

**Surveillance peropératoire non invasive en  
continu de l'hémoglobininémie  
(dispositif Masimo Radical-7)**

**Avis du CEDIT**

**Mai 2015**

Alexandre Barna

Emmanuel Charpentier

Björn Fahlgren

Vincent Looten (interne de santé publique)

Pr. Loïc Guillevin



## Table des matières

RESUME .....	1
EXECUTIVE SUMMARY .....	3
1 Aspects techniques .....	5
1.1 Principe de la technique proposée .....	5
1.2 Alternatives au dispositif proposé .....	6
1.3 Performances techniques du dispositif proposé .....	7
1.3.1 Mesures indisponibles .....	8
1.3.2 Biais et erreurs de mesure .....	9
1.3.2.1 Estimation .....	9
1.3.2.2 Facteurs explicatifs .....	9
1.4 En résumé.....	11
2 Aspects médicaux.....	11
2.1 Utilisation de l'hémoglobinémie au bloc opératoire .....	11
2.2 Ajustements divers .....	12
2.3 Impact décisionnel des erreurs de mesure .....	12
2.4 Application clinique.....	14
2.5 En résumé.....	15
3 Aspects économiques et médico-économiques.....	16
4 Aspects organisationnels .....	16
5 Discussion .....	16
6 Recommandations du CEDIT.....	17
A Erreurs décisionnelles induites par une erreur de mesure .....	18
B Données métrologiques.....	19
C Méta-analyse.....	20
D Bibliographie .....	21

## Index des tableaux

Table 1: Impact de l'erreur de mesure sur les caractéristiques diagnostiques. ....	14
Table 2: Résultats de l'essai de Awada & al. (2015). Adapté de [39].....	14
Table 3: Données de la littérature.....	20

## Index des figures

Figure 1: Capteur apte au monitoring de l'hémoglobinémie. ....	5
Figure 2: Utilisation clinique du capteur (d'après [32]). ....	5
Figure 3: Moniteur en mode normal. ....	5
Figure 4: Estimation du biais et de la variabilité de SpHb. ....	10
Figure 5: Estimation du biais et de la variabilité de SpHb après calibration. ....	13



## RESUME

Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt du dispositif Radical-7™ (entreprise Masimo) de monitoring continu non invasif de l'hémoglobininémie, pour une utilisation en per et/ou postopératoire.

**Aspects techniques :** cet appareil est composé d'un capteur, d'un câble patient et d'un moniteur. Il permet de suivre en continu plusieurs paramètres physiologiques, dont l'hémoglobininémie, à l'aide de la pléthysmographie au doigt réalisée à 12 longueurs d'onde différentes. La méthode de référence est la CO-oxymétrie réalisée au laboratoire. Deux concurrents commencent des essais. Des dispositifs de surveillance portables utilisables au chevet du malade sont capables de fournir l'hémoglobininémie et ont été utilisés au bloc opératoire. L'analyse de 34 séries extraites de 21 articles montre que leur utilisation n'est pas toujours techniquement possible (notamment en cas d'indice de perfusion inférieur à 1,4) elle est affectée d'un faible biais ( $0,20 \pm 0,73$  g/dL) mais d'une variabilité importante (écart-type 1,27 g/dL). Une calibration à partir d'une mesure initiale de référence déplace le biais ( $-0,24 \pm 0,85$  g/dl) mais ne diminue que peu la variabilité (écart-type 1,01 g/dL). Les erreurs de mesure apparaissent donc liées à l'hémoglobininémie comme à l'indice de perfusion.

**Aspects médicaux :** Le seuil transfusionnel peropératoire se situe entre 6 et 10 g/dL et dépend de l'état du patient. L'hémoglobininémie n'est pas le seul paramètre motivant une transfusion sanguine.

L'impact décisionnel des erreurs de mesure n'a que rarement été analysé formellement. La modélisation montre que le risque d'erreur décisionnelle est de l'ordre de 14-15 %, la calibration initiale ramenant ce risque à 13-14 % (mais avec une incertitude nettement plus grande). Plusieurs auteurs proposent une zone « neutre » indiquant le recours à une mesure de référence. D'autres proposent d'utiliser le moniteur pour analyser la tendance des variations d'hémoglobininémie, la décision étant toutefois prise sur la base d'une analyse de référence (CO-oxymétrie).

Un essai randomisé a montré que la surveillance continue permet d'obtenir un meilleur contrôle de l'hémoglobininémie et de diminuer le recours aux transfusions, mais ce résultat a été obtenu dans des conditions éloignées des pratiques de référence.

**Aspects économiques et médico-économiques :** Le moniteur est disponible pour un coût d'environ 7 000 €. Un kit de composants à usage unique (ex : gaine pour le capteur) revient à 35 € par patient. Aucune étude médico-économique n'est disponible.

**Aspects organisationnels :** l'analyse au laboratoire de biologie suppose des liaisons rapides entre celui-ci et le bloc opératoire et la possibilité de répondre à des demandes non planifiées.

L'installation d'un analyseur autonome au bloc opératoire résoudrait ces inconvénients mais poserait le problème de sa maintenance et de son contrôle de qualité, ainsi que celui de la responsabilité liée à ces analyses. De plus, l'impact de la présence de cet analyseur sur le fonctionnement du bloc opératoire n'a pas été évalué.

**Discussion :** La mesure d'hémoglobininémie en continu permettrait de mieux contrôler les indications de transfusion peropératoire et de diminuer le nombre de mesures réalisées par la méthode de référence. Cependant, l'analyseur proposé n'apparaît pas apte à se substituer aux mesures de référence et la calibration initiale ne semble pas suffire à résoudre ce problème ; les autres utilisations proposées (suivi des tendances à la baisse ou à la hausse de l'Hb) ne sont pas suffisamment documentées pour que l'on puisse actuellement juger de leur intérêt clinique.

En l'absence d'un intérêt clinique démontré, les questions médico-économiques et organisationnelles ne se posent pas.

