

# Quelles cibles d'hémoglobine pour les pathologies cérébrales ?

## Which target of hemoglobin for acute brain disorders?

C. Lelubre · F. Salomez · F.S. Taccone

Reçu le 16 juin 2013 ; accepté le 29 septembre 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'anémie est une complication fréquente chez les patients cérébrolésés. Elle est souvent considérée comme un facteur aggravant le développement de lésions cérébrales secondaires. Néanmoins, le niveau optimal d'hémoglobine à maintenir dans ce contexte est actuellement inconnu, et les effets des transfusions de globules rouges chez les patients atteints de traumatisme crânien grave, d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'accident vasculaire cérébral sont discutés : ils peuvent améliorer le transport local d'oxygène mais aussi être grevés de différentes complications. Le but de cette revue est de décrire les connaissances actuelles dans le domaine de l'anémie et des transfusions chez le patient cérébrolésé.

**Mots clés** Anémie · Atteinte cérébrale · Transfusion · Oxygénation · Débit sanguin cérébral

**Abstract** Anaemia is a frequent complication in patients suffering from primary brain injuries and often considered as a burden for secondary brain insult. The optimal haemoglobin level in these patients remains unknown. Red blood cells transfusions in patients with traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage, and ischemic cerebrovascular accident can improve cerebral oxygen delivery but also result in significant complications. The aim of this review is to report the most important data on the role of anaemia and blood transfusion in the critically ill patients with acute brain damage.

**Keywords** Anaemia · Brain injury · Transfusion · Oxygenation · Cerebral blood flow

C. Lelubre · F.S. Taccone (✉)

Département des soins intensifs, hôpital Erasme,  
université libre de Bruxelles (ULB), route de Lennik,  
808, B-1070 Bruxelles, Belgique  
e-mail : ftaccone@ulb.ac.be

F. Salomez

Département des soins intensifs,  
centre hospitalier régional du Val de Sambre,  
rue Chère-Voie, 75, B-5060, Auvelais, Belgique

## Introduction

L'anémie est une pathologie fréquente chez le patient hospitalisé en réanimation [1]. Les étiologies de l'anémie en réanimation sont diverses. Les hémorragies externes et internes ne passent pas souvent inaperçues. Ce n'est pas le cas des pertes plus modérées, mais répétées, qui sont loin d'être négligeables : prises de sang, pertes liées aux placements de drains ou cathéters divers, pertes occultes par le tube digestif ou encore hémolyse. Outre ces diverses causes de pertes sanguines, soulignons également l'altération de la production érythrocytaire suite à l'inflammation et au raccourcissement de la durée de vie érythrocytaire par altération structurelle [2,3].

Dans une étude multicentrique européenne menée sur 3 534 patients, Vincent et al. ont observé que 63 % des patients admis dans une unité de réanimation avaient un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dl et 29 % des patients un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl à l'admission [4]. Quelles que soient la valeur de départ et la présence ou non d'une pathologie hémorragique associée, les taux d'Hb avaient tendance à converger vers une moyenne de 10 g/dl au cours des 28 premiers jours du séjour, et la mortalité n'était pas différente. Toutes pathologies confondues, 37 % des patients avaient reçu une transfusion sanguine au cours du séjour en réanimation dans cette étude, ce pourcentage augmentant avec la durée de séjour. Dans une cohorte en réanimation après chirurgie cardiaque, 54 % des patients développaient une anémie [5]. Les patients anémiques recevaient plus de transfusions que les non-anémiques et avaient un plus long séjour en réanimation ; aussi, la mortalité était plus élevée en cas d'anémie (3,1 vs 1,1 %,  $p < 0,001$ ). Outre-Atlantique, Corwin et al. ont observé, dans une cohorte de 4 892 patients de réanimation, que 44 % des patients recevaient au moins une unité de globules rouges concentrés, après une médiane de trois jours suivant leur admission [6]. Le nombre de transfusions était associé à la durée du séjour ainsi qu'à la mortalité ; de même, un taux d'Hb inférieur à 9 g/dl pouvait aussi prédire un mauvais devenir de ces patients. Dans une autre étude, la mortalité en réanimation et la mortalité totale étaient significativement plus élevées dans le groupe

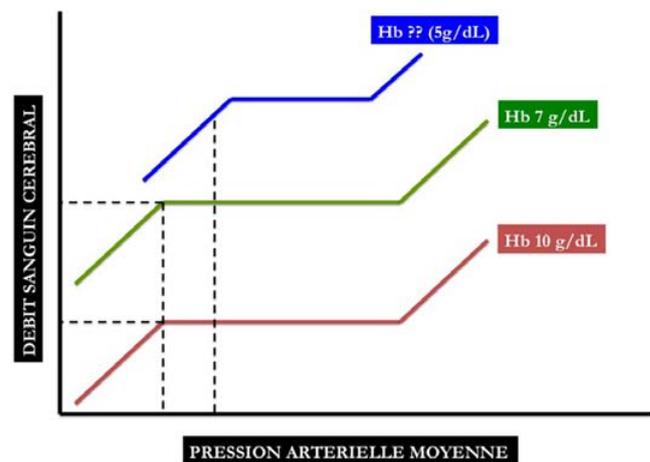
transfusé et semblaient liées au nombre d'unités transfusées, même après catégorisation des patients par sévérité de la dysfonction d'organes, évaluée par le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) [4].

