

**ANNEE 2016**

N°

IMPACT DE LA TRANSFUSION SANGUINE  
A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE  
DU SUJET AGE DE 65 ANS ET PLUS  
Etude monocentrique prospective de 3316 cas.

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 22 avril 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Sophie PERRIN épouse PUTOT

Née le 12 juin 1986

A EVREUX

**ANNEE 2016**

N°

IMPACT DE LA TRANSFUSION SANGUINE  
A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE  
DU SUJET AGE DE 65 ANS ET PLUS:  
Etude monocentrique prospective de 3316 cas.

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 22 avril 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Sophie PERRIN épouse PUTOT

Née le 12 juin 1986

A EVREUX

**Doyen :**  
1er Assesseur :  
Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**  
M. Yves ARTUR  
Mme Laurence DUVILLARD  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Charles	<b>BENAÏM</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)			
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	<b>BONITHON-KOPP</b>	Thérapeutique
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	Neurologie
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	Thérapeutique
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Denis	<b>KRAUSE</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Philippe	<b>MAINGON</b>	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Eric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	<b>TEYSSIER</b>	Génétique moléculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	<b>VERGES</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	<b>MICHEL</b>	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	<b>BRENOT</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	<b>ROMANET</b>	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	<b>PECHINOT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Philippe	<b>GAMBERT</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

## **PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

## **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

## **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr P. MANCKOUNDIA

Membres : Pr J.F. BESANCENOT

Pr P. CHAVANET

Dr S. BERTHIER

## REMERCIEMENTS

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai particulièrement apprécié travailler à vos côtés pendant ces 5 années d'internat.

*A Monsieur le Professeur MANCKOUNDIA,*

Je vous suis reconnaissante de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de le diriger. Vous y avez porté beaucoup d'intérêt, m'avez laissé beaucoup de liberté, tout en restant très disponible.

Je vous remercie de m'avoir conforté dans mon choix de la gériatrie et pour la confiance que vous m'accordez en m'offrant un poste dans votre service. Je suis heureuse de rejoindre votre équipe.

*A Monsieur le Professeur BESANCENOT,*

Je vous remercie pour ce que vous m'avez transmis. J'ai particulièrement apprécié votre implication dans l'enseignement des internes tout au long de ma formation. Vous m'avez appris que DxCare ne remplacera jamais la sémiologie.

*A Monsieur le Professeur CHAVANET,*

J'ai pu apprécier le climat de travail sympathique au sein de votre service, n'empêchant en rien une rigueur de prise en charge des malades. Vous m'avez appris l'importance de la relation médecin – patient.

*A Madame le Docteur BERTHIER,*

Merci Sabine de m'avoir montré que la prise en charge globale du patient est tout aussi importante que les compétences médicales. Tu m'as appris la valeur du travail en équipe. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné avec gentillesse. J'espère réussir à prendre soin des patients comme tu le fais.

A Madame le Professeur Zeller et Maud MAZA pour leur collaboration à ce travail.

A Alain, mon mari, bien sûr pour ton indispensable contribution à cette thèse, mais surtout pour tout le bonheur que m'apporte notre vie ensemble.

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez donné.

A mes frères vous qui avez toujours été là pour moi et Sarah depuis quelques années.

A Mamithé et Tante Guiguette, mes premières patientes ; à mes autres grands-parents.

A ma belle famille.

A mes amis, en particulier Benjamin, Olivia, Elodie et Pierre, qui n'ont absolument rien fait pour cette thèse, Maryse, Anne et Clémence.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## TABLE DES MATIERES

<b>I – INTRODUCTION</b>	14
<b>II – MATERIELS ET METHODES</b>	16
Cohorte RICO	16
Définitions	16
Population étudiée	17
Critère principal de jugement	19
Analyses statistiques	19
<b>III – RESULTATS</b>	22
Caractéristiques des patients	22
Prise en charge et devenir des patients	26
Facteurs de risque de mortalité à un an	27
Impact de la transfusion selon le taux d’hémoglobine	29
Impact de la transfusion selon l’âge	32
<b>IV – DISCUSSION</b>	34
L’anémie	34
L’impact de la transfusion	35
Variation de l’impact de la transfusion selon l’âge	36
Evaluation des pratiques de transfusion	37
Limites de l’étude	37
Conclusion	38
<b>V – CONCLUSION</b>	40
<b>VI – BIBLIOGRAPHIE</b>	41
<b>VII – ANNEXES</b>	45
1 - Score de GRACE	45

2 - Score de Killip	46
3 - Classification des infarctus du myocarde	47
4 - Score de BARC	48
5 - Recommandations de transfusion sanguine	49

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURE 1 : Schéma de l'étude	18
TABLEAU 1 : Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission entre les groupes des patients âgés de 65 à 79 ans et de 80 ans et plus	23
TABLEAU 2 : Comparaison de la prise en charge intrahospitalière, des variations du taux d'hémoglobine et du devenir entre les groupes des patients âgés de 65 à 79 ans et de 80 ans et plus	25
TABLEAU 3 : Comparaison des facteurs de risque de mortalité à un an selon l'âge des patients en analyse multivariée	28
FIGURE 2 : Analyse multivariée de l'impact de la transfusion de concentrés de globules rouges sur la mortalité à un an selon l'âge et le nadir du taux d'hémoglobine	30
TABLEAU 4 : Comparaison de l'impact de la transfusion sur la mortalité à un an en fonction de l'âge et du nadir du taux d'hémoglobine en analyses univariée et multivariée (modèle de régression de Cox)	31
FIGURE 3 : Courbes de Kaplan Meier des décès toutes causes confondues à un an, après appariement	33

## ABREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral  
AVK : anti vitamine K  
CI : cardiopathie ischémique  
CGR : concentré de globules rouges  
CHU : centre hospitalier universitaire  
CK : créatine phosphokinase  
CRP : protéine C réactive  
CV : cardiovasculaire  
DIM : Département d'Information Médicale  
ECG : électrocardiogramme  
EIQ : espace inter-quartile  
FA : fibrillation atriale  
FC : fréquence cardiaque  
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche  
GPIIb-IIIa : glycoprotéine IIb-IIIa  
GRACE : *Global Registry of Acute Coronary Events*  
Hb : hémoglobine  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HNF : héparine non fractionnée  
HR : hazard ratio  
HTA : hypertension artérielle  
IC : insuffisance cardiaque  
IDM : infarctus du myocarde  
IMC : indice de masse corporelle  
IRC: insuffisance rénale chronique  
NH: nadir du taux d'hémoglobine

NSTEMI : infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST

NT-proBNP: N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

RICO : obseRvatoire des Infarctus de Cote d'Or

STEMI : infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST

TCGR : transfusion de concentrés de globules rouges

USIC : unité de soins intensifs cardiologiques

## I - INTRODUCTION

L'anémie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM) est un facteur de risque de décès à court<sup>1,2</sup> et long termes.<sup>3,4</sup> Bien qu'on ait fréquemment recours à la transfusion de concentrés de globules rouges (TCGR) dans ce contexte, son bénéfice n'est pas clairement défini.<sup>5</sup>

La fréquence de l'anémie augmente avec l'âge : elle concerne jusqu'à 43% des patients de plus de 65 ans<sup>6</sup> contre environ 15%<sup>2,7</sup> des patients plus jeunes à la phase aiguë d'un IDM. La thrombolyse, l'anticoagulation, les traitements antiagrégant plaquettaires et l'angioplastie coronarienne ont révolutionné la prise en charge des IDM permettant une amélioration du pronostic au dépend d'une majoration du risque de saignement.<sup>5,8-10</sup> L'anémie, même modérée, semble accroître l'ischémie myocardique chez les patients dont les lésions coronariennes limitent l'apport en oxygène au myocarde.<sup>11</sup>

L'élévation du taux d'hémoglobine secondaire à la TCGR augmente l'apport en oxygène au myocarde.<sup>12</sup> Mais celle-ci induit une agrégation plaquettaire<sup>13</sup> et, en augmentant la masse sanguine, majore la thrombogénicité et le risque d'œdème aigu du poumon.<sup>14</sup> Le rapport bénéfice-risque de la TCGR doit ainsi être évalué au cas par cas, en particulier chez le sujet âgé fragile.

La TCGR est recommandée en dessous de 10 g/dL d'hémoglobine à la phase aiguë de l'IDM, quel que soit l'âge.<sup>15,16</sup> Cependant, les études récentes montrent une association entre TCGR et augmentation de la mortalité à court terme dans les cohortes de patients tous âges confondus.<sup>5</sup> Une étude rétrospective de grande envergure a montré l'association entre TCGR et diminution du taux de mortalité à 30 jours chez les patients de 65 ans et plus, lorsque le taux d'hématocrite à l'admission était inférieur ou égal à 30%.<sup>6</sup> Ainsi, le bénéfice de la TCGR semble dépendre de la profondeur de l'anémie<sup>17</sup> mais également de l'âge des patients.<sup>12</sup> A notre connaissance, son impact à long terme chez les patients âgés, voire très âgés, n'a pas encore été évalué à grande échelle. De plus, la décision de TCGR durant l'hospitalisation est souvent basée sur le nadir de taux

d'hémoglobine (NH) plutôt que sur le taux d'hémoglobine à l'admission, ce dernier ne reflétant pas les complications hémorragiques.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de la TCGR à la phase aigue de l'IDM sur la mortalité à un an chez les patients de 65 ans et plus, en fonction de l'âge et du NH durant l'hospitalisation.