**Recommandations du CEDIT :**

- Au vu des données disponibles, le CEDIT ne recommande pas actuellement l'utilisation de cet appareil à l'AP-HP.
- L'intérêt de la mesure en continu de l'hémoglobininémie en per et/ou postopératoire doit être évaluée par des études de qualité.

## EXECUTIVE SUMMARY

The CEDIT assessed the value and the impact of the device Radical-7™ (Masimo company) for non-invasive continuous monitoring of hemoglobin during and after surgery.

**Technical aspects:** This device is composed of a sensor, a patient

cable and a monitor. It enables the continuous monitoring of multiple physiological parameters, including hemoglobin, using finger plethysmography at 12 different wavelengths. The reference method is the CO-oxymetry performed in the laboratory. Two competitors begin trials. Portable monitors used at the bedside are able to provide measurements of hemoglobin and were used in operating rooms. The analysis of 34 series extracted from 21 articles shows that the measures of hemoglobin are not always technically feasible (mostly in case of perfusion index below 1.4) , are assigned a low bias ( $0.20 \pm 0.73$  g / dL) but a substantial variability (standard deviation 1.27 g / dL). A calibration from an initial measurement reference reduces the bias ( $-0.24 \pm 0.85$  g / dl) but diminishes only slightly the variability (standard deviation 1.01 g / dL). Thus, measurement errors might be related to hemoglobin itself and also to the perfusion index.

**Clinical aspects:** The hemoglobin transfusion threshold during a surgical intervention is between 6 and 10 g / dL, depending on the patient's condition. Hemoglobin is not the only parameter to be considered.

The impact of measurement errors has rarely been analyzed in a formal way. Models suggest that the risk of decision error is around 14-15%, the initial calibration reducing this risk to 13-14% (but with a much greater uncertainty). Several authors propose a "neutral" area indicating the use of a reference measurement. Others suggest using the monitoring in order to analyze the trend of changes of hemoglobin. However the transfusion decision remains based on a reference (laboratory) measurement.

A randomized trial showed that continuous monitoring provides better control of hemoglobin and decrease the need for transfusions, but it was performed in conditions quite distant from the reference practices.

**Economic aspects:** The monitor is available at a cost of around € 7,000. A single use kit components (eg sheath to the sensor) amounts to 35 € per patient. No economic evaluation is available.

**Organizational aspects:** the measurement of hemoglobin at the biology laboratory relies on fast connections between this laboratory and operating rooms, and the ability to respond to unplanned requests. The adoption of an autonomous analyzer in the operating room could relax these constraints but would give rise to a need for maintenance and quality assurance, as well as of the

question of responsibility for these analyzes. Moreover, the impact of the presence of this analyzer on the functioning of the operating unit has not been evaluated.

**Discussion:** The continuous measurement of hemoglobin could be related to better indications of intraoperative transfusions, and also to ease the functioning of both the operating room and biology laboratory. However, the proposed monitoring system does not appear to be able to replace the reference measurements and the initial calibration does not appear to solve this problem; Other suggested aims of this monitoring system (ex: monitoring trends) are not sufficiently documented to allow a judgment of their clinical impact.

In the absence of a demonstrated clinical benefit, economic and organizational questions appear to be of secondary importance.

#### **Recommendations of CEDIT**

- Given the available data, the CEDIT does not currently recommend the use of this device at AP-HP.
- The continuous monitoring of hemoglobin during and after surgery should be trialed in high quality studies.



Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS de l'intérêt du dispositif de monitoring non invasif en continu de l'hémoglobininémie Radical-7 de l'entreprise Masimo. L'industriel sollicite l'AP-HP en avançant que l'utilisation de ce dispositif au bloc opératoire, évitant les pertes de temps nécessaires à une mesure de l'hémoglobininémie au laboratoire central, permettrait d'éviter certaines décisions de transfusion, et propose de rembourser à l'AP-HP le coût des capteurs nécessaires à cette technique si une diminution de 20 % des transfusions n'était pas constatée.

**Méthode de travail :** Le Secrétariat Scientifique du CEDIT a procédé à une revue systématique de la littérature relative à ce dispositif et il a rencontré l'industriel produisant le dispositif.

## 1 Aspects techniques

Le dispositif Radical-7 vise à se substituer ou à compléter la surveillance de l'hémoglobininémie au bloc opératoire, qui aujourd'hui s'effectue par analyse au laboratoire de biologie d'échantillons sanguins peropératoires, afin de mieux poser une éventuelle indication de transfusion visant à compenser les pertes sanguines induites par la chirurgie de façon la plus judicieuse possible.

### 1.1 Principe de la technique proposée

Le dispositif proposé par Masimo est une évolution des techniques mises en œuvre dans les oxymètres de pouls déjà utilisés pour surveiller la SaO<sub>2</sub>. En utilisant la composante variable du signal pléthysmographique, recueilli par la réflectance de la peau à 12 longueurs d'ondes, l'industriel avance, sur des bases physiques qu'il ne souhaite pas communiquer, la possibilité de calculer une valeur de la concentration en hémoglobine du sang capillaire. Cette mesure étant non invasive, il est envisageable de la



Figure 2: Capteur apte au monitoring de l'hémoglobininémie.

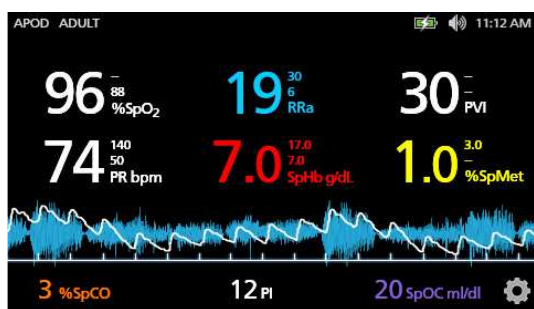


Figure 3: Moniteur en mode normal. mener en continu.



Figure 1: Utilisation clinique du capteur (d'après [32]).