Même si les données de la littérature suggèrent que l'anémie développée en cours de séjour en réanimation et le nombre de transfusions constituent des facteurs pronostiques péjoratifs, certaines catégories de patients, comme ceux atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, de bronchite chronique ou la personne âgée, sont particulièrement sensibles aux effets délétères de l'anémie [7–9]. Dans certaines circonstances telles que le traumatisme crânien grave (TCG) ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le taux d'Hb est un déterminant fondamental de l'oxygénation cérébrale. Une étude récente a ainsi démontré que l'anémie représente un facteur prédictif et indépendant de mortalité dans les AVC ischémiques [10]. Dans ce manuscrit, nous décrivons les effets de l'anémie sur la fonction et la perfusion cérébrale, avant d'aborder les données cliniques mettant en relation l'anémie ou les transfusions de concentrés érythrocytaires (CE) avec le pronostic des patients présentant une pathologie cérébrale aiguë.

## Effets de l'anémie sur le cerveau sain

Le transport d'oxygène destiné à l'encéphale est proportionnel au débit sanguin cérébral (DSC) et au contenu artériel en oxygène, et donc également au taux d'Hb (Fig. 1). L'anémie sévère peut donc théoriquement mettre en péril l'oxygénation cérébrale. Les adaptations hémodynamiques à l'anémie consistent en une élévation du débit et de la fréquence cardiaques, en une augmentation du volume d'éjection via l'activation des chémorécepteurs aortiques et carotidiens, et donc du système sympathique [11]. Au niveau tissulaire, une majoration de l'extraction d'oxygène permet d'éviter l'anaérobiose, pour autant que l'anémie soit associée à un volume sanguin circulant constant (anémie isovolémique). Par ailleurs, l'anémie est associée à une réduction de la viscosité sanguine (loi de Hagen-Poiseuille) [1]. Les adaptations de l'organisme à ces phénomènes sont la diminution des résistances vasculaires systémiques et cérébrales, qui induisent un tableau de vasodilatation locale dans le but d'augmenter le débit sanguin et maintenir constant le transport en oxygène [12].

Malgré ces mécanismes de compensation, il existe un seuil critique au-delà duquel l'anémie peut engendrer des anomalies de la fonction cérébrale, même chez le sujet sain. Ainsi, chez des volontaires sains exposés à une anémie isovolémique, on remarquait une sensation de fatigue progressive [13] ou des troubles de la mémoire immédiate et à long terme [14] pour des niveaux d'Hb de 5 ou 6 g/dl, mais pas de 7 g/dl ; ces symptômes étaient rapidement corrigés par l'administration de CE autologues. Ces anomalies n'étaient



**Fig. 1** Évolution du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction du taux d'hémoglobine (Hb). Pour une diminution de l'Hb de 10 à 7 g/dL, la vasodilatation cérébrale qui en découle détermine un DSC plus élevé pour un même niveau de pression artérielle moyenne (PAM), mais avec un plateau d'autorégulation similaire. Pour des niveaux très bas d'Hb (<5 g/dL), le processus de vasodilatation est dépassé et le plateau d'autorégulation raccourci. Ceci induit une augmentation de la limite de PAM inférieure dont dépend le DSC, exposant ainsi au risque de variation importante de ce DSC et donc d'hypoperfusion cérébrale secondaire

pas liées aux effets de l'anémie sur la conduction afférente du système nerveux périphérique [15], mais plutôt aux effets directs sur la fonction neuronale centrale, comme suggéré par l'augmentation de la latence des potentiels évoqués dits « cognitifs » (onde P300), qui surviennent à ces niveaux très bas d'Hb [16]. Bien entendu, ces expériences chez le volontaire sain ne peuvent être représentatives des effets de l'anémie chez le patient victime d'une lésion cérébrale aiguë. De plus, des taux d'Hb aussi bas que 5 à 6 g/dl ne sont pas utilisés en pratique clinique comme seuil transfusionnel, ce qui limite l'extrapolation de ces données dans une population de patients de réanimation.

L'hémodilution isovolémique utilisée au cours de la circulation extracorporelle (CEC) en chirurgie cardiaque constitue aussi un modèle artificiel d'anémie qui a fait l'objet de nombreuses études. Lors de la CEC, le DSC augmente de façon importante pour différents niveaux d'Hb, ainsi que durant la phase d'hypothermie (27 °C). Cette augmentation du DSC permet de maintenir une oxygénation cérébrale satisfaisante, quelle que soit l'activité métabolique du cerveau [17]. La vasodilatation qui permet l'augmentation du DSC n'est pas influencée par les changements de débit de la CEC [18].

Bien que des études expérimentales aient montré que l'hématocrite soit un facteur déterminant dans le devenir neurologique après CEC en hypothermie [19] et que des études observationnelles aient mis en évidence une association entre un hématocrite inférieur à 20 % et la survenue de

complications postopératoires ou la mortalité hospitalière après CEC [20], il reste incertain si ces effets sont secondaires à l'anémie ou à d'autres facteurs liés à la CEC elle-même. De plus, l'utilisation d'une hémodilution pendant la CEC avec un hémocrite de 35 % n'avait aucun avantage en termes de complications immédiates et de développement neurologique à 12 mois chez des enfants nécessitant une chirurgie cardiaque [21]. Néanmoins, la présence d'une CEC ne correspond pas à la situation clinique d'un débit sanguin systémique pulsatile. De plus, aucune de ces études ne permet de savoir si des altérations prolongées du même ordre sont susceptibles d'aggraver les séquelles du patient présentant une pathologie cérébrale aiguë.