## II - MATERIEL ET METHODES

### **Cohorte observeRvatoire des Infarctus de Côte d'Or**

Les données ont été recueillies à partir de l'observeRvatoire des Infarctus de Côte d'Or (RICO). Ce dernier collecte les données démographiques, les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire, les éléments cliniques, biologiques, électrocardiographiques, échocardiographiques et thérapeutiques (traitements médicamenteux, angioplastie et chirurgie) ainsi que les complications immédiates (décès toutes causes confondues, décès de cause cardiovasculaire, récurrence d'IDM, accident vasculaire cérébral, hémorragie grave, insuffisance cardiaque et fibrillation atriale) et à un an (décès toutes causes confondues, décès de cause cardiovasculaire, récurrence d'IDM et insuffisance cardiaque) des patients hospitalisés pour IDM en Côte d'Or depuis janvier 2001. Les 6 centres du département susceptibles de recevoir des urgences cardiologiques participent à cet observatoire : le centre hospitalier universitaire (CHU) de Dijon, les centres hospitaliers de Beaune, Chatillon-sur-Seine, Montbard et Semur-en-Auxois ainsi que la clinique de Fontaine-les-Dijon. Il compte à ce jour plus de 15 000 patients. Tous les patients âgés de 18 ans et plus, hospitalisés dans une des deux unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) de Dijon pour IDM sont inclus, après obtention de leur consentement par écrit. Le recueil des informations est prospectif durant l'hospitalisation et un suivi à un an est effectué par entretien téléphonique ou par courrier électronique auprès du patient, de sa famille ou de son médecin traitant. A l'occasion de ce suivi à un an, la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cause cardiovasculaire et la(les) récurrence(s) d'événement(s) cardiovasculaire(s) à un an sont récupérées. Le registre est conforme à la déclaration d'Helsinki et approuvé par le comité d'éthique du CHU de Dijon.

### **Définitions**

L'IDM était défini selon les critères de l'*European Society of Cardiology* et de l'*American College of Cardiology*.<sup>18</sup> Il se caractérisait par une élévation du taux sérique de troponine

associée à au moins un des critères suivants : un symptôme évoquant une ischémie myocardique, l'apparition d'ondes Q à l'électrocardiogramme (ECG) ou une modification du segment ST sur ce même tracé.

L'anémie, définie selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), correspond à un taux d'hémoglobine strictement inférieur à 13g/dL chez les hommes et 12g/dL chez les femmes.<sup>19</sup>

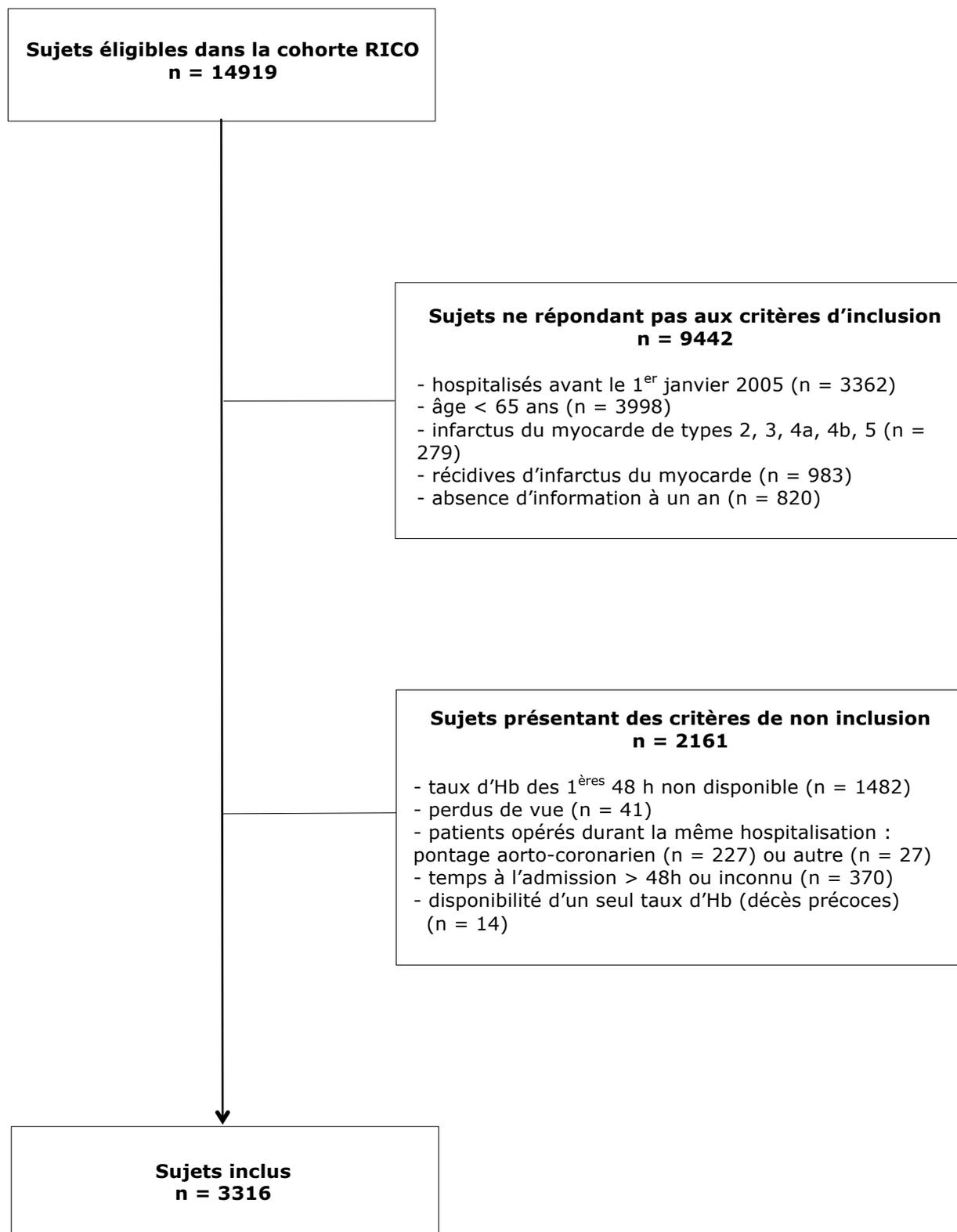
Le NH était défini par le taux d'hémoglobine le plus bas durant l'hospitalisation ; la différence entre le taux d'hémoglobine à l'admission et le NH correspondait au delta des taux d'hémoglobine.

### **Population étudiée**

Dans notre étude, tous les patients âgés de 65 ans et plus, présentant un IDM spontané (type 1 selon la classification universelle de l'IDM, annexe 3), hospitalisés en soins intensifs cardiologiques au CHU de Dijon ou à la clinique de Fontaine-les-Dijon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 août 2014 et enregistrés pour la première fois dans la base de données ont été inclus. Secondairement, certains patients ont été exclus car perdus de vue ou en raison de l'absence de dosage d'hémoglobinémie, d'un décès dans les 48 premières heures de l'hospitalisation, d'une prise en charge chirurgicale durant l'hospitalisation (pontages aorto-coronariens ou autre chirurgie), d'une admission de délai inconnu ou de plus de 48 heures après le début des symptômes. Le schéma de l'étude est détaillé dans la figure 1.

**Figure 1.** Schéma de l'étude.

Hb : hémoglobine ; RICO : obseRvatoire des Infarctus de Côte-d'Or.



Les valeurs du taux d'hémoglobine à l'entrée et le NH ont été rétrospectivement collectés à partir du logiciel du laboratoire QdFiles. Les actes de TCGR ont été prospectivement recueillis de façon jusqu'à la sortie d'hospitalisation du patient et rétrospectivement vérifiés par les codages du Département d'Information Médicale (DIM) et les données de l'Etablissement Français du Sang, à partir de 2009 seulement pour ces dernières.

Les patients ont été répartis en deux groupes selon leur âge : le groupe d'âge de patients âgés de 65 à 79 ans et celui de patients âgés de 80 ans et plus.

Nous avons étudié l'impact de la TCGR par une analyse en sous-groupes en fonction du NH durant l'hospitalisation, selon les trois classes suivantes : hémoglobine  $\leq 8$  g/dL,  $8$  g/dL < hémoglobine  $\leq 10$  g/dL et hémoglobine  $> 10$  g/dL).

### **Critère principal de jugement**

Le critère principal de jugement était la mortalité à un an, toutes causes confondues.

### **Analyses statistiques**

Les variables dichotomiques étaient exprimées en nombre et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne  $\pm$  écart type ou médiane avec espace inter-quartile. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été effectué afin d'analyser la normalité des variables continues. Les variables qualitatives étaient comparées par le biais du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher et les variables quantitatives en utilisant le test de Kruskal-Wallis (trois groupes) ou le test de Mann-Whitney (deux groupes). Les données appariées ont été comparées par le biais du test t de Student.

L'étude ne suivant pas un schéma randomisé, un score de propension a été utilisé afin d'identifier et de prendre en compte les facteurs confondants pouvant influencer la décision de transfusion. Une régression logistique multivariée a été réalisée afin d'estimer la probabilité de transfusion et de calculer un score de propension à la transfusion (versus non transfusion).