L'appareil se compose d'un capteur à usage unique (figure 1), qu'il est nécessaire de protéger en utilisation clinique (figure 2), d'un câble et d'un calculateur-moniteur (figure 3) (réutilisables). L'industriel revendique la possibilité de suivre simultanément plusieurs paramètres (les possibilités d'affichage simultané étant cependant limitées par la taille de l'écran) :

- l'oxymétrie de pouls (y compris en faible perfusion et lors de mouvements) ;
- l'indice de perfusion (PI) ;
- l'hémoglobininémie (SpHb) ;
- l'indice de variabilité de la pléthysmographie<sup>1</sup> ;
- la carboxyhémoglobininémie (SpCO) ;
- la méthémoglobininémie ;
- la fréquence respiratoire (« acoustique », Fra).

## 1.2 Alternatives au dispositif proposé

La **méthode de référence** en la matière est la mesure de l'hémoglobininémie au laboratoire de biologie par CO-oxymétrie d'un échantillon de sang veineux (parfois artériel)

Le dépouillement de la littérature consacrée au dispositif Masimo Radical-7 a permis de repérer plusieurs alternatives potentielles à ce dispositif :

- Le même industriel propose sous le nom de Pronto-7 un moniteur remplissant au moins les mêmes fonctions ; on trouve également trace dans la littérature d'un moniteur Masimo Radical 57 ; Il s'agit de différentes versions du même matériel, différant par leur logiciel, les capteurs étant identiques.
- La société israélienne OrSense propose un matériel (NMB-200) fondé sur le principe de la spectroscopie d'occlusion, revendiquant le même monitoring en continu de l'hémoglobininémie.
- La société japonaise Nihon Kohden a mis au point un prototype de même principe ayant connu un début d'évaluation.

Par ailleurs, le dispositif HemoCue® (entreprise HemoCue) est un analyseur au chevet du malade permettant notamment, à partir d'une goutte de sang capillaire, de mesurer l'hémoglobininémie. Ce dispositif, plus invasif que le Radical-7 de Masimo, vise cependant à obtenir l'hémoglobininémie sans le délai nécessaire à l'analyse au laboratoire central.

Par ailleurs, un article traite d'un système d'estimation des pertes sanguines (Triton System with Feature Extraction Technology (Gauss Surgical, Inc., Los Altos, CA)), concurrent de la méthode de rinçage des éponges chirurgicales, qui vise à estimer la perte sanguine, information complémentaire de celle fournie par la mesure de l'hémoglobininémie.

---

1. Voir aussi le dossier CEDIT « [Monitoring de la douleur chez le patient non communicant](#) ».

Enfin, il apparaît que dans certains services, un analyseur « décentralisé » permet d'obtenir une mesure de même principe que les analyseurs de laboratoire.

### 1.3 Performances techniques du dispositif proposé

La littérature montre que le dispositif proposé par Masimo ne permet pas toujours d'obtenir une mesure utilisable, la qualité du signal étant un facteur critique non seulement pour la fiabilité de la mesure mais aussi pour sa disponibilité même. Le taux de mesures indisponibles est donc un facteur important.

Deux aspects doivent ensuite être envisagés pour l'évaluation de ce dispositif qui vise à substituer à une méthode de mesure fournissant une valeur  $X$  de caractéristiques connues (ici l'hémoglobininémie mesurée au laboratoire central par CO-oxymétrie, dénotée tHb dans la suite) une méthode fournissant une valeur  $Y$  (ici la mesure fournie par le dispositif Masimo, dénotée SpHb dans la suite) :

1. Dans quelle mesure la connaissance de  $Y$  renseigne-t-elle sur  $X$  ?
2. Dans quelle mesure les décisions prises en fonction de  $Y$  sont-elles semblables à celles qui auraient été prises en fonction de  $X$  ?

La première question est une question de métrologie ; la seconde est une question de valeur diagnostique. Elles ne sont cependant pas indépendantes : toute erreur de mesure  $E=Y-X$  va introduire des « faux négatifs » et « faux positifs » dans une prise de décision par rapport à un seuil de décision  $S$  sur  $X$ . L'annexe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** montre que ces erreurs décisionnelles (faux positifs et faux négatifs) augmentent quand l'erreur de mesure augmente par rapport à la « plage de mesure utile » de  $X$ .

Il est donc nécessaire de distinguer dans l'analyse de la littérature les données sur les *caractéristiques métrologiques* de la mesure SpHb fournie par l'appareil Masimo et celles relatives aux *décisions cliniques* prises sur la base de cette SpHb. De plus, pour répondre à la question posée (intérêt du monitoring en continu lors d'intervention chirurgicales), il est important de ne retenir que les études portant sur la zone décisionnelle en chirurgie, dont nous verrons en 2.1 qu'elle est de l'ordre de 6 à 10 g/dL.

Nous renvoyons à la partie « Aspects médicaux » les études décisionnelles, qui évaluent l'éventuel intérêt clinique du dispositif.

Nous disposons d'une méta-analyse [1] recensant 47 articles portant sur la différence (erreur de mesure, considérée comme un biais) entre mesures « en continu » de l'hémoglobininémie et mesure sur un analyseur de laboratoire, pris comme étalon ; les auteurs en retiennent 31<sup>2</sup>, en distinguant

---

2. Les auteurs en mentionnent 32, mais un article est (à juste titre) référencé dans 2 catégories.

les populations étudiées : volontaires sains [2–4], patients ambulatoires [5–10], donneurs de sang [11,12], services d'urgence [13–15], soins intensifs [16–20] et bloc opératoire [16,21–32]. Cette méta-analyse nous a servi de base de travail.

Nous avons mis à jour ce travail en recherchant avec la même stratégie les publications devenues disponibles après la date de point de [1], en ne conservant que les études consacrées à l'utilisation chirurgicale, consacrées au Radical-7 ou au Pronto-7 et citant notamment une estimation utilisable du biais ; nous avons retenu 8 autres études [33–40]. Les données des études retenues sont compilées (avec ceux des études retenues par [1]) dans le tableau 3 en annexe B.