### Anémie et régulation du débit sanguin cérébral

Les mécanismes par lesquels le DSC est autorégulé sont complexes. L'augmentation du DSC par l'anémie a été attribuée en partie à une diminution de la viscosité sanguine ; elle est en fait essentiellement liée à une vasodilatation active [11]. Le tonus vasculaire cérébral est régulé à plusieurs niveaux : innervation périovasculaire, muscles lisses vasculaires, endothélium, médiateurs circulants. Le monoxyde d'azote (NO) semble intervenir à ces différents niveaux et en premier lieu, comme neuromédiateur. La vasodilatation hypoxique d'origine neurovégétative est altérée par les inhibiteurs de la NO synthase (NOS) en agissant sur la NOS neuronale (nNOS) [22]. Par ailleurs, les mêmes inhibiteurs perturbent *in vitro* l'autorégulation du DSC probablement en agissant sur le tonus musculaire lisse. Enfin, l'endothélium tient un rôle central dans la réponse vasculaire en modulant la réponse vasculaire. L'expression de la NOS endothéliale (eNOS) est augmentée suite notamment aux forces de cisaillement [23]. Le rôle de l'Hb dans le métabolisme du NO reste controversé. Une hypothèse intéressante permettant d'expliquer dans une certaine mesure une modalité supplémentaire d'autorégulation locorégionale du DSC a retenu notre attention. L'Hb est capable de transporter du NO lorsqu'elle est saturée en oxygène. Les changements structurels de l'hème liés à la libération de l'oxygène permettraient dans une certaine mesure de libérer du NO qui pourrait alors moduler la réponse vasculaire et promouvoir la vasodilatation dans les régions où l'extraction d'oxygène est élevée [24].

Diverses études expérimentales ont néanmoins permis d'apprécier les limites des mécanismes de compensation lors de l'hémodilution. Ainsi, chez l'animal, les mécanismes d'autorégulation du DSC sont dépassés pour des hémocrites avoisinant les 10 à 15 % (correspondant à des taux d'Hb proches de 3,5 g/dl), situation dans laquelle l'hypoxie du tissu cérébral est alors manifeste [25]. De plus, les domaines d'autorégulation du DSC sont diminués au cours d'une anémie sévère, suggérant un accroissement progressif de la suscepti-

bilité du DSC aux changements en pression artérielle avec l'hémodilution [26]. Ces données expérimentales mènent à des considérations importantes si on les applique dans le cadre d'une pathologie cérébrale aiguë. Tout d'abord, beaucoup de ces patients présentent des variations notables de la pression artérielle ou des anomalies de la fonction cardiaque ; celles-ci constituent des facteurs aggravants qui limitent les capacités d'autorégulation du DSC au cours de l'anémie et la rendent moins tolérable par le cerveau lésé. De plus, la présence d'une anémie interfère significativement avec la réponse des vaisseaux intracérébraux aux changements en PaCO<sub>2</sub> qui est un puissant déterminant du tonus vasculaire et du DSC, ce qui pourrait exposer ces patients à une hypoxie tissulaire pour des niveaux d'Hb plus élevés que ceux retenus critiques pour le sujet sain [27]. Enfin, le caractère hétérogène des lésions cérébrales, retrouvé souvent après traumatisme crânien ou AVC, est associé à des zones dites de « pénombre », caractérisées par un DSC extrêmement limité, et qui sont plus sensibles vis-à-vis d'une réduction du transport en oxygène, comme observé pendant l'anémie.

### Aspects controversés : effets neuroprotecteurs liés à l'anémie et risques des transfusions

L'hypoxie secondaire à l'anémie pourrait également présenter certaines propriétés neuroprotectrices. Le facteur induit par l'hypoxie (HIF), hétérodimère constitué de deux unités (HIF-1 $\alpha$  et HIF-1 $\beta$ ) et présent dans de nombreuses cellules, joue un rôle prépondérant dans la protection contre l'ischémie. Le taux de protéines HIF-1 $\alpha$  augmente en réponse à l'hypoxie et entraîne une cascade de transcriptions de molécules régulatrices neuroprotectrices [28]. De plus, la sécrétion par les astrocytes et les neurones d'érythropoïétine (EPO), une des hormones aux effets autocrines et paracrines est aussi induite par le facteur HIF. Cette hormone régule les médiateurs de l'apoptose et semble jouer un rôle protecteur sur les cellules neuronales [29]. La production du *vascular endothelial growth factor* (VEGF), facteur promouvant l'angiogenèse, est également stimulée par l'hypoxie et permet des phénomènes d'adaptation à moyen ou à long terme du tissu hypoxique [30]. Dans la plupart de ces mécanismes de réponse et d'adaptation à l'hypoxie, la NOS inducible (iNOS) semble constituer un élément fondamental dans la réponse moléculaire aux stimuli hypoxiques. Une étude expérimentale relativement récente menée chez la souris a mis en exergue l'intrication des mécanismes cellulaires et tissulaires précités avec la nNOS [31]. Deux types de souris ont été soumis soit à une anémie aiguë (Hb à 5 g/dl–FiO<sub>2</sub> à 21 %), soit à une hypoxie (Hb à 13 g/dl–FiO<sub>2</sub> à 15 %). Les deux méthodes, anémie et hypoxie, s'accompagnaient d'une chute comparable de la pression tissulaire cérébrale en oxygène. Les souris knock-out pour le gène *nNOS* (*nNOS*<sup>-/-</sup>) soumises à une

anémie aiguë avaient des taux inférieurs de HIF, EPO et VEGF en comparaison avec les souris du phénotype sauvage, alors que les deux groupes de souris présentaient des réponses comparables (HIF, EPO et VEGF) lorsqu'elles étaient exposées à l'hypoxie. Ces données suggèrent que la *nNOS* joue un rôle primordial dans la réponse cellulaire et tissulaire à l'anémie, avec un rôle plus limité dans l'hypoxie.