Les variables analysées pour leur relation univariée avec la transfusion étaient : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la

dyslipidémie, l'hérédité coronarienne, le tabagisme actif, les antécédents coronariens ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance rénale chronique, la fréquence cardiaque, les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD), l'IDM antérieur, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), une FEVG < 40%, la présence d'une décompensation cardiaque à l'admission, la durée de séjour en USIC, l'IDM avec élévation du segment ST (STEMI), le score de GRACE (annexe 1), la réalisation d'une coronarographie ou d'une angioplastie, le pic de créatine phosphokinase (CK), le pic de troponines, le taux de N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) et les traitements avant l'admission. Une transformation logarithmique pour les valeurs de CK et de NT-proBNP a été effectuée afin de normaliser leur distribution.

Les variables incluses dans le modèle multivarié avec un seuil à 5% étaient : l'âge, le sexe, l'HTA, les antécédents coronariens, l'insuffisance rénale chronique, la réalisation d'une angioplastie et le NT-proBNP.

Deux cohortes ont été construites, appariant un patient transfusé avec 3 patients non transfusés grâce au score de propension en utilisant un compas de 5%. Le compas représente l'écart-type du logit du score de propension.

La survie des patients a été modélisée par des courbes de Kaplan Meier et comparée par le test du log rank à toute la population de l'étude et à la cohorte après appariement.

Un modèle de régression de Cox a permis d'estimer le Hazard Ratio (HR) des décès toutes causes à un an. En analyse univariée, nous avons testé les facteurs de risque (âge, sexe, IMC, HTA, dyslipidémie, hérédité coronarienne et tabagisme actif), les antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, AVC, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque), le score de GRACE, la fréquence cardiaque, la PAS, la PAD, la présence d'une décompensation cardiaque à l'admission, la FEVG, l'IDM antérieur, un STEMI, la transfusion de concentrés globulaires, la durée de séjour en USIC, le délai entre les symptômes et l'admission et la créatinine à l'admission. En analyse multivariée descendante, nous avons inclus les variables de l'analyse univariée avec un seuil de significativité à 5% (IMC, transfusion, diabète, tabagisme, antécédent

coronarien, IDM antérieur, FEVG et score de GRACE). Des analyses stratifiées ont été réalisées en sous-groupes définis selon l'âge et le NH.

Un  $p < 0.05$  était considéré comme significatif.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 12.0.1 (IBM Inc, USA).

### III - RESULTATS

#### **Caractéristiques des patients**

Parmi les 3316 patients inclus, 1906 (57%) avaient un âge compris entre 65 et 79 ans, tandis que 1410 (42%) étaient âgés de 80 ans ou plus. Au total, 1115 (34%) patients étaient anémiés à l'admission. Durant l'hospitalisation, 2329 (70%) patients étaient anémiés. Parmi eux, 359 (19%) dans le groupe d'âge compris entre 65 et 79 ans et 443 (31%) dans le groupe de patients âgés de 80 ans ou plus, avaient un taux d'hémoglobine à 10 g/dL ou moins. La différence était statistiquement significative ( $p < 0.001$ ).

Les caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission des deux groupes d'âges (< ou  $\geq$  80 ans) sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques à l'admission entre les groupes des patients âgés de 65 à 79 ans et de 80 ans et plus (n (%) ou médiane [espace inter-quartile])

		<b>65 - 79 ans</b>	<b>≥ 80 ans</b>	<b>p</b>
		<b>N = 1906</b>	<b>N = 1410</b>	
<b>Facteurs de risque</b>	Age (ans)	73 [69-76]	84 [82-87]	<0.001
	Femmes	581 (30)	753 (53)	<0.001
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 [24-29]	25 [23-28]	<0.001
	Hypertension artérielle	1259 (66)	1086 (77)	<0.001
	Hypercholestérolémie	945 (50)	628 (45)	0.004
	Antécédents familiaux coronariens	453 (24)	260 (18)	<0.001
	Diabète	578 (30)	342 (24)	<0.001
	Tabagisme	275 (14)	50 (4)	<0.001
<b>Antécédents cardiovasculaires</b>	Cardiopathie ischémique	386 (20)	339 (24)	0.009
	AVC	143 (8)	179 (13)	<0.001
	Insuffisance rénale chronique	118 (6)	101 (7)	0.265
	Insuffisance cardiaque	87 (5)	142 (10)	<0.001
<b>Traitement habituel</b>	Acide acétylsalicylique	435 (23)	434 (31)	<0.001
	Autres antiagrégants plaquettaires‡	235 (12)	204 (15)	0.072
	AVK	130 (7)	214 (15)	<0.001
<b>Clinique</b>	Délai moyen à l'admission (min)	180 [105-420]	210 [118-516]	0.001
	FC (min)	76 [66-90]	80 [69-94]	<0.001
	PAS (mmHg)	140 [122-160]	140 [120-160]	0.08
	PAD (mmHg)	80 [68-90]	75 [64-86]	<0.001
	Décompensation cardiaque	465 (25)	582 (41)	<0.001
<b>ECG</b>	STEMI	926 (49)	646 (46)	0.115
	Atteinte du mur antérieur	716 (38)	568 (40)	0.129
<b>Echocardiographie</b>	FEVG moyenne (%)	52 [43-60]*	47 [36-57]#	<0.001
	FEVG < 40%	285 (15)*	362 (26)#	<0.001
<b>Biologie</b>	Créatinine (µmol/L)	89 [75-113]	98 [79-126]	<0.001
	Clairance de la créatinine (mL/min)	67.5 [52.1-83.3]	52.0 [38.6-67]	<0.001
	Pic de troponine Ic (µg/L)	15.3 [3.2-41]	14.0 [3.3-41]	0.998
	NT – proBNP (pg/mL)	955 [274-3079]	3073 [935-7755]	<0.001
	Pic CK (UI/L)	460 [175-1366]	445 [169-1252]	0.301
	CRP ≥ 3 (mg/L)	1208 (63)§	1027 (73)†	<0.001
<b>Score de GRACE</b>		182 [162-203]	164 [137-172]	<0.001

‡ antiagrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) ;

\* données disponibles chez 1802 patients ; # données disponibles chez 1355 patients ; § données disponibles chez 1862 patients ; † données disponibles chez 1377 patients.

N : nombre ; IMC : indice de masse corporelle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti vitamine K ; min : minutes ; CV : cardiovasculaire ; FC : fréquence cardiaque ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NT – proBNP : N – Terminal pro Brain Natriuretic Peptide ; CK : créatine phosphokinase ; CRP : protein C – réactive ; GRACE : *Global Registry of Acute Coronary Events*.

Avec un sex-ratio femmes / hommes de 1,1, le groupe de patients âgés de 80 ans et plus comportait significativement plus de femmes que celui des patients âgés de 65 à 79 ans, pour lequel le sexe ratio était de 0.4,  $p < 0.001$ . Hormis l'HTA, les patients plus âgés avaient moins de facteurs de risque cardiovasculaires que les plus jeunes. On comptait 77% d'HTA chez les plus âgés versus 66% chez les plus jeunes ( $p < 0.001$ ), 45% vs 50% d'hypercholestérolémie ( $p = 0.004$ ), 18% vs 25% d'antécédents coronariens ( $p < 0.001$ ), 24% vs 30% de diabétiques ( $p < 0.001$ ) et 4% vs 14% de tabagisme actif ( $p < 0.001$ ). Dans leur traitement habituel, les patients plus âgés avaient plus souvent des anti-vitamine K (AVK) ou de l'acide acétylsalicylique par rapport aux plus jeunes : respectivement 15% vs 7% et 31% vs 23%,  $p < 0.001$ . La présentation clinique à l'admission des patients les plus âgés était plus sévère que celle des plus jeunes : ils étaient plus nombreux à présenter une décompensation cardiaque (41% vs 25%,  $p < 0.001$ ), leur score de GRACE était plus élevé (182 [162-203] vs 164 [137-172],  $p < 0.001$ ) et leur délai à l'admission plus long (210 [118-516] vs 180 minutes [105-420],  $p < 0.001$ ). La répartition entre STEMI et IDM sans élévation du segment ST (NSTEMI) était comparable dans les deux groupes : 46% de STEMI dans le groupe des patients âgés de 80 ans et plus vs 49% dans le groupe des patients âgés de 65 à 79 ans,  $p = 0.115$ . Le NT-pro BNP était plus élevé chez les plus âgés : 3073 vs 955 pg/mL,  $p < 0.001$  et ils présentaient plus d'insuffisance rénale à l'admission : clairance de la créatinine à 52.0 vs 67.5 mL/min,  $p < 0.001$ .