### 1.3.1 Mesures indisponibles

11 articles [16,22–24,27,28,32,35,37,38,40] ne font pas mention de la disponibilité d'une mesure de qualité suffisante pour l'interprétation. D'autres articles rapportent, sous des formes hétérogènes, des difficultés à obtenir une mesure interprétable :

- Berkow & *al.* (2011) [21] rapportent que 56 (30,1%) des 186 mesures non-invasives de leur étude étaient associées à une qualité de signal insuffisante pour permettre l'exploitation. Ils relèvent de plus que ces pertes de qualité du signal sont plus fréquentes lorsque l'hémoglobinémie est basse.
- Colquhoun & *al.* (2012) [26] : rapporte un cas (sur 89) de mesure Radical-7 ininterprétable faute de signal suffisant.
- Dans l'étude de Dewhirst & *al.* (2013) [29] 15 des 90 mesures ont été obtenues avec un signal faible, associé à de grands biais en valeur absolue.
- Giraud & *al.* (2013) [30] excluent 3 patients chez qui le signal n'est pas perceptible.
- Toyoda & *al.* (2014) [33] excluent 31/256 paires de mesures « conformément au protocole » qui prévoit l'exclusion des mesures associées à un signal ou un index de perfusion (« perfusion index », *alias* PI) trop faibles.
- De même, Miyashita & *al.* (2014) excluent 2/71 (ancien capteur) et 0/71 (nouveau capteur) lectures pour signal insuffisant.
- L'étude de Patino & *al.* (2014) [36] exclut 11/70 patients (9 : pas de signal, 2 : signal insuffisant à tous les points) ; elle exclut de plus 8 points de mesure sans SpHb et 6 avec signal insuffisant.
- Yamaura & *al.* (2014) [37] éliminent 13/175 points de mesure pour signal insuffisant (occurrence plus fréquente quand le gradient de température entre bras et doigt (condition expérimentale de l'étude) était élevé ; ceci peut-être par l'intermédiaire de variations du PI provoquées par ce gradient de température).

On retiendra que la disponibilité de la lecture n'est pas garantie : l'industriel recommande de ne pas interpréter une lecture associée à un indice de perfusion inférieur à 1,4.

### 1.3.2 Biais et erreurs de mesure

#### 1.3.2.1 Estimation

L'analyse globale de [1] tient compte (effet aléatoire) des circonstances d'utilisation mais pas de l'appareil de mesure en continu utilisé ; le biais global est estimé à 0,1 g/dL (IC<sub>95</sub> ]-2,6 2,8])<sup>3</sup>.

Dans la catégorie « bloc opératoire », les auteurs retiennent 16 comparaisons des 13 études de cette catégorie, sans distinguer entre les différents appareils de mesure en continu utilisés dans ces études, ce qui les amène à inclure 16 comparaisons. Sur ces 16 estimations, le biais est de 0,4 g/dL (IC<sub>95</sub> ]-2,2 3,0]) ; si ce biais n'est pas significativement différent de zéro, sa variabilité (écart-type de l'ordre de 1,07 g/dL) est proche de la largeur de « plage utile » de mesure, interdisant la substitution de la mesure en continu à la mesure de référence.

Une méta-analyse des données mise à jour, de même principe que [1] et détaillée en annexe C, montre que le biais global est de 0.23±0.72 g/dL

Toutefois, ce résultat, estimant le biais (composante systématique de l'erreur de mesure) sur le même principe que [1], ne prend pas en compte les variations entre erreurs de mesure.

C'est pourquoi notre méta-analyse, illustrée figure 4, estime également la variabilité des mesures individuelles ajoutant à cette estimation du biais (systématique) celle des erreurs aléatoires (erreur quadratique moyenne=1.50 g/dL), menant à une erreur totale de 0.20±1.49 g/dL ]-2.74 3.10[ ;

En d'autres termes, la moitié seulement des erreurs de mesure est comprise entre -2.74 et 3.10 g/dL. Cette marge est considérable par rapport à la largeur de la « plage utile » de mesure.

#### 1.3.2.2 Facteurs explicatifs

Quelques auteurs ont relevé des facteurs influant sur l'erreur de mesure, là aussi de façon assez hétérogène :

- Pour Miller [23], le Radical-7 tend à sous-estimer les hémoglobinemies élevées (> 12g/dL) ; de même, un indice de perfusion (PI) inférieur à 2 mène à une sous-estimation (décroissante avec le PI), et un PI>4 est associé à une légère surestimation.
- Selon Applegate [24] (2012), les basses hémoglobinemies seraient surestimées par le Radical-7, les hautes hémoglobinemies étant sous-estimées.

---

3. Intervalle de confiance à 95 %.

- Pour Park [27], les basses hémoglobinémies sont surestimées par le Radical-7.
- Vos [28] note des valeurs de SpHb un peu plus hautes pour des valeurs de tHb < 10 g/dL, mais précision moins bonne après perfusion de colloïdes.

