diurèse) et biologiques (Hb, ScVO<sub>2</sub>, troponine, lactate) de J0 à J5, la durée totale du séjour, les complications et la mortalité à 30 jours étaient recueillies. Une analyse en sous-groupe selon le seuil transfusionnel était réalisée. L'analyse était faite en intention de traiter. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

**Résultats :** Les paramètres démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes Témoin (n=43) et Optimisé (n=39). Il n'y a pas de différence significative du nombre de CGR transfusés entre les groupes Témoin (78) et Optimisé (80),  $p=0,23$ . Après transfusion, l'hémoglobine augmente de  $7,8 \pm 0,8$  à  $9,1 \pm 1,1$  g/dl dans le groupe Témoin ( $p < 10^{-10}$ ) et de  $8,0 \pm 1,1$  à  $9,4 \pm 1,1$  g/dl dans le groupe Optimisé ( $p < 10^{-14}$ ). L'évolution de la ScVO<sub>2</sub> montre que les patients du groupe Optimisé ont amélioré leur rapport VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> (Témoin :  $68,1\% \pm 10,3$  à  $71,3\% \pm 9,0$   $p=0,22$  ; Optimisé :  $64\% \pm 6,8$  à  $70,8\% \pm 9,1$   $p < 10^{-6}$ ). On constate que 45% des patients du groupe Témoin auraient pu bénéficier d'une épargne transfusionnelle en se basant sur la ScVO<sub>2</sub>. L'analyse au sein du groupe avec le seuil d'Hb le plus élevé (9 g/dl), révèle que la ScVO<sub>2</sub> augmente de façon significative de  $63,9\% \pm 4,6$  à  $70,7\% \pm 5,4$   $p=0,0007$ ) dans le groupe Optimisé.

**Conclusion :** Cette étude ne retrouve pas d'épargne transfusionnelle et ne peut statuer sur une diminution de la morbi-mortalité. La décision transfusionnelle pourrait être affinée par la mesure de la ScVO<sub>2</sub>, surtout chez les patients fragiles.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Monsieur de Docteur Eric Kipnis

Monsieur le Docteur Maher Fleyfel