**Tableau 2** : Comparaison de la prise en charge intrahospitalière, des variations du taux d'hémoglobine et du devenir entre les groupes des patients âgés de 65 à 79 ans et de 80 ans et plus (n (%)) ou médiane [espace inter-quartile])

		<b>65 - 79 ans</b> <b>N = 1906</b>	<b>≥ 80 ans</b> <b>N = 1410</b>	<b>P</b>
<b>Traitement à la phase aiguë</b>	Acide acétylsalicylique	1837 (96)	1340 (95)	0.056
	Anti - GP Iib-IIIa	726 (38)	355 (25)	<0.001
	Autres antiagrégants plaquettaires‡	1760 (92)	1276 (91)	0.059
	AVK	52 (3)	92 (7)	<0.001
	HBPM	1219 (64)	512 (36)	<0.001
	HNF	780 (41)	860 (61)	<0.001
<b>Revascularisation</b>	Thrombolyse	303 (16)	111 (8)	<0.001
	Angioplastie per cutanée	1330 (70)	860 (61)	<0.001
<b>Variation du taux d'Hb</b>	Taux d'Hb à l'admission (g/dL)	13.6 [12.4-14.6]	12.7 [11.5-13.9]	<0.001
	Nadir du taux d'Hb* (g/dL)	12 [10.6-13.2]	11 [9.6-12.2]	<0.001
	Δ du taux d'Hb# (g/dL)	1.4 [0.7-2.3]	1.4 [0.7-2.5]	0.196
<b>Complications intrahospitalières</b>	Décès	134 (7)	198 (14)	<0.001
	Décès de cause cardiovasculaire	116 (6.1)	179 (12.7)	<0.001
	Récidive d'IDM	92 (4.8)	82 (5.8)	0.207
	Insuffisance cardiaque	598 (31.4)	706 (50.1)	<0.001
	AVC	30 (1.6)	32 (2.3)	0.144
	FA	207 (10.9)	240 (17)	<0.001
	Hémorragie grave§	17 (0.9)	39 (2.8)	<0.001
<b>Transfusion CGR</b>		103 (5)	145 (10)	<0.001
<b>Durée de séjour à l'USIC (jours)</b>		4 [3-5]	4 [3-5]	<0.001
<b>Complications à un an</b>	Décès	258 (13.5)	406 (28.8)	<0.001
	Décès de cause cardiovasculaire	205 (10.8)	340 (24.1)	<0.001
	Récidive d'IDM	55 (2.9)	63 (4.5)	0.015
	Insuffisance cardiaque	62 (3.3)	83 (5.9)	<0.001

‡ antiagrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique et l'anti - GP Iib-IIIa (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) ; \* taux d'hémoglobine le plus bas durant l'hospitalisation ; # Taux d'Hb à l'admission – nadir du taux d'Hb ; § classe 3b selon le score de BARC (annexe 4).

N : nombre ; AVK : anti vitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; GPIIb-IIIa : glycoprotéine Iib-IIIa ; Hb : hémoglobine ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale ; CGR : concentrés de globules rouges ; USIC : unité de soins intensifs cardiologiques.

## Prise en charge et devenir des patients

La prise en charge intra-hospitalière, les variations du taux d'hémoglobine et le devenir des patients sont détaillés dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la prescription de traitements antiagrégants plaquettaires à la phase aiguë (acide acétylsalicylique : 96% chez les plus âgés vs 95% chez les plus jeunes,  $p = 0.056$ ; autres antiagrégants plaquettaires : 92% chez les plus âgés vs 91% chez les plus jeunes,  $p = 0.059$ ), excepté pour les anti-glycoprotéine IIb-IIIa (anti-GP IIb-IIIa) qui étaient significativement plus prescrits dans le groupe des plus jeunes que dans le groupe des plus âgés (38 vs 25%,  $p < 0.001$ ). Les prescriptions d'héparine non fractionnée (HNF) et d'AVK étaient significativement plus fréquentes chez les patients plus âgés ( $p < 0.001$ ); celle d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) était significativement plus fréquente chez les plus jeunes ( $p < 0.001$ ). Par contre, les patients plus jeunes bénéficiaient plus souvent que les malades plus âgés de la thrombolyse (16 vs 8%,  $p < 0.001$ ) ou de l'angioplastie coronarienne percutanée (70 vs 61%,  $p < 0.001$ ). Les médianes du taux d'hémoglobine à l'admission et du NH étaient significativement plus basses dans le groupe de patients âgés de 80 ans et plus, respectivement de 12.7 g/dL et 11 g/dL, que dans le groupe de patients âgés de 65 à 79 ans, respectivement de 13.6 g/dL et 12 g/dL ( $p < 0.001$ ).

Le taux de patients transfusés était significativement plus élevé dans le groupe de patients âgés de 80 ans ou plus (10%) comparé à celui des patients d'âge compris entre 65 et 79 ans (5%,  $p < 0.001$ ).

Toutes les complications intra-hospitalières étaient plus fréquentes dans le groupe des patients âgés de 80 ans et plus que dans le groupe de ceux âgés de 65 à 79 ans.

La mortalité à un an, toutes causes confondues, était significativement plus élevée dans le groupe des patients âgés de 80 ans et plus que dans le groupe des patients âgés de 65 à 79 ans, respectivement dans 28.8% et 13.5% de cas,  $p < 0.001$ . La mortalité à un an de cause cardiovasculaire (24.1% dans le groupe des plus âgés vs 10.8% dans le groupe des plus jeunes,  $p < 0.001$ ), la récurrence d'IDM (4.5 vs 2.9%,  $p = 0.015$ ) et

l'insuffisance cardiaque séquellaire (5.9 vs 3.3%,  $p < 0.001$ ) étaient significativement plus élevées chez les patients les plus âgés que chez les plus jeunes.

### **Facteurs de risque de mortalité à un an**

En analyse multivariée, un antécédent de diabète ( $p < 0.001$ ), un score de GRACE élevé ( $p < 0.001$ ) et une FEVG altérée ( $p < 0.001$ ) étaient associés à l'augmentation de la mortalité à un an dans les deux groupes d'âges (Tableau 3).

La mortalité à un an, toutes causes confondues, était significativement plus élevée chez les patients anémiés. En effet, le taux de mortalité à un an était de 15.8 % chez les patients dont le NH était supérieur à 10 g/dL et de 33.2% chez les patients dont le NH était inférieur ou égal à 10 g/dL ( $p < 0.001$ ).

**Tableau 3:** Comparaison des facteurs de risque de mortalité à un an selon l'âge des patients en analyse multivariée.

	Tous âges		65 – 79 ans		≥ 80 ans	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
IMC	0.96 [0.94-0.98]	<0.001	0.99 [0.96-1.02]	0.419	0.95 [0.93-0.98]	<0.001
Transfusion	1.61 [1.28-2.04]	<0.001	2.49 [1.70-3.66]	<0.001	1.32 [0.98-1.77]	0.065
Diabète	1.60 [1.33-1.93]	<0.001	1.77 [1.32-2.37]	<0.001	1.48 [1.16-1.89]	0.002
Tabagisme	0.65 [0.47-0.92]	0.015	0.74 [0.48-1.15]	0.177	0.72 [0.40-1.32]	0.288
FEVG	0.96 [0.96-0.97]	<0.001	0.95 [0.94-0.97]	<0.001	0.97 [0.96-0.98]	<0.001
Score de GRACE	1.02 [1.02-1.02]	<0.001	1.02 [1.02-1.03]	<0.001	1.02 [1.01-1.02]	<0.001

HR: hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

En analyse en sous-groupes en fonction de l'âge (< ou  $\geq$  80 ans), un IMC bas était associé à une augmentation significative de la mortalité chez les plus âgés (HR = 0.95 [0.93 - 0.98] par point d'IMC,  $p < 0.001$ ). La TCGR était associée à une augmentation significative de la mortalité chez les plus jeunes (HR [IC 95%] = 2.49 [1.69 - 3.66],  $p < 0.001$ ) mais pas chez les plus âgés (HR [IC 95%] = 1.32 [0.98 - 1.77],  $p = 0.065$ ).

### **Impact de la transfusion selon le taux d'hémoglobine**

Quand le NH était supérieur à 10 g/dL, la TCGR était associée à une augmentation significative de la mortalité à un an quel que soit l'âge (HR [IC 95%] = 7.4 [3.3 - 16.9],  $p < 0.001$ ) (Figure 2).

Quand le NH était compris entre 8 et 10 g/dL, la TCGR n'avait aucun effet sur la mortalité à un an dans les deux groupes (HR [IC 95%] = 1.42 [0.97 - 2.07],  $p = 0.07$ ).

Quand le NH était inférieur ou égal à 8 g/dL, la TCGR n'impactait pas sur la mortalité à un an du groupe 65-79 ans (HR [IC 95%] = 1.50 [0.56 - 4.01],  $p = 0.424$ ) ; par contre, elle était associée à une baisse de la mortalité dans le groupe de patients âgés de 80 ans et plus (HR [IC 95%] = 0.43 [0.22 - 0.86],  $p = 0,016$ ). Les résultats des analyses univariées et multivariées sont détaillés dans le tableau 4.