## Biais et erreur de SpHb

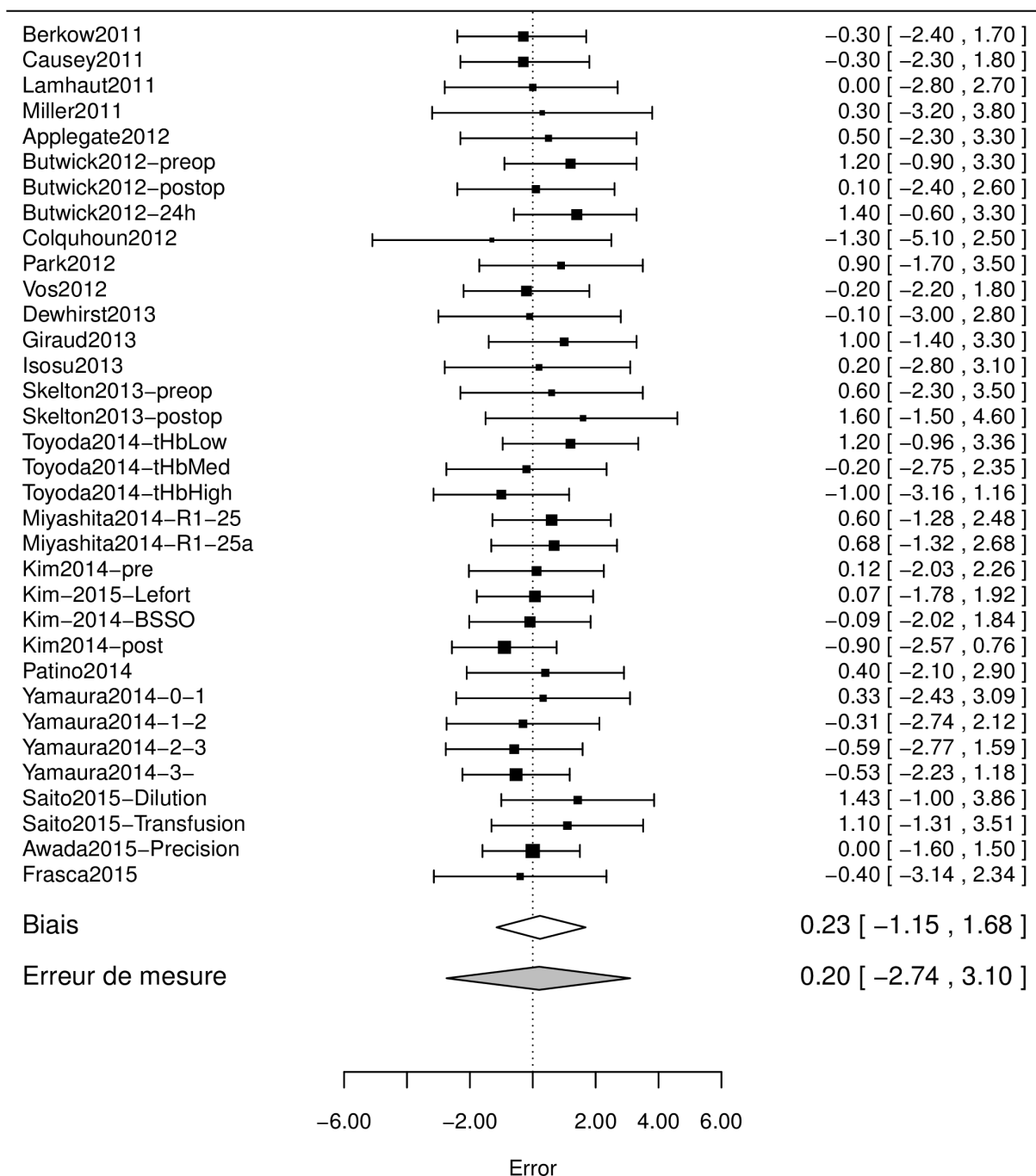


Figure 4: Estimation du biais et de la variabilité de SpHb.

- Giraud [30] trouve une corrélation significative entre hémoglobinémie et erreur de mesure (surestimation des valeurs basses, sous-estimation des valeurs élevées).
- Isosu [31]2013 constate un biais moyen négatif des mesures associées à un PI<1,4 et

positif lorsque le PI est supérieur à 1,4.

- Kim [35]2014 : mentionne (sans étayage statistique) un biais plus important aux valeurs basses et élevées de tHb. On relèvera qu'il utilise (judicieusement) le coefficient de corrélation intraclasse plutôt que le coefficient de corrélation de Pearson pour qualifier la liaison entre tHb et SpHb.
- Patino [36] relève lui aussi une liaison entre biais et PI.
- Dans l'étude de Yamaura [37], la valeur de SpHb est fonction du PI, lui-même lié au gradient de température induit entre bras et doigt (sujet de l'étude).
- Pour Saito [38], le biais est lié à l'index de perfusion PI.

## 1.4 En résumé

Le monitor Masimo Radical-7 fournit une hémoglobininémie en continu ; toutefois, cette mesure peut parfois ne pas être disponible, notamment lorsque l'indice de perfusion est bas (ce qui peut être recherché par le chirurgien pour diverses raisons). Par ailleurs, si cette mesure n'est pas systématiquement biaisée, elle peut être entachée d'une erreur systématique propre au centre et d'une variabilité importante par rapport à la plage de mesure utile.

Nous verrons (§ **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) qu'une part de cette variabilité est une variabilité inter-patients qui peut être compensée par étalonnage).

## 2 Aspects médicaux

### 2.1 Utilisation de l'hémoglobininémie au bloc opératoire

Cette mesure est utilisée pour décider ou non d'une transfusion sanguine au décours d'une intervention, décision qui repose sur de nombreux facteurs (dont l'état du patient, sa volémie, la nature de l'intervention, les pertes sanguines déjà encourues, les éventuelles mesures d'autotransfusion, etc.). La littérature [41] permet cependant d'affirmer qu'un patient présentant une hémoglobininémie inférieure à 6 g/dL sera probablement transfusé, et qu'un patient présentant une hémoglobininémie supérieure à 10 g/dL ne le sera probablement pas. Par ailleurs, une prise en compte plus fine des risques transfusionnels peut amener [42] à adopter une stratégie restrictive en matière de transfusion.

Dans la littérature analysée, seul Lamhaut [22] mentionne explicitement des seuils ne se référant « aux recommandations de la HAS » alors en vigueur, et avance un seuil de 7g/dL pour les patients sans atteinte circulatoire particulière, un seuil de 8 à 9 g/dL pour des patients présentant une pathologie cardiovasculaire, mais un seuil de 10 g/dL pour les patients en insuffisance



cardiaque ou atteinte coronaire grave.