## Effets de l'anémie sur le métabolisme cérébral et le devenir des patients de neuroréanimation

### Dans le traumatisme crânien grave

Plusieurs études menées dans le TCG ont mis en évidence une association entre anémie (définie de façon variable selon les auteurs) et un pronostic péjoratif [32–34]. Dans deux analyses post-hoc de plusieurs essais randomisés, portant sur un total de plus de 3 500 patients avec un TCG, une valeur d'Hb basse (définie de façon variable selon les deux études) était significativement associée, en régression logistique, à un mauvais devenir neurologique à trois et six mois [32,35]. Dans une étude rétrospective menée sur 1 150 TCG, une anémie définie par une Hb inférieure à 9 g/dl était significativement associée à une mortalité accrue (odds ratio [OR] ajusté : 3,67 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95] : 1,13–2,24), lorsque les transfusions de globules rouges étaient retirées du modèle d'analyse multivariée [34]. Dans une étude rétrospective menée sur 169 patients avec un TCG, un taux d'Hb moyen mesuré sur sept jours inférieur à 9 g/dl était associé, en analyse multivariée, à une mortalité hospitalière accrue (risque relatif : 3,1 ; IC 95 : 1,5–6,3 ;  $p = 0,03$ ) [33]. Le même type d'observations était également mis en évidence dans deux autres études [36,37]. Cette association entre anémie et mauvais devenir des patients présentant un TCG n'a cependant pas été retrouvée dans toutes les études [38]. La relation entre anémie et diverses variables associées au métabolisme et à l'oxygénation cérébrale (évaluation du ratio lactate/pyruvate par microdialyse, étude de la tension en oxygène tissulaire cérébral ou PbtO<sub>2</sub>), ainsi que son lien avec un éventuel devenir neurologique moins favorable, a fait l'objet de plusieurs travaux. Deux études plus anciennes font état d'un lien entre un taux bas d'Hb et un index lactate–oxygène altéré (suggestif d'ischémie cérébrale) [39] ou un ratio d'extraction d'oxygène cérébral élevé (lorsque le taux d'Hb était inférieur à 10 g/dl) [40]. Récemment, dans une analyse rétrospective de 474 mesures simultanées des taux d'Hb et de la PbtO<sub>2</sub> effectuées sur 80 patients avec un TCG, seul un taux d'Hb inférieur à 9 g/dl était significativement associé à une valeur basse de PbtO<sub>2</sub> (< 20 mmHg). De manière intéressante, seule l'association d'une anémie avec une PbtO<sub>2</sub> basse était associée à un devenir neurologique défavorable (score Glasgow Outcome Scale [GOS] de 1–3 à 30 jours), tandis que l'anémie seule n'était pas associée à un tel effet [41]. Cette association entre

anémie et PbtO<sub>2</sub> basse n'était cependant pas retrouvée dans toutes les études [42].

### Dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne

Plusieurs études ont montré que l'anémie est un facteur de risque indépendant de mauvaise évolution neurologique dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) [43,44]. Ainsi, dans une étude rétrospective menée sur 580 patients avec une HSA, la présence d'une anémie représentait, après ajustement pour de multiples cofacteurs, un facteur de risque indépendant de mortalité ou de handicap fonctionnel à trois mois (OR : 1,8 ; IC 95 : 1,1–2,9 ;  $p = 0,02$ ) [45]. Dans une étude rétrospective sur 245 patients avec une HSA, un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl était également associé à un devenir péjoratif qui combinait mortalité, handicap sévère et ischémie retardée (OR : 2,7 ; IC 95 : 1,5–5) [46]. Inversement, dans une série rétrospective de 611 patients ayant présenté une HSA, des valeurs d'Hb moyenne plus élevées ( $11,7 \pm 1,5$  vs  $10,9 \pm 1,2$  g/dl ;  $p < 0,001$ ) étaient associées à un meilleur devenir clinique (score de Rankin modifié) à la sortie de l'hôpital et à trois mois [47].

L'anémie dans un contexte de HSA a pu également être associée dans certaines études à une altération du métabolisme cérébral. Ainsi, dans une étude prospective menée sur 20 patients atteints de HSA sévère, un taux d'Hb inférieur à 9 g/dl était associé à un risque plus élevé de valeurs basses (< 20 mmHg) de PtbO<sub>2</sub> et de ratio lactate/pyruvate supérieur à 40 [48]. De même, dans une analyse rétrospective portant sur 359 mesures effectuées chez 34 patients atteints d'une HSA, un taux d'Hb inférieur à 9 g/dl ou entre 9,1 et 10 g/dl était un facteur de risque indépendant d'hypoxie cellulaire évaluée par microdialyse intracérébrale, comparé à des valeurs d'Hb entre 10,1 et 11 g/dl (OR ajusté : 3,7 ; IC 95 : 1,5–9,4 ;  $p = 0,004$  pour une Hb inférieure ou égale à 9 g/dl et OR ajusté : 1,9 ; IC 95 : 1,1–3,3 ;  $p = 0,03$  pour une Hb entre 9,1 et 10 g/dl) [49].