**Tableau 4 :** Comparaison de l'impact de la transfusion sur la mortalité à un an en fonction de l'âge et du nadir du taux d'hémoglobine en analyses univariée et multivariée (modèle de régression de Cox)

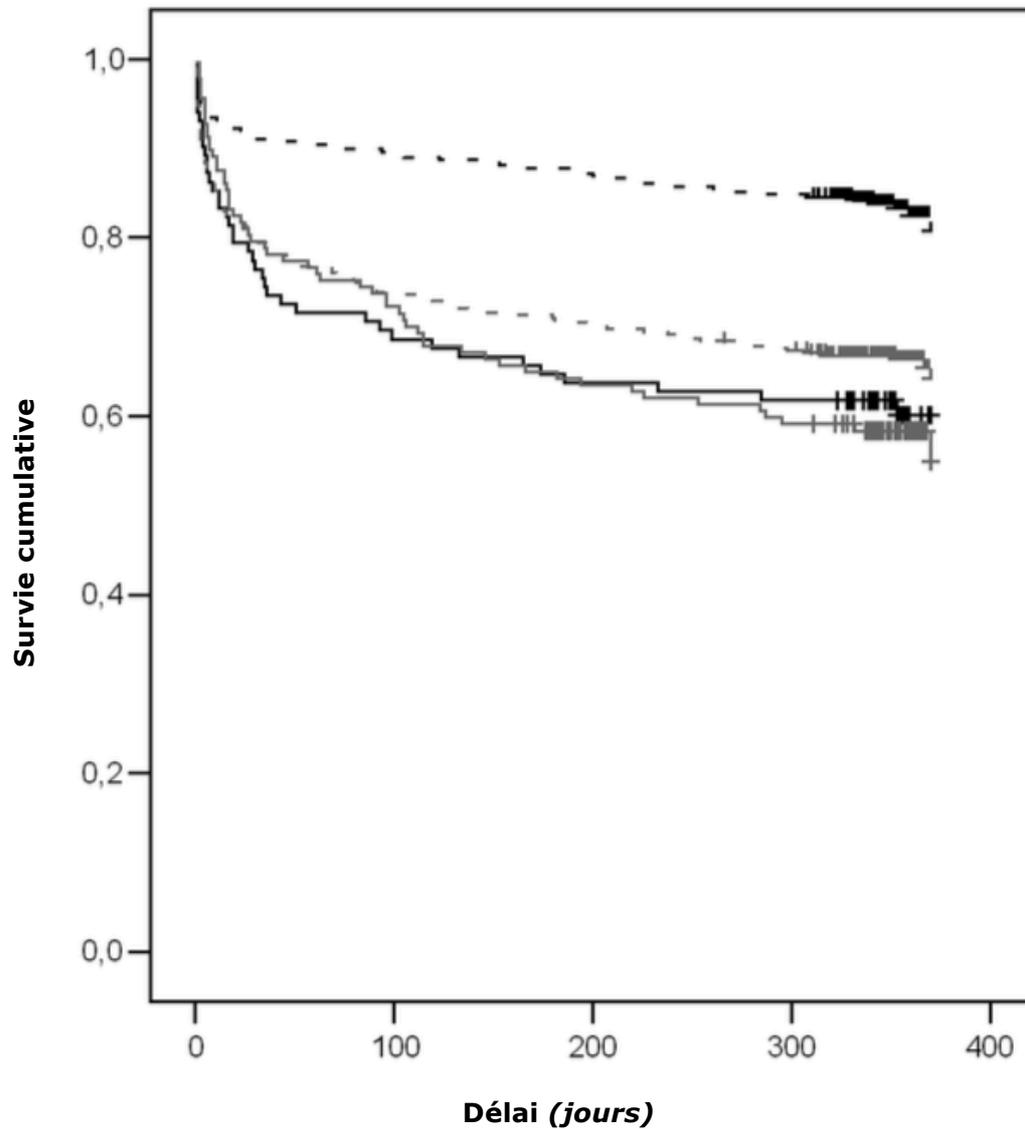
		Tous NH		NH ≤ 8g/dL		NH ]8-10] g/dL		NH > 10g/dL	
		HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
<b>Tous âges</b>	Analyse univariée	2.54 [2.06-3.13]	<0.001	0.61 [0.39-0.96]	0.032	1.34 [0.94-1.92]	0.102	9.24 [4.77-17.93]	<0.001
	Analyse multivariée	1.61 [1.28-2.04]	<0.001	0.66 [0.38-1.13]	0.130	1.42 [0.97-2.07]	0.071	7.44 [3.28-16.87]	<0.001
<b>65 - 79 ans</b>	Analyse univariée	3.79 [2.71-5.29]	<0.001	0.76 [0.37-1.53]	0.437	1.28 [0.70-2.35]	0.419	17.82 [7.83-40.56]	<0.001
	Analyse multivariée	2.49 [1.69-3.66]	<0.001	1.50 [0.56-4.01]	0.424	1.32 [0.67-2.59]	0.427	12.69 [4.61-34.95]	<0.001
<b>≥ 80 ans</b>	Analyse univariée	1.68 [1.28-2.20]	<0.001	0.52 [0.29-0.93]	0.027	1.34 [0.87-2.08]	0.186	4.04 [1.29-12.62]	0.016
	Analyse multivariée	1.32 [0.98-1.77]	0.065	0.43 [0.22-0.86]	0.016	1.50 [0.95-2.38]	0.085	4.30 [1.04-17.84]	0.044

NH : Nadir des taux d'hémoglobine ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance.

### **Impact de la transfusion selon l'âge**

Les courbes de Kaplan Meier de mortalité à un an toutes causes confondues montraient une association entre TCGR et hausse significative de la mortalité chez les patients âgés de 65 à 79 ans ( $p < 0.001$ ) mais pas chez les patients âgés de 80 ans et plus ( $p = 0.147$ ) (Figure 3).

**Figure 3.** Courbes de Kaplan Meier des décès toutes causes confondues à un an, après appariement



< 80 ans non transfusés  
 < 80 ans transfusés
 }
 Test du Log-rank :  
 $p < 0.001$

≥ 80 ans non transfusés  
 ≥ 80 ans transfusés
 }
 Test du Log-rank :  
 $p = 0.147$

		Délai (jours)				
		0	100	200	300	400
<b>&lt; 80 ans</b>	Non transfusés	337	302	293	286	280
	Transfusés	102	70	65	63	62
<b>≥ 80 ans</b>	Non transfusés	380	280	267	255	251
	Transfusés	137	99	87	81	79

## IV - DISCUSSION

L'impact de la TCGR sur la mortalité à un an en population gériatrique à la phase aigüe de l'IDM n'a pas encore fait l'objet d'étude de grande ampleur.

Cette étude prospective observationnelle, portant sur de grands effectifs, montre la forte prévalence de l'anémie à la phase aigüe de l'IDM chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL était associé à une augmentation significative de la mortalité à un an.

Cette étude montre également un impact âge-dépendant de la TCGR : elle est bénéfique lorsque le NH durant l'hospitalisation est inférieur ou égal à 8 g/dL chez les patients âgés de 80 ans et plus. Au contraire, la TCGR est délétère lorsque le NH est supérieur à 10 g/dL quel que soit l'âge.

### **L'anémie**

Dans notre étude, la prévalence de l'anémie à l'admission (34%) est supérieure à celle observée (23.4%) chez les patients tous âges confondus hospitalisés à la phase aigüe d'un IDM<sup>4</sup> mais inférieure à celle (43.4%) des populations de patients âgés hospitalisés dans le même contexte.<sup>6</sup> L'analyse des NH montre une plus forte prévalence de l'anémie au cours de l'hospitalisation (70% des patients), confirmant son origine partiellement iatrogène. En effet, cette anémie est en partie secondaire aux traitements médicamenteux et aux gestes artériels invasifs.

Ce travail montre une association entre l'anémie et l'augmentation de la mortalité à un an et confirme les données de la littérature.<sup>2,4</sup> En effet, l'anémie majore l'ischémie myocardique chez les patients dont les lésions coronariennes limitent l'apport en oxygène au myocarde.<sup>2,11,20</sup> Les manifestations cliniques d'ischémie myocardique apparaissent à un taux d'hémoglobine plus élevé quand la réserve coronarienne, représentée par le rapport du débit coronaire maximal sur le débit coronaire de base, est limitée par une sténose.<sup>20-22</sup> En effet, à la différence des autres muscles, à taux d'hémoglobine fixe, l'apport d'oxygène au myocarde est essentiellement dépendant du

débit coronarien, car l'extraction d'oxygène au niveau des cellules myocardiques est déjà quasi-maximale à l'état de base.<sup>11</sup> En cas d'anémie, la capacité de transport de l'oxygène au myocarde est diminuée. Il s'opère alors des changements hémodynamiques afin de maintenir une oxygénation tissulaire suffisante : augmentation du débit cardiaque, vasodilatation artérielle périphérique et augmentation de la volémie par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.<sup>23</sup> Cette réponse adaptative à l'anémie, en majorant le travail cardiaque, d'une part aggrave l'insuffisance cardiaque aiguë et d'autre part majore la consommation du myocarde en oxygène.

### **L'impact de la transfusion**

De nombreuses études observationnelles<sup>5,27</sup> et quelques études contrôlées randomisées<sup>11,28</sup> ont retrouvé des résultats divergents sur l'impact de la TCGR à la phase aiguë de l'IDM. Celle-ci permettrait d'augmenter la délivrance d'oxygène au myocarde et de minimiser les effets délétères de l'hypoxie tissulaire.<sup>29-31</sup> Par ailleurs, elle serait responsable, entre autres, d'une augmentation du débit cardiaque par expansion volémique et d'une majoration de la thrombogénicité, secondaire notamment à l'augmentation de la viscosité sanguine<sup>32</sup> et à la libération de médiateurs de l'inflammation, majorant ainsi l'ischémie myocardique.<sup>33</sup>

L'effet bénéfique de la TCGR semble dépendre de la profondeur de l'anémie. Une méta-analyse<sup>34</sup> recensant 11 études sur l'impact de la transfusion à la phase aiguë de l'IDM retrouvait un effet bénéfique ou neutre lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 8 g/dL et un effet délétère lorsque le taux d'hémoglobine était supérieur à 11 g/dL. Chez le rat anémié, la TCGR a également des effets opposés selon le taux d'hémoglobine : jusqu'à 10 g/dL, elle est associée à une réduction de la taille de l'IDM, à une amélioration de la fonction cardiaque et de la survie, tandis qu'au-dessus de 12 g/dL, elle provoque une augmentation de la taille de la nécrose et une dégradation de la fonction cardiaque.<sup>35</sup>

Certains auteurs<sup>12</sup> ont émis l'hypothèse que la TCGR était bénéfique uniquement chez les patients dont la consommation en oxygène des tissus était dépendante de l'apport en

oxygène. Au contraire, chez les patients dont la consommation d'oxygène des tissus ne dépend pas de l'apport en oxygène, les effets délétères prédominent sur les effets bénéfiques de la TCGR.