## 2.2 Ajustements divers

Plusieurs auteurs ont tenté de qualifier la liaison entre SpHb et tHb de façon plus fine que par l'identité :

Un premier ajustement est proposé dans l'étude d'Isosu [31] : après une première paire de mesures (SpHb<sub>0</sub>, tHb<sub>0</sub>), les auteurs soustraient le biais  $b_0 = \text{SpHb}_0 - \text{tHb}_0$  des valeurs suivantes de SpHb ; ceci ramène le biais de  $0,2 \pm 1,5$  g/dL à  $-0,7 \pm 1,1$  g/dL (diminution de la variabilité). Selon cette étude, ce débiaisage serait incorporé à certaines versions du Radical-7, marqué CE et serait disponible dans certains pays.

Cet algorithme est utilisé par Miyashita [34] (ou il ramène le biais de  $0,60 \pm 0,96$  g/dL et  $0,68 \pm 1,02$  g/dL (suivant le capteur) à  $0,15 \pm 0,57$  et  $0,16 \pm 0,77$  g/dL respectivement) et Patino [36] (ou il fait passer le biais de  $0,4 \pm 1,3$  g/dL à  $0,1 \pm 1,2$  g/dL). On relèvera que l'étude de Frasca [40] emploie ce même algorithme, mais en prenant comme première mesure de référence la moyenne de 3 mesures sur analyseur Hemocue sur sang artériel : le biais passe de  $-0,40 \pm 1,40$  g/dL à  $-0,3 \pm 1,1$  g/dL (une étude rétrospective prenant comme base une mesure de laboratoire tHb arrive à un résultat identique). Une méta-analyse des résultats des 5 séries ayant étudié ce dispositif est résumée en figure 5.

Divers articles évoquent ou utilisent des régressions linéaires (Causey [16], Isosu [31], Toyoda [33], Miyashita [34], Kim [35], Patino [36]) ou non-linéaires (Miller [23]), mais aucun n'envisage de les utiliser pour débiaiser SpHb.

## 2.3 Impact décisionnel des erreurs de mesure

L'impact de la mesure sur la (non-)décision de transfusion n'a été que peu étudié, et là encore de façon hétérogène. On relèvera que les auteurs qui émettent un avis sur l'utilité du dispositif dans cette prise de décision le font souvent sans base analytique.

Applegate [24] n'évalue pas d'éventuelles erreurs transfusionnelles mais estime qu'une mesure invasive est nécessaire avant décision de transfusion.

Aucune des patientes de Butwick [25] (2012) n'a nécessité de transfusion ; cependant les auteurs concluent à une utilité limitée du Radical-7 dans le contexte de l'obstétrique chirurgicale.

Colquhoun [26] mène une analyse décisionnelle un peu confuse qui amène les auteurs à admettre une « zone grise » entre 6 et 10 g/dL et à considérer que le Radical-7 est plus utile comme indicateur de tendance que pour une mesure ponctuelle.

## Biais et erreur de SpHb après calibration

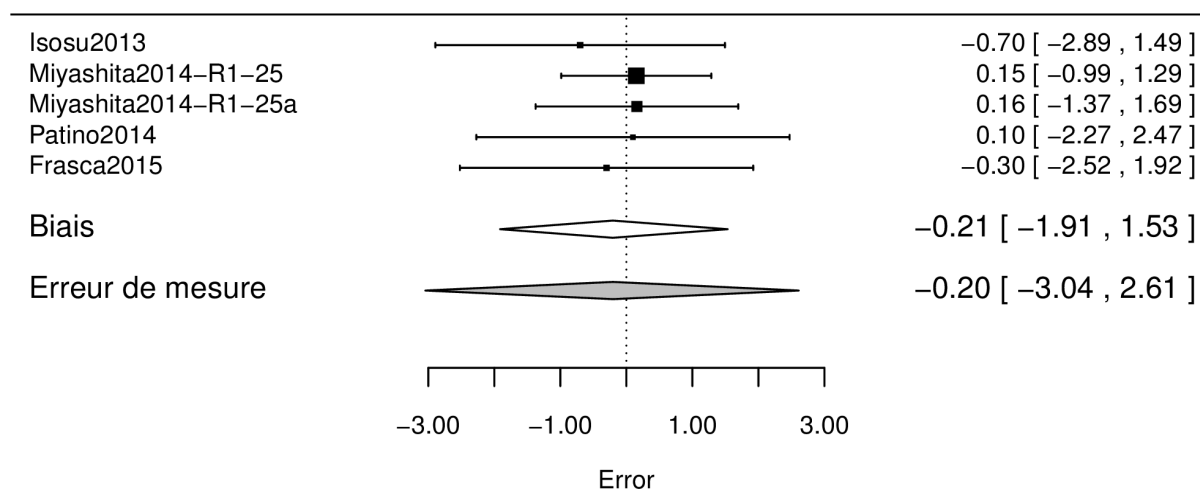


Figure 5: Estimation du biais et de la variabilité de SpHb après calibration.

Park [27] ne mène pas d'analyse décisionnelle ; il conclut à la prudence pour l'utilisation du Radical-7 comme outil de décision transfusionnelle mais relève une bonne concordance des tendances (93 % de concordance des signes après exclusion d'une zone centrale de 1 g/dL).

Vos [28] ne mène pas d'analyse décisionnelle. Il propose une analyse de tendance excluant une zone centrale de 1 g/dL, et conclut à la nécessité d'augmenter la précision de l'appareil avant d'en faire un outil clinique de détection des anémies cliniquement significatives.

Dewhirst [29] conclut, sans analyse décisionnelle, à une bonne indication de la tendance mais à l'impossibilité de prendre une décision de transfusion sur la base des indications du dispositif.

Selon Giraud [30], aucun des dispositifs utilisés dans l'étude n'aurait amené à une transfusion ni une abstention inopportunes.

Isosu [31] : pas d'analyse décisionnelle ; analyse de tendance tombant dans les « limites acceptables » (?).