Dans le contexte particulier de la neuroréanimation où l'anémie même modérée semble jouer un rôle délétère sur le devenir des patients, l'application d'un seuil transfusionnel restrictif tel que prôné dans les recommandations générales actuelles [50] (transfusion si Hb inférieure à 7 g/dl en l'absence de comorbidité cardiaque significative) pourrait s'avérer délétère et donc ne pas s'appliquer à ce sous-groupe particulier de patients [43].

## Efficacité et effets secondaires des transfusions de concentrés érythrocytaires chez les patients de neuroréanimation

### Traumatisme crânien grave

Chez les patients atteints de TCG, plusieurs travaux récents tendent à supporter un effet bénéfique des transfusions de CE

sur la PbtO<sub>2</sub>, mais le plus souvent cette augmentation était modeste [43,51–54]. De plus, dans un certain nombre de cas, la transfusion de CE était associée au contraire à une réduction de la PbtO<sub>2</sub> sans que l'on ne puisse définir a priori des critères discriminant répondeurs et non-répondeurs à une administration de CE [51,52]. Une augmentation posttransfusionnelle de la PbtO<sub>2</sub> n'était de plus pas toujours associée à un changement au niveau du métabolisme cérébral (évalué notamment par le ratio lactate/pyruvate) [51]. Cette augmentation modeste de PbtO<sub>2</sub> serait en partie liée au fait que les zones d'ischémie cérébrale précédemment mises en évidence dans le TCG seraient en réalité des zones de dysfonction mitochondriale peu améliorées par la transfusion sanguine [43].

L'effet des transfusions de CE sur l'évolution clinique des patients traumatisés crâniens est encore mal défini, mais plusieurs études suggèrent un rôle délétère des transfusions sanguines dans le contexte du TCG [43]. Dans une vaste étude rétrospective portant sur 1 150 TCG (dont 46 % de patients transfusés pour une Hb < 9 g/dl), Salim et al. ont mis en évidence, par analyse de régression logistique, un rôle délétère des transfusions de CE sur la mortalité hospitalière des patients (OR ajusté : 2,19 ; IC 95 : 1,27–3,75 ;  $p = 0,0044$ ) [34]. Dans une étude rétrospective portant sur 139 patients anémiques (hématocrite de 21 à 30 %) atteints de TCG, les transfusions érythrocytaires étaient un facteur de risque indépendant de mauvais devenir fonctionnel (score GOS : 1–3 à 6 mois) [53]. D'autres études ont mis en lumière le même type d'observations [43]. Cette association entre transfusion et mauvais devenir clinique n'est toutefois pas constamment retrouvée. Dans une étude rétrospective de 82 patients avec un TCG et une anémie modérée (Hb entre 8 et 10 g/dl), il n'y avait pas d'association entre transfusion sanguine et mauvais devenir clinique [54]. Dans une analyse en sous-groupe de l'étude TRICC portant sur 67 patients avec un TCG, il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes soumis à une stratégie transfusionnelle restrictive (transfusion si le taux d'Hb était inférieur à 7 g/dl) ou libérale (transfusion si le taux d'Hb était inférieur à 10 g/dl), mais le faible effectif de patients limite les conclusions de cette étude [38].

### Hémorragie sous-arachnoïdienne

Plusieurs études ont suggéré un lien entre transfusion de CE chez des patients atteints de HSA et un pronostic neurologique défavorable ou une mortalité accrue [43,36,55,56]. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 245 patients atteints de HSA, la transfusion de CE était significativement associée, en analyse multivariée, à un risque accru de l'end-point composite incluant mortalité, handicap sévère ou ischémie cérébrale retardée (OR : 4,3 ; IC 95 : 1,5–9,3 ;  $p < 0,01$ ) ainsi qu'une fréquence accrue d'infections nosocomiales [46]. Ces effets délétères associés à la transfusion n'étaient pas retrouvés dans toutes les études. Ainsi, dans une étude portant sur

292 patients atteints de HSA, la transfusion érythrocytaire n'était associée, en analyse multivariée, ni à une mortalité accrue ni à un moins bon devenir neurologique à long terme (estimé par le score GOS et le score de Rankin modifié) [57].

L'effet des transfusions de CE sur le métabolisme cérébral dans un contexte d'HSA a été étudié par plusieurs auteurs. Dans l'étude de Smith et al. portant sur 35 patients anémiques de neuro-réanimation (dont 12 atteints de HSA) et transfusés en moyenne de deux unités de globules rouges (taux moyen d'Hb prétransfusionnel de 8,7 g/dl), une augmentation modeste de PbtO<sub>2</sub> était observée (3,2 mmHg) et n'était pas liée à la valeur basale de PbtO<sub>2</sub> ; on notait une diminution de PbtO<sub>2</sub> chez neuf patients après transfusion [52]. Dans une étude prospective menée sur huit patients anémiques (Hb basale : 8,7 g/dl) atteints de HSA et suivis par *positron emission tomography* (PET-CT) cérébral, l'administration d'une unité de CE résultait d'une augmentation significative du transport en oxygène cérébral (DO<sub>2</sub>) via un contenu artériel en oxygène accru (CaO<sub>2</sub>) ; le DSC était globalement inchangé de même que le métabolisme cérébral (CMRO<sub>2</sub>), mais on observait une diminution significative de la fraction d'extraction d'oxygène  $y$  compris dans les régions plus vulnérables (territoire soumis à un vasospasme) [58]. Dans une étude portant sur 17 patients anémiques (Hb prétransfusionnelle à  $9,1 \pm 1,2$  g/dl) atteints d'une HSA sévère et transfusés d'une unité de globules rouges, le DSC et le transport en oxygène augmentaient de façon significative chez les patients ayant une Hb basale inférieure à 9 g/dl ; on notait par ailleurs, après transfusion, une réduction de 47 % du nombre de régions cérébrales présentant une DO<sub>2</sub> basse (< 4,5 ml/100 g par minute) [59].