### **Variation de l'impact de la transfusion selon l'âge**

Le résultat principal de l'étude est le caractère âge-dépendant du bénéfice transfusionnel : si la TCGR est associée à une diminution de plus de moitié de la mortalité à un an parmi les patients de 80 ans et plus dont le NH est inférieur ou égal à 8 g/dL, ce bénéfice n'est pas retrouvé pour les patients de moins de 80 ans. La variation du bénéfice de la TCGR avec l'âge, au profit des patients les plus âgés, a déjà été décrite dans une large cohorte<sup>12</sup> et un essai randomisé contrôlé<sup>36</sup> de patients hospitalisés en soins intensifs, toutes pathologies confondues et avant chirurgie cardiaque.<sup>37</sup> Mais cela n'avait pas encore été étudié, à notre connaissance, chez les patients transfusés à la phase aigüe d'un IDM.

Alors que la plupart des études<sup>5</sup> retrouvent une association entre TCGR à la phase aigüe de l'IDM et hausse de la mortalité, une large cohorte<sup>6</sup> de 79 000 patients de 65 ans et plus montre que la TCGR augmente la survie à court terme chez les patients les plus anémiés. Ces résultats contradictoires s'expliquent probablement par la différence d'âge des populations étudiées et pourraient illustrer le caractère âge-dépendant du bénéfice transfusionnel.

L'augmentation du bénéfice transfusionnel avec l'âge pourrait être liée à des besoins accrus en oxygène, du fait notamment de l'augmentation de l'athérosclérose coronarienne avec l'âge,<sup>38</sup> responsable d'une réduction plus diffuse et plus sévère du flux coronarien, et d'une dépendance de la consommation myocardique aux apports en oxygène. Cette situation a déjà été évoquée précédemment comme celle susceptible de bénéficier du support transfusionnel. Au contraire, chez le sujet plus jeune, pour qui le flux coronarien est en moyenne moins altéré,<sup>39</sup> l'hypothèse d'un apport ne limitant pas la consommation en oxygène, notamment après geste de reperfusion, explique le rapport bénéfices/risques globalement moins favorable.

## **Evaluation des pratiques de transfusion**

Les recommandations françaises de TCGR à la phase aigüe de l'IDM, émanant de la Haute Autorité de Santé, sont de transfuser pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 10 g/dL<sup>15</sup> (annexe 5) ; cependant, ce taux peut être modulé en fonction de la tolérance de chaque patient. Les recommandations européennes sont d'éviter de transfuser un patient à la phase aigüe d'un IDM avec un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dL.<sup>40</sup> Les recommandations américaines ne se prononcent pas sur le cas particulier de la TCGR à la phase aigüe de l'IDM, en l'absence de preuves scientifiques suffisantes.<sup>41</sup>

Seuls 237 (30%) patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dL ont été transfusés et 11 (0.4%) patients l'ont été alors que leur taux d'hémoglobine était supérieur à 10 g/dL. En effet, la tolérance individuelle à l'anémie doit également être prise en compte dans la décision de transfuser ou non. Il est donc important que les recommandations puissent être adaptées selon le contexte clinique et les antécédents de chaque patient.<sup>12</sup>

Les patients âgés de 80 ans et plus sont deux fois plus transfusés que ceux âgés de 65 à 79 ans lorsque leur taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL. Cette différence peut en partie s'expliquer par une meilleure tolérance de l'anémie dans le groupe des patients plus jeunes et par une prise en compte dans la décision de TCGR des comorbidités du patient, plus fréquentes avec l'âge.

## **Limites de l'étude**

Notre étude comprend certaines limites.

La première est inhérente à son caractère observationnel. En effet, seule une étude interventionnelle randomisée contre placebo serait à même d'étudier sans biais l'impact de la TGCR sur la mortalité à un an. Nous avons essayé de pallier cette limite en réalisant une analyse multivariée et un score de propension. Toutefois, les facteurs de

sévérité initiaux justifiant la TCGR n'ont pas pu tous être pris en compte et il est probable que la surmortalité retrouvée dans certains groupes soit, au moins en partie, liée à un biais de confusion (non comparabilité des patients transfusés et non transfusés).

La deuxième limite concerne le recueil du taux d'hémoglobine réalisé rétrospectivement, malgré le caractère prospectif de l'étude, car cette donnée n'était pas prévue dans le questionnaire RICO initial. Nous avons dû exclure environ un quart des patients pour qui il manquait des données, provenant essentiellement d'un des centres participant à l'étude, introduisant ainsi un biais de sélection.

La troisième limite est la perte du caractère multicentrique initial de l'étude car tous les patients inclus étaient transférés au CHU de Dijon après leur prise en charge initiale. Cet aspect monocentrique affecte l'extrapolation des résultats, notamment du fait de pratiques transfusionnelles variables entre les centres.

La quatrième limite est liée à l'absence de standardisation de la fréquence des dosages des taux d'hémoglobine, ce qui pouvait être à l'origine d'une surestimation du NH chez certains patients et d'un potentiel biais de mesure. Toutefois, les patients étant pris en charge initialement enUSIC, la surveillance des paramètres hématologiques à la phase aigüe pouvait être considérée comme quasi-standardisée.

Enfin, les données concernant la durée de stockage des concentrés de globules n'étaient pas étudiées, malgré son impact potentiel sur la survie.

## **Conclusion**

Il s'agit à notre connaissance de la première étude prospective comparant l'impact de la TCGR en fonction de l'âge sur la mortalité à un an à la phase aigüe de l'IDM. Elle retrouve une diminution nette de la mortalité à un an après TCGR chez les patients les plus âgés lorsque le NH est inférieur à 8 g/dL et un effet neutre voire délétère pour les patients plus jeunes et moins anémiés. Ainsi, l'âge du patient, tout comme la profondeur de l'anémie, seraient à considérer dans les décisions de TCGR.

Des études randomisées contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

## **THESE SOUTENUE PAR Mme Sophie PUTOT**

### **V - CONCLUSIONS**

L'anémie est fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (IDM). Elle est associée à une augmentation de la mortalité à court et long termes. En effet, elle semble accroître l'ischémie myocardique chez les patients dont les lésions coronariennes limitent l'apport en oxygène au myocarde. La transfusion de concentrés de globules rouges (TCGR) dans ce contexte est recommandée lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL. Cependant son bénéfice, selon l'âge et le taux d'hémoglobine, reste controversé. Ainsi, nous avons réalisé une étude prospective observationnelle évaluant l'impact de la transfusion sur la mortalité à un an chez les sujets âgés de 65 ans et plus, à la phase aiguë de l'IDM.

La cohorte a été constituée à partir des données de l'observatoire des Infarctus de Cote d'Or (RICO) qui collecte les caractéristiques démographiques, les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires, les éléments cliniques, biologiques, électrocardiographiques, échocardiographiques et thérapeutiques ainsi que les complications immédiates et à un an des patients hospitalisés pour IDM au centre hospitalier universitaire de Dijon. Tous les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 août 2014, dans l'unité de soins intensifs cardiologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Bourgogne, ont été inclus.

Parmi les 14919 patients présents dans la cohorte RICO au moment de l'étude, 3316 correspondaient aux critères d'inclusion. Mille neuf cent six (57%) étaient âgés de 65 à 79 ans et 1410 (43%) de 80 ans ou plus. A l'admission, 1115 (34%) patients étaient

anémiés. Durant l'hospitalisation, La proportion de patients avec un taux d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL était supérieure dans le groupe des des 80 ans et plus (443 (31%) patients) à celle du groupe des 65 – 79 ans (359 (19%) patients,  $p < 0.001$ ). Les patients de 80 ans et plus étaient significativement plus transfusés que ceux de 65 à 79 ans : 145 (10%) versus 103 (5%),  $p < 0.001$ . Cent trois (5%) patients entre 65 et 79 ans et 145 (10%) patients de 80 ans ou plus étaient transfusés ( $p < 0.001$ ).

En analyse multivariée, quand le nadir du taux d'hémoglobine était supérieur à 10 g/dL, la TCGR était associée à une augmentation de la mortalité à un an quel que soit l'âge du patient (OR [IC 95%] = 7.4 [3.3 – 16.9]). Lorsque le nadir du taux d'hémoglobine était compris entre 8 et 10 g/dL, la TCGR n'avait aucun effet sur la mortalité à un an dans les deux groupes (OR [IC 95%] = 1.4 [0.97 – 2.1]). Quand le nadir du taux d'hémoglobine était inférieur ou égal à 8 g/dL, la TCGR n'avait pas d'impact sur la mortalité à un an des patients âgés de 65 à 79 ans ; par contre, elle était associée à une baisse de la mortalité chez les patients âgés de 80 ans et plus (OR [IC 95%] = 0.4 [0.2 - 0.9]).