L'étude de Toyoda [33] comporte une analyse décisionnelle, concluant à 77% de concordance dans l'analyse à quatre quadrants. Cependant, 39/225 (17%) des paires de mesures appartiennent à des régions « à risque intermédiaire d'erreur thérapeutique » (aucune dans une région « à haut risque thérapeutique »). Kappa de Cohen=0,39 (concordance médiocre). L'étude conclut à l'impossibilité de prendre une décision thérapeutique sur la base des mesures effectuées par le Radical-7.

L'article de Patino [36] ne présente pas d'analyse décisionnelle sur les valeurs absolues de SpHb ;

en revanche, l'analyse des tendances montre une assez bonne concordance (mais exclut une zone d'ambivalence).

Par ailleurs, il est possible d'estimer par simulation l'impact des erreurs de mesure sur la prise de décision. La table 2 donne les résultats d'une telle simulation à partir des estimations de biais et de variabilité données par la méta-analyse (§ **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), les « vraies valeurs » étant supposées uniformément réparties entre 4 et 12 g/dL.

SpHb seule			SpHb après calibration		
Se	Sp	Err	Se	Sp	Err
68.9%	92.1%	13.7%	79.7%	89.2%	13.2%
77.1%	90.5%	14.5%	85.5%	87.1%	13.5%
82.4%	88.2%	14.7%	88.9%	84.0%	13.6%
85.9%	84.5%	14.6%	91.1%	79.1%	13.4%
88.2%	78.5%	14.2%	92.5%	71.2%	12.8%

Table 1: Impact de l'erreur de mesure sur les caractéristiques diagnostiques.

Se : sensibilité, Sp : spécificité, Err : probabilité d'erreur décisionnelle.

## 2.4 Application clinique

Il faut mettre à part le seul essai thérapeutique randomisé trouvé dans la littérature : Awada & al. (2015) comparent [39] les transfusions faites suivant le même algorithme sur la base de tHb et SpHb (avec un seul transfusionnel de 10g/dL) chez 61 (groupe tHb) et 45 patients (groupe SpHb) bénéficiant d'interventions neurochirurgicales crâniennes.

Variable	Groupe témoin (tHb) (n = 61)	Groupe SpHb (n = 45)	p
Hémoglobininémie initiale (Moy±ET, g/dL)	12,4±1.6	11.5±1.0	<b>0,02</b>
Perte sanguine totale (Moy±ET, mL)	1 807±794	1 732±804	0,30
Perte sanguine en proportion (perte totale/volume sanguin total estimé) (%)	21,7±16,4	27,7±25.8	0,18
Hémoglobininémie pré-transfusionnelle (Moy±ET, g/dL)	8,3±1.2	8,6± 1,3	0,23
Hémoglobininémie post-transfusionnelle (Moy±ET, g/dL)	10,8±0.5	10,3±0.5	<b>&lt;0,01</b>
Variation pré-post-transfusionnelle (Moy±ET, mL)	2,6±1,2	1,8±0,9	<b>&lt;0,05</b>
Nombre de patients transfusés (%)	30 (49%)	19 (42%)	0,61
Nb culots par patient opéré (Moy±ET)	1,9±2,3	1,0±1,5	<b>0,01</b>
Nb culots par patient transfusé (Moy±ET, unités)	3,9±1,7	2,3±1,5	<b>&lt;0,01</b>
Patients recevant plus de 3 culots (%)	73%	32%	<b>&lt;0,01</b>
Délai prélèvement décisif-début de transfusion (min)	50,2±7,9	9,2±1,7	<b>&lt;0.001</b>

Table 2: Résultats de l'essai de Awada & al. (2015). Adapté de [39]

Nous adaptons de l'article son tableau de résultats. Il apparaît que :

- l'hémoglobininémie post-transfusionnelle est plus basse dans le groupe SpHb que dans le

groupe témoin ;

- la variation d'hémoglobininémie induite par la transfusion est plus faible dans le groupe SpHb que dans le groupe témoin ;
- les transfusions sont moins importantes dans le groupe SpHb que dans le groupe témoin.

Ces constatations sont compatibles avec l'idée qu'un contrôle continu de l'hémoglobininémie permet une décision plus rapide de transfusion (hypothèse confortée par la réduction du délai prélèvement-début de transfusion), et donc de limiter la perte sanguine supplémentaire due à ce délai ; de même, l'hémoglobininémie plus basse en fin de traitement peut être expliquée par une décision d'interruption plus précoce (sans élément chronologique pour appuyer cette hypothèse).

En revanche, les pertes sanguines apparaissent importantes (de l'ordre de 1,8 L) ; de plus, le délai entre un prélèvement amenant à une transfusion et cette transfusion apparaît très élevé dans le groupe témoin (environ 50 minutes). De même, le seuil transfusionnel adopté pour cette étude paraît élevé (10 g/dL).

Enfin, on relèvera que les auteurs n'ont pas recherché un éventuel effet de la méthode de suivi de l'hémoglobininémie sur les suites opératoires, le résultat chirurgical ou l'état du patient à sa sortie. La démonstration obtenue est peut-être plus physiologique que clinique.

Cette étude montre donc que l'on peut espérer du monitoring continu de l'hémoglobininémie une diminution des transfusions peropératoires ; cependant, cette démonstration semble avoir été effectuée dans des conditions peut-être éloignées de celles rencontrées en pratique courante à l'AP-HP.

## **2.5 En résumé**

La « plage utile de mesure » de l'hémoglobininémie se situe habituellement entre 6 et 10 g/dL. La variabilité de cette mesure apparaît importante par rapport à cette plage utile.

L'adaptation des mesures à un patient particulier encalibrant les mesures SpHb est possible et réduit la variabilité de la mesure, mais au prix d'une mesure de référence en laboratoire ; même ainsi, la variabilité de la mesure reste importante au regard de la plage de décision.