### Effets défavorables liés aux transfusions de concentrés érythrocytaires

Dans une étude rétrospective menée sur 78 patients avec un TCG, l'insuffisance respiratoire d'origine non cardiogénique (toutes causes confondues, ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300 mmHg) était un facteur de risque indépendant de PbtO<sub>2</sub> cérébrale basse [60]. D'autres complications associées à la transfusion ont été décrites chez les patients de neuro-réanimation, telles qu'une incidence accrue de complications infectieuses [46,61] — survenant dans un contexte d'immunomodulation posttransfusionnelle baptisée « TRIM » (*transfusion-related immunomodulation*) [62], ou encore la survenue de vasospasmes cérébraux chez des patients présentant une HSA traitée par clippage de l'anévrisme rompu [56]. L'âge des CE pourrait également intervenir dans cette association. Des altérations du métabolisme érythrocytaire (diminution du contenu en adénosine triphosphate [ATP], susceptibilité au stress oxydatif, altérations membranaires avec réduction de la déformabilité) sont en effet décrites au cours de la conservation des CE à 4 °C [63]. Bien que l'effet de la durée de préservation des CE sur le devenir des patients transfusés soit

très controversé [64], certaines études non randomisées ont suggéré un effet délétère des CE âgés sur la microcirculation, avec notamment la mise en évidence d'une relation inverse entre l'âge des CE transfusés et la variation du pH de la muqueuse gastrique mesurée par tonométrie [65]. Cela n'a toutefois pas été retrouvé dans d'autres études, et une revue récente de huit essais randomisés contrôlés portant sur de faibles effectifs ne mettait pas en évidence d'effet délétère de l'âge des CE sur des variables physiologiques (échanges gazeux, indices de microcirculation) [64]. Les études portant sur des patients de neuro-réanimation sont relativement rares. Dans une étude non randomisée menée sur 66 patients anémiques (Hb inférieure à 9,5 g/dl) avec un TCG, l'administration d'un à deux CE âgés de plus de 19 jours (29 jours en moyenne) ne s'accompagnait pas d'une augmentation subséquente de la PbtO<sub>2</sub> cérébrale, au contraire des CE plus jeunes ; le devenir clinique des patients (mortalité, score GOS à 6 mois) était cependant similaire entre les différents groupes d'âge [66]. Dans une étude rétrospective portant sur 119 patients atteints d'HSA, il n'y avait pas d'association entre l'âge des CE transfusés et un devenir péjoratif des patients [67]. L'inférence causale au départ de ces différentes études est cependant difficile dans la mesure où la plupart sont observationnelles et comportent de nombreux biais [64,68].

### Seuils transfusionnels et décision de transfuser : quelles conclusions ?

À la lumière de ces données, il apparaît donc qu'à la fois l'anémie et les transfusions sanguines peuvent s'avérer délétères chez les patients de neuro-réanimation. Certains auteurs se sont ainsi attachés à tenter de déterminer un seuil transfusionnel permettant d'éviter une exposition excessive aux CE tout en évitant les conséquences potentiellement délétères de l'anémie sur le cerveau. Cependant, la plupart des études menées sur les seuils transfusionnels chez les patients de réanimation s'adressent à des populations relativement hétérogènes, médicales et/ou chirurgicales, avec une proportion variable mais le plus souvent faible de patients cérébrolésés. Dans l'étude randomisée multicentrique de Hebert et al. réalisée sur 838 patients de réanimation (étude TRICC), qui comparait une stratégie transfusionnelle dite restrictive (transfusion si le taux d'Hb était inférieur à 7 g/dl) à une stratégie transfusionnelle dite libérale (transfusion si le taux d'Hb était inférieur à 10 g/dl), les auteurs ne notaient pas de différence significative de mortalité à 30 jours entre les deux groupes [69]. Dans un essai de non-infériorité visant à comparer chez des patients de chirurgie cardiaque une stratégie de transfusion restrictive (transfusion pour maintenir un hémato-crite > 24 %) à une stratégie transfusionnelle libérale (transfusion pour maintenir un hémato-crite > 30 %), il n'y avait pas de différence significative en termes d'end-point composite (mortalité à 30 jours et morbi-

dités telles que choc cardiogénique, survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA] ou une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse ou une hémofiltration) entre les deux groupes [70]. Les recommandations actuelles, notamment basées sur les résultats de l'étude TRICC [71] mais également d'autres travaux, préconisent l'application d'une stratégie transfusionnelle restrictive pour les patients de réanimation stables sans cardiopathie ischémique [72], sans qu'il n'y ait de recommandation spécifique concernant les patients de neuro-réanimation (TCG, HSA avec ou sans vasospasme, AVC ischémique ou hémorragique).