Cette étude prospective observationnelle montre la forte prévalence de l'anémie à la phase aigue de l'IDM chez les sujets âgés. A la lecture de nos résultats, seuls les patients âgés de 80 ans et plus dont le nadir du taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 8 g/dL semblent tirer profit de la TCGR. Au contraire, lorsque le nadir du taux d'hémoglobine était supérieur à 10 g/dL, la transfusion était associée à une hausse de la mortalité à un an, quel que soit l'âge du patient. Des études prospectives interventionnelles sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le Président du jury,

Pr P. MANCKOUNDIA



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le

Le Doyen Pr. F. HUET



## BIBLIOGRAPHIE

1. Vaglio, J., Safley, D.M., Rahman, M., Kosiborod, M., Jones, P., Thompson, R., Krumholz, H.M., and Spertus, J.A. Relation of Anemia at Discharge to Survival After Acute Coronary Syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2005 ; 96, 496-499.
2. Sabatine, M.S. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2005 ; 111, 2042-2049.
3. Younge, J.O., Nauta, S.T., Akkerhuis, K.M., Deckers, J.W., and van Domburg, R.T. Effect of Anemia on Short and Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2012 ; 109, 506-510.
4. Ducrocq, G., Puymirat, E., Steg, P.G., Henry, P., Martelet, M., Karam, C., Schiele, F., Simon, T., and Danchin, N. Blood transfusion, bleeding, anemia, and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. *Am. Heart J.* 2015 ; 170, 726-734.
5. Chatterjee, S., Wetterslev, J., Sharma, A., Lichstein, E., and Mukherjee, D. Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction: A Meta-analysis and Diversity-Adjusted Study Sequential Analysis. *JAMA Intern. Med.* 2013 ; 173, 132.
6. Wu, W-C., Rathore, S.S., Wang, Y., Radford, M.J., and Krumholz, H.M. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 345, 1230-1236.
7. Nikolsky, E., Aymong, E.D., Halkin, A., Grines, C.L., Cox, D.A., Garcia, E., Mehran, R., Tchong, J.E., Griffin, J.J., Guagliumi, G., et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 ; 44, 547-553.
8. Boersma, E., Harrington, R.A., Moliterno, D.J., White, H., ThD.J., P., Van de Werf, F., de Torbal, A., Armstrong, P.W., Wallentin, L.C., Wilcox, R.G., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002 ; 359, 189-198.
9. Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Tognoni, G. and Fox, K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 345, 494-502.
10. Eikelboom, J.W., Anand, S.S., Malmberg, K., Weitz, J.I., Ginsberg, J.S., and Yusuf, S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet.* 2000 ; 355, 1936-1942.
11. Carson, J.L., Duff, A., Poses, R.M., Berlin, J.A., Spence, R.K., Trout, R., Noveck, H., and Strom, B.L. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996 ; 348, 1055-1060.
12. Dejam, A., Malley, B.E., Feng, M., Cismondj, F., Park, S., Samani, S., Samani, Z.A., Pinto, D.S., and Celi, L.A. The effect of age and clinical circumstances on the outcome of red blood cell transfusion in the critically ill patients. *Crit. Care.* 2014 ; 18, 2.
13. Silvain, J., Pena, A., Cayla, G., Brieger, D., Bellemain-Appaix, A., Chastre, T., Vignoulou, J.-B., Beygui, F., Barthelemy, O., Collet, J.-P., et al. Impact of red blood cell

transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur. Heart J.* 2010 ; *31*, 2816-2821.

14. Goodnough, L.T. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet.* 2013 ; *381*, 1791-1792.

15. Recommandations de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Haute Autorité de Santé (HAS), novembre 2014.

16. Recommandations pour la transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), août 2002.

17. Aronson, D., Dann, E.J., Bonstein, L., Blich, M., Kapeliovich, M., Beyar, R., Markiewicz, W., and Hammerman, H. Impact of Red Blood Cell Transfusion on Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008 ; *102*, 115-119.

18. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur. Heart J.* 2000 ; *21*, 1502-1513.

19. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1968 ; *405*, 5-37.

20. Most, A.S., Ruocco, N.A., and Gewirtz, H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation.* 1986 ; *74*, 1085-1092.

21. Levy, P.S., Kim, S.J., Eckel, P.K., Chavez, R., Ismail, E.F., Gould, S.A., Ramez Salem, M., and Crystal, G.J. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am. J. Physiol.* 1993 ; *265*, H340-349.

22. Geha, A.S., and Baue, A.E. Graded coronary stenosis and coronary flow during acute normovolemic anemia. *World J. Surg.* 1978 ; *2*, 645-651.

23. Maraldi, C., Volpato, S., Cesari, M., Onder, G., Pedone, C., Woodman, R., Fellin, R., Pahor, M., and Investigators of the gruppoitali. Anemia, Physical Disability, and Survival in Older Patients With Heart Failure. *J. Card. Fail.* 2006 ; *12*, 533-539.

24. Rao, S.V., Jollis, J.G., Harrington, R.A., Granger, C.B., Newby, L.K., Armstrong, P.W., Moliterno, D.J., Lindblad, L., Pieper, K., Topol, E.J., et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004 ; *292*, 1555-1562.

25. Jolicoeur, E.M., O, E.M., O.W., Hellkamp, A., Hamm, C.W., Holmes, D.R., Al-Khalidi, H.R., Patel, M.R., Van de Werf, F.J., Pieper, K., Armstrong, P.W., et al. Transfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009 ; *30*, 2575-2583.

26. Singla, I., Zahid, M., Good, C.B., Macioce, A., and Sonel, A.F. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007 ; *99*, 1119-1121.

27. Yang, X., Alexander, K.P., Chen, A.Y., Roe, M.T., Brindis, R.G., Rao, S.V., Gibler, W.B., Ohman, E.M., and Peterson, E.D. The Implications of Blood Transfusions for

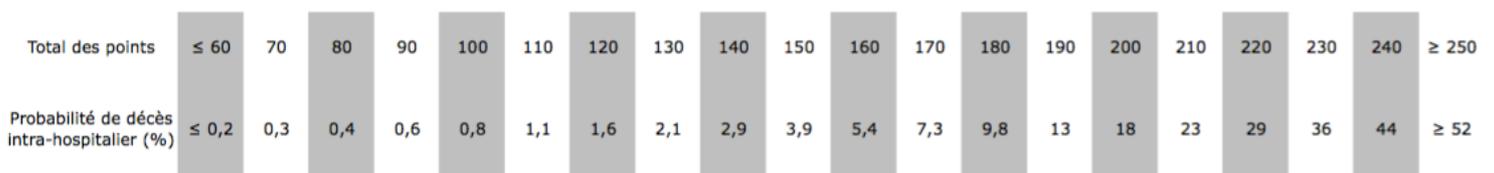
- Patients With Nonsions for Patients With Nonh NonWith Nonth NonW J. Am. Coll. Cardiol. 2005 ; 46, 1490-1495.
28. Cooper, H.A., Rao, S.V., Greenberg, M.D., Rumsey, M.P., McKenzie, M., Alcorn, K.W., and Panza, J.A. Conservative Versus Liberal Red Cell Transfusion in Acute Myocardial Infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). Am. J. Cardiol. 2011 ; 108, 1108-1111.
29. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA.1988 ; 260, 2700-2703.
30. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 1992 ; 116, 403-406.
31. Boyd, O., Grounds, R.M., and Bennett, E.D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. JAMA. 1993 ; 270, 2699-2707.
32. Perrotta, P.L., and Snyder, E.L. Non-infectious complications of transfusion therapy. Blood Rev. 2001 ; 15, 69-83.
33. Fransen,E., Maessen, J., Dentener, M., Senden, N., and Buurman, W. Impact of Blood Transfusions on Inflammatory Mediator Release in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Chest. 1999 ; 116, 1233-1239.
34. Garfinkle, M., Lawler, P.R., Filion, K.B., and Eisenberg, M.J. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: A systematic review. Int. J. Cardiol. 2013 ; 164, 151-157.
35. Hu, H., Xenocostas, A., Chin-Yee, I., Lu, X., and Feng, Q. Effects of anemia and blood transfusion in acute myocardial infarction in rats. Transfusion. 2010 ; 50, 243-251.
36. Hébert, P., Wells, G., Blajchman, M.A., Marshall, J., Martin, C., Pagliarello, G., Tweeddale, M., Schweitzer, I., and Yetisir, E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N. Engl. J. Med. 1999 ; 340, 409-417.
37. Yun, J.J., Helm, R.E., Kramer, R.S., Leavitt, B.J., Surgenor, S.D., DiScipio, A.W., Dacey, L.J., Baribeau, Y.R., Russo, L., Sardella, G.L., et al. Limited Blood Transfusion Does Not Impact Survival in Octogenarians Undergoing Cardiac Operations. Ann. Thorac. Surg. 2012 ; 94, 2038-2045.
38. Madhavan, M.,Tarigopula, M., Mintz, G., Stone, G., and Généreux, P. Coronary Artery Calcification :pathogenesis and prognostic implications. J. Am. Coll. Cardiol. 2014 ; 63,1703-1714.
39. Gudmundsson, E., Gudnason, V., Sigurdsson, S., Launer, L., Harris, T., and Aspelund, T. Coronary Artery Calcium Distributions in Older Persons in the AGES-Reykjavik Study. Eur. J. Epidemiol. 2012 ; 27, 673-687.
40. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2007 ; 28, 1598-1660.

41. Carson, J.L., Grossman, B.J., Kleinman, S., Tinmouth, A.T., Marques, M.B., Fung, M.K., Holcomb, J.B., Illoh, O., Kaplan, L.J., Katz, L.M., et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann. Intern. Med.* 2012 ; 157, 49-58.

## ANNEXE 1 : SCORE DE GRACE

Le score de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) évalue le risque de décès intra-hospitalier dans les syndromes coronariens aigus sans sus décalage du segment ST.

Killip score	Points	PAS (mmHg)		FC (battements /min)		Age (années)		créatinine (mg/dL)		arrêt cardiaque à l'admission		modification du segment ST		Elévation des troponines		TOTAL
		Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points	Points			
I	0	< 80	58	< 50	0	< 30	0	< 0,39	1	OUI	39	OUI	28	OUI	14	
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0,40-0,79	4	NON	0	NON	0	NON	0	
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0,80-1,19	7							
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1,20-1,59	10							
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1,60-1,99	13							
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2,00-3,99	21							
		≥ 200	0	≥ 200	46	80-89	91	> 4	28							
						≥ 90	100									



PAS : tension artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque

Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of in-hospital in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003 ; 163, 2345-53.

## ANNEXE 2 : SCORE DE KILLIP

Le score de Killip évalue le degré d'insuffisance cardiaque aiguë à la phase aiguë l'infarctus du myocarde.

### **Killip I :**

Absence de signe d'insuffisance cardiaque

### **Killip II :**

Insuffisance cardiaque légère à modérée (présence de râles crépitants dans moins de 50% des champs pulmonaires)

### **Killip III :**

Insuffisance cardiaque sévère (présence de râles crépitants dans plus de 50% des champs pulmonaires)

### **Killip IV :**

Choc cardiogénique (pression artérielle systolique < 90 mm Hg associée à des signes de vasoconstriction périphérique)

Le risque de mortalité à 30 jours dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST selon le score de Killip est de :

Killip I : 6%

Killip II : 17%

Killip III : 38%

Killip IV : 81%

Killip T, Kimball JT, Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967 ; 20, 457-64.

## **ANNEXE 3 : CLASSIFICATION UNIVERSELLE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE**

### **Type 1 : Infarctus du myocarde spontané**

L'infarctus du myocarde (IDM) est lié à l'ischémie due à un événement coronarien primaire tel que l'érosion et/ou la rupture, la fissure ou la dissection d'une plaque.

### **Type 2 : IDM secondaire**

Il est lié à l'ischémie due à une demande accrue ou un apport réduit en oxygène au myocarde (ex : spasme des artères coronaires, embolie coronaire, anémie, arythmie, bradycardie, hypotension)

### **Type 3 : IDM suivi du décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles**

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'électrocardiogramme (ECG) (sus-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche (BBG) présumés nouveaux), ou preuve d'un nouveau thrombus dans une artère coronaire décelé à l'angioplastie et/ou à l'autopsie, mais le décès survenant avant le prélèvement sanguin ou avant l'augmentation des biomarqueurs cardiaques dans le sang.

### **Type 4a : IDM associé à une angioplastie**

Il s'agit d'un IDM compliquant une angioplastie coronaire défini par une élévation des troponines associée à au moins un des critères suivants : symptôme évocateur d'une ischémie myocardique, nouvelles modifications ischémiques à l'ECG, observations angioplastiques compatibles avec une complication procédurale ou preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

### **Type 4b : IDM associé à une thrombose de stent**

Il est défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associée à une élévation et/ou diminution des troponines avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile.

### **Type 5 : IDM associé à un pontage aorto-coronarien**

Il est arbitrairement défini par une élévation des troponines, associée à l'apparition d'ondes Q ou d'un BBG à l'ECG ou à une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou d'une perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

Thygesen K et al, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007 ; 50, 2173-95.

Taylor J et al, Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J. 2012 ; 33, 2506-7.

## **ANNEXE 4 : SCORE HÉMORRAGIQUE BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)**

Le score de BARC évalue la gravité de l'hémorragie à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

**Type 0** : aucune hémorragie

**Type 1** : hémorragie sans conséquence ne nécessitant aucune prise en charge médicale

**Type 2** : hémorragie nécessitant une prise en charge médicale, une hospitalisation ou une évaluation rapide, mais n'appartenant pas aux types 3, 4 ou 5

**Type 3a** : hémorragie avec baisse du taux d'hémoglobine entre 3 et 5 g/dL ou nécessitant une transfusion

**Type 3b** : hémorragie responsable d'une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 5 g/dL ou d'une tamponnade cardiaque, hémorragie nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives ou d'une hémostase chirurgicale (à l'exclusion des hémorragies dentaires, nasales, cutanées ou hémorroïdaires)

**Type 3c** : hémorragie intraoculaire compromettant la vision ou intracrânienne

**Type 4** : hémorragie après pontage aorto-coronarien

**Type 5** : hémorragie fatale

Mehran R et al, Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials : A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation*. 2011 ; 123, 2736-47.

## **ANNEXE 5 : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA TRANSFUSION DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES**

### **Seuils transfusionnels en cas d'anémie aiguë**

Ils sont à pondérer selon la tolérance clinique de l'anémie et la cinétique d'installation de l'anémie

- **10 g/dL** chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations d'hémoglobine inférieures ou atteintes d'insuffisance coronarienne aiguë ou bêta-bloquées
- **8-9 g/dL** chez les personnes aux antécédents cardiovasculaires
- **7 g/dL** chez les personnes sans antécédent particulier, en l'absence d'insuffisance coronarienne aiguë

### **Seuils transfusionnels en cas d'anémie chronique**

L'indication de la transfusion est la correction des symptômes associés à l'anémie

- **10 g/dL** chez les personnes aux antécédents cardio-pulmonaires avec signe de mauvaise tolérance
- **8 g/dL** chez les personnes aux antécédents cardiovasculaires ou porteuses d'une tumeur solide ou d'une hémopathie maligne ou actives limitées dans leurs activités ou âgées de plus de 65 ans
- **6 g/dL** chez les personnes sans antécédent particulier sauf s'il existe un traitement étiologique (anémie de Biermer, anémie ferriprive, anémie de l'insuffisance rénale chronique) ou si la tolérance est acceptable

### **Seuils transfusionnels en cas d'anémie chronique chez les sujets âgés de plus de 80 ans**

- **10 g/dL** en cas de mauvaise tolérance clinique
- **8 g/dL** chez les personnes insuffisantes cardiaques ou coronariennes
- **7 g/dL** en l'absence d'insuffisance cardiaque ou coronarienne et de mauvaise tolérance clinique

Recommandations de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Haute Autorité de Santé (HAS), novembre 2014.

Recommandations pour la transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), août 2002.

**TITRE DE LA THESE :**

**IMPACT DE LA TRANSFUSION SANGUINE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE DU SUJET AGE DE 65 ANS ET PLUS : Etude monocentrique prospective de 3316 cas.**

**AUTEUR :**

**SOPHIE PUTOT**

**RESUME :**

**Introduction :** L'anémie est fréquente dans la population âgée de 65 ans et plus à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (IDM) et est associée à une augmentation de la mortalité à long terme. Cependant, le bénéfice de la transfusion de concentrés de globules rouges (TCGR) dans ce contexte reste incertain.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 août 2014, tous les patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour infarctus du myocarde en phase aiguë, dans l'unité de soins intensifs cardiologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon Bourgogne. Ils ont été classés par tranches d'âge (< ou ≥ 80 ans) et nadirs du taux d'hémoglobine durant l'hospitalisation (hémoglobine ≤ 8 ; 8 < hémoglobine ≤ 10 et hémoglobine > 10 g/dL). L'association entre la TCGR et la mortalité à un an a été analysée selon un modèle de régression de Cox.

**Résultats :** Parmi les 3316 patients inclus, 1906 (57%) avaient un âge compris entre 65 et 79 ans et 1410 (43%) un âge de 80 ans ou plus. Le sexe ratio était en faveur des hommes (2.3) chez les patients les plus jeunes mais pas chez les patients plus âgés (0.9). Les patients de 80 ans et plus étaient significativement plus transfusés que ceux de 65 à 79 ans : 145 (10%) versus 103 (5%),  $p < 0.001$ . Cent trois (5%) patients entre 65 et 79 ans et 145 (10%) patients âgés de 80 ans ou plus étaient transfusés ( $p < 0.001$ ). En analyse multivariée, quand le nadir du taux d'hémoglobine était supérieur à 10 g/dL, la TCGR, était associée à une augmentation de la mortalité à un an quel que soit l'âge (65 - 79 ans: OR [IC 95%] = 13 [4.6 - 35.0] et ≥ 80 ans: OR [IC 95%] = 4.3 [1.0 - 18.0]). Cette association n'était pas retrouvée lorsque le nadir du taux d'hémoglobine était compris entre 8 et 10 g/dL, quel que soit le groupe d'âge considéré. Enfin, quand le nadir du taux d'hémoglobine était inférieur ou égal à 8 g/dL, la TCGR n'avait pas d'impact sur la mortalité à un an des patients âgés de 65 à 79 ans, alors qu'elle était associée à une baisse de la mortalité chez les patients âgés d'au moins 80 ans (OR [IC 95%] = 0.4 [0.2 - 0.9]).

**Conclusion :** Dans cette étude prospective, la TCGR est associée à une baisse de la mortalité chez les patients âgés d'au moins 80 ans quand le nadir du taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 8 g/dL. D'autres études multicentriques randomisées seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

**MOTS-CLES :**

Transfusion, Infarctus du myocarde, sujet âgé, anémie