Peu d'études se sont spécifiquement intéressées à la problématique du seuil transfusionnel chez les patients atteints de pathologies neurologiques aiguës traumatiques ou non. Dans une enquête récente menée aux États-Unis sur 282 praticiens travaillant en unité de neuro-réanimation, le seuil transfusionnel moyen dans le cadre d'une HSA de grade 4 selon l'échelle WFNS (World Federation of Neurosurgeons) était de 8,19 g/dl, avec un seuil moyen plus élevé dans les cas d'ischémie cérébrale retardée (8,58 g/dl) ; ces praticiens étaient également en moyenne plus enclins à transfuser en cas de signes d'ischémie cérébrale (PbtO<sub>2</sub> < 15 mmHg ou ratio lactate/pyruvate > 40) [73]. Dans le cas des TCG, une récente enquête nord-américaine menée chez 312 praticiens mettait en évidence des seuils transfusionnels autour de 7,5 g/dl d'Hb en l'absence d'une hypertension intracrânienne et autour de 8,0 g/dl en sa présence ; ces seuils étaient significativement plus élevés chez les neurochirurgiens (8,3 et 8,9 g/dl, respectivement) [74].

Y a-t-il chez les patients de neuro-réanimation une valeur cible d'Hb à viser et qui servirait de seuil transfusionnel valable pour tous les patients ? Une revue systématique récente s'est attachée à répondre à cette question [75] et a identifié six études comparant de manière directe deux stratégies transfusionnelles ou deux seuils différents de taux d'Hb (de 7 à 10 g/dl pour le groupe « restrictif » et de 9,3 à 11,5 g/dl pour le groupe « libéral »). Globalement, les auteurs ne notaient aucune différence en termes de mortalité, de durée de ventilation mécanique ou de scores de dysfonctions d'organes. L'hétérogénéité des études incluses empêchait la réalisation d'une méta-analyse, tandis que le faible effectif des patients, la qualité méthodologique des études incluses et leur sensibilité aux biais rendaient difficile toute inférence causale ; aucune recommandation en termes de seuil transfusionnel ne pouvait de ce fait être dégagée sur la base de ces études.

Sur quelle base, dès lors, le praticien peut-il décider d'administrer un ou plusieurs CE chez un patient anémique de neuro-réanimation ? Clairement, cette décision se doit de reposer sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques et issus du monitoring neurologique. Les données de la littérature revues ci-dessus suggèrent qu'un taux d'Hb ou d'hématocrite ne permet pas à lui seul d'orienter la décision de transfuser, à moins que l'anémie ne soit suffisamment sévère (Hb < 7 voire 8 g/dl) et/ou mal tolérée par le patient, notamment sur le plan

hémodynamique. Des marqueurs du degré d'ischémie cérébrale (saturation veineuse dans le golfe de la jugulaire, sondes de mesure de la PbtO<sub>2</sub>, sondes de microdialyse cérébrale) sont probablement nécessaires afin d'individualiser les besoins transfusionnels, tout en reconnaissant leurs limites actuelles. Ainsi, des valeurs pathologiques de ces marqueurs (exemple : une PtbO<sub>2</sub> < 15 mmHg) ne permettent pas toujours de prédire la réponse à une transfusion de CE [51]. Par ailleurs, ces outils ne sont pas disponibles ni appliqués dans tous les centres neurochirurgicaux. Ainsi, dans une enquête menée auprès de 282 réanimateurs nord-américains prenant en charge des patients atteints d'HSA, si la grande majorité (90 %) avaient accès à des techniques d'angioscanner, le recours à des cathéters de microdialyse se faisait dans 4 % des cas, tandis que l'utilisation de sondes de mesure du DSC en continu se faisait dans 7 % des cas, et la mesure de la saturation veineuse dans le golfe de la jugulaire était obtenue dans 13 % des cas [73]. Ces techniques, bien que potentiellement intéressantes, sont donc peu fréquemment utilisées au lit du malade et participent peu, actuellement, à la prise de décision transfusionnelle.

**Conflit d'intérêt :** C. Lelubre, F. Salomez et F.S. Taccone ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Références

- Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al (2006) Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 32:100–9
- Prakash D (2012) Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin* 28:333–43
- Ouellette DR (2005) The impact of anemia in patients with respiratory failure. *Chest* 128(5 Suppl 2):576S–82S
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499–507
- Hung M, Besser M, Sharples LD, et al (2011) The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia* 66:812–8
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2004) Anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39–52
- Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, et al (2011) Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 15:431–40
- von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, et al (2011) Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail* 13:656–63
- Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP (2010) Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol* 3:1–5
- Hao Z, Wu B, Wang D, et al (2013) A cohort study of patients with anemia on admission and fatality after acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 20:37–42
- Kramer AH, Zygun DA (2009) Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care* 13:R89
- Hare GM (2004) Anaemia and the brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:363–9
- Toy P, Felner J, Viele MK, et al (2000) Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 40:457–60
- Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al (2000) Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 92:1646–52
- Weiskopf RB, Aminoff MJ, Hopf HW, et al (2003) Acute isovolemic anemia does not impair peripheral or central nerve conduction. *Anesthesiology* 99:546–51
- Weiskopf RB, Toy P, Hopf HW, et al (2005) Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol* 116:1028–32
- Sungurtekin H, Cook DJ, Orszulak TA, et al (1999) Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 89:1078–83
- Cook DJ, Proper JA, Orszulak TA, et al (1997) Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11:415–9
- Shin'oka T, Shum-Tim D, Jonas RA, et al (1996) Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1610–20
- Groom RC (2002) High or low hematocrits during cardiopulmonary bypass for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery? An evidence-based approach to the question. *Perfusion* 17:99–102
- Newburger JW, Jonas RA, Soul J, et al (2008) Randomized trial of hematocrit 25 versus 35 % during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:347–54
- McLaren AT, Mazer CD, Zhang H, et al (2009) A potential role for inducible nitric oxide synthase in the cerebral response to acute hemodilution. *Can J Anaesth* 56:502–9
- Cabrales P, Tsai AG (2006) Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during acute extreme anemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:2445–52
- Hare GM, Tsui AK, McLaren AT, et al (2008) Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers. *Anesth Analg* 107:1356–70
- Vovenko EP, Chiukin AE (2010) Tissue oxygen tension profiles close to brain arterioles and venules in the rat cerebral cortex during the development of acute anemia. *Neurosci Behav Physiol* 40:723–31
- Maruyama M, Shimoji K, Ichikawa T, et al (1985) The effects of extreme hemodilutions on the autoregulation of cerebral blood flow, electroencephalogram and cerebral metabolic rate of oxygen in dog. *Stroke* 16:675–9
- Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G (1998) The effect of hemodilution on cerebral blood flow in anesthetized patients. *Anesth Analg* 86:320–4
- McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, et al (2007) Increased expression of HIF-1alpha, nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R403–R14
- Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A, Ehrenreich H (2010) Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:573–94
- Weidemann A, Kerdiles YM, Knaup KX, et al (2009) The glial cell response is an essential component of hypoxia-induced erythropoiesis in mice. *J Clin Invest* 119:3373–83
- Tsui AK, Marsden PA, Mazer CD, et al (2011) Priming of hypoxia-inducible factor by neuronal nitric oxide synthase is essential for adaptive responses to severe anemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:17544–9
- Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al (2008) Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 5:e165

33. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, et al (2012) Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 16:R128
34. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, et al (2008) Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 207:398–406
35. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al (2007) Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24:315–28
36. Duane TM, Mayglothling J, Grandhi R, et al (2008) The effect of anemia and blood transfusions on mortality in closed head injury patients. *J Surg Res* 147:163–7
37. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, et al (1995) SjvO<sub>2</sub> monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma* 12:891–6
38. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al (2006) Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care* 5:4–9
39. Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, et al (1993) Early ischaemia after severe head injury. Preliminary results in patients with diffuse brain injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 122:204–14
40. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ (1993) Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption? *Crit Care Med* 21:1218–24
41. Oddo M, Levine JM, Kumar M, et al (2012) Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 38:1497–504
42. Chang JJ, Youn TS, Benson D, et al (2009) Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 37:283–90
43. Le Roux PD; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011) Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 15:342–53
44. Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, et al (2009) Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 10:157–65
45. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al (2006) Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34:617–23
46. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, et al (2008) Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 36:2070–5
47. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, et al (2007) Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 35:2383–9
48. Oddo M, Milby A, Chen I, et al (2009) Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40:1275–81
49. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, et al (2010) Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 13:10–6
50. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al (2012) Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 157:49–58
51. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, et al (2009) The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 37:1074–8
52. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, et al (2005) Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 33:1104–8
53. Warner MA, O’Keeffe T, Bhavsar P, et al (2010) Transfusions and long-term functional outcomes in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 113:539–46
54. George ME, Skarda DE, Watts CR, et al (2008) Aggressive red blood cell transfusion: no association with improved outcomes for victims of isolated traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 8:337–43
55. Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ (2008) Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg* 22:257–68
56. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR (2004) Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 101:1–7
57. Broessner G, Lackner P, Hoefler C, et al (2009) Influence of red blood cell transfusion on mortality and long-term functional outcome in 292 patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 37:1886–92
58. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, et al (2009) Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40:3039–44
59. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, et al (2012) Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 116:648–56
60. Oddo M, Nduom E, Frangos S, et al (2010) Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 67:338–44
61. Levine J, Kofke A, Cen L, et al (2010) Red blood cell transfusion is associated with infection and extracerebral complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 66:312–8
62. Vamvakas EC, Blajchman MA (2007) Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 21:327–48
63. Hess JR (2010) Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci* 43:51–9
64. Lelubre C, Vincent JL (2013) Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care* 17:R66
65. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024–9
66. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano-Orden V, et al (2008) Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 36:1290–6
67. Naidech AM, Liebling SM, Duran IM, Ault ML (2011) Packed red blood cell age does not impact adverse events or outcomes after subarachnoid haemorrhage. *Transfus Med* 21:130–3
68. van de Watering L (2011) Pitfalls in the current published observational literature on the effects of red blood cell storage. *Transfusion* 51:1847–54
69. Hebert P, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–17
70. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al (2010) Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 304:1559–67
71. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al (2012) Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 157:49–58
72. Kramer AH, Diringner MN, Suarez JJ, et al (2011) Red blood cell transfusion in patients with subarachnoid hemorrhage: a multidisciplinary North American survey. *Crit Care* 15:R30
73. Sena MJ, Rivers RM, Muizelaar JP, et al (2009) Transfusion practices for acute traumatic brain injury: a survey of physicians at US trauma centers. *Intensive Care Med* 35:480–8
74. Desjardins P, Turgeon A, Tremblay M, et al (2012) Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care* 16:R54