Plusieurs auteurs concluent à l'insuffisance de cette mesure pour la prise de décision transfusionnelle. D'autres estiment que cette utilisation est possible (soit directement, soit en tendance), mais souvent en admettant une plage d'exclusion de SpHb (et nécessitant donc un recours à une autre méthode de mesure). Une seule étude a formellement évalué les conséquences décisionnelles de l'utilisation de SpHb (et conclu contre son utilisation, du fait d'un risque intermédiaire d'erreur de transfusion).

En revanche, une étude montre qu'il est possible d'utiliser ce monitoring en continu pour diminuer

le recours aux transfusions, mais dans des conditions qui n'apparaissent pas nécessairement applicables à l'AP-HP.

### **3 Aspects économiques et médico-économiques**

Le moniteur est disponible pour un coût d'environ 7 000 €. Un kit de composants à usage unique (ex : gaine pour le capteur) revient à 35 € par patient.

Nous n'avons pas connaissance d'études médico-économiques. On remarque toutefois que l'absence d'éléments mettant en évidence un bénéfice médical rend douteuse l'existence d'un quelconque bénéfice médico-économique.

### **4 Aspects organisationnels**

Le suivi de l'hémoglobinémie par mesure au laboratoire nécessite une liaison permanente entre le bloc opératoire et le laboratoire, et suppose que ce dernier puisse répondre extemporanément aux besoins du bloc. Cette organisation peut être une source d'inefficience.

En revanche, l'introduction d'un outil de mesure biologique hors du laboratoire de biologie pose le problème de la maintenance de cet outil (contrôle de qualité) et celui de la responsabilité des mesures. Ce problème a déjà été rencontré lors de l'introduction des analyseurs de biologie au lit du malade<sup>4</sup>. Le contexte particulier du bloc opératoire vient encore compliquer les choses (présence d'un appareil de plus dans l'entourage du patient, pouvant entraîner un risque septique supplémentaire à contrôler).

### **5 Discussion**

Le suivi en continu de l'hémoglobinémie des patients opérés apparaît comme un objectif souhaitable, au moins dans la mesure où le caractère discontinu de ce suivi peut avoir pour conséquence d'augmenter le recours aux transfusions sans nécessité médicale primitive. L'utilité d'un tel monitoring existe donc.

L'analyseur Radical-7 Masimo vise à permettre un tel suivi continu. Cependant, ses performances métrologiques apparaissent insuffisantes pour que les mesures qu'il réalise puissent être substituées aux mesures en laboratoire de biologie, au moins en valeurs brutes. La validation de cette substitution en termes de décisions de transfusion n'a pas été faite de façon convaincante.

L'amélioration de ces mesures par étalonnage individuel préalable semble insuffisante à cette substitution ; l'utilisation de l'appareil pour estimer les tendances, qui semble possible, n'a pas encore été validée en termes décisionnels. De plus, cet étalonnage préalable fait perdre à

---

4. Cf dossier CEDIT « Biologie au lit du malade ».

l'analyse en continu l'un de ses avantages organisationnels (l'indépendance vis à vis du laboratoire de biologie).

Les données disponibles sur l'analyseur Masimo Radical-7 montrent que, dans sa version actuelle, les résultats obtenus sont trop imprécis pour permettre en sécurité de se passer d'un recours à la mesure de l'hémoglobininémie en laboratoire de biologie.

En revanche, le suivi de la tendance de cette mesure peut s'avérer un outil utile, mais qui doit encore être cliniquement validé avant que l'on puisse conclure sur les bénéfices de ce suivi.

L'absence de bénéfice clinique démontré de cet équipement vide de sens les questions économiques et organisationnelles.

## **6 Recommandations du CEDIT**

- Au vu des données disponibles, le CEDIT ne recommande pas actuellement l'utilisation de cet appareil à l'AP-HP.
- L'intérêt de la mesure en continu de l'hémoglobininémie en per et/ou postopératoire doit être évaluée par des études de qualité.

## A Erreurs décisionnelles induites par une erreur de mesure

Soit  $X$  la valeur d'une variable physiologique obtenue par une méthode de référence, supposée « parfaite » pour les besoins de la prise de décision (c'est à dire qu'à ce stade, on ne considère pas les erreurs décisionnelles induites par  $X$ ), et  $M$  la valeur de cette même variable par une méthode à étudier. On cherche à étudier les effets de la substitution de  $M$  à  $X$  pour la prise de décision  $D_x(M)$ , en se limitant au cas où cette décision est limitée au dépassement ou non d'un seuil  $X_0$ . On suppose, sans perte de généralité que le signe recherché est présent si  $X \leq X_0$ .

Appelons  $E$  l'erreur de mesure  $M - X$  et notons  $f$  sa densité et  $F$  sa répartition. Pour une valeur donnée  $x$  de  $X$ , on pourra observer un faux positif si et seulement si  $x > X_0$  et dans ce cas avec

une probabilité  $\int_{-\infty}^{X_0 - x} f(e) de = F(X_0 - x)$ , probabilité d'une valeur de  $E$  menant à une mesure  $M \leq X_0$  (en supposant les erreurs indépendantes des « vraies » valeurs). La probabilité

totale d'un faux positif dépendra donc de la densité  $g$  des « vraies » valeurs de la variable

physiologique, et sera donc  $\int_{X_0}^{\infty} F(X_0 - x) g(x) dx$ . Le même type de raisonnement, *mutatis mutandis*, permet de calculer les probabilités des vrais positifs, faux négatifs et vrais négatifs.

## B Données métrologiques

Série	SpHb			SpHb calibrée		
	N	M	SD	N	M	SD
Berkow2011	29	-0.30	1.05			
Causey2011	25	-0.30	1.05			
Lamhaut2011	44	0.00	1.40			
Miller2011	20	0.30	1.79			
Applegate2012	91	0.50	1.43			
Butwick2012-preop	50	1.20	1.07			
Butwick2012-postop	50	0.10	1.28			
Butwick2012-24h	50	1.40	0.99			
Colquhoun2012	20	-1.30	1.94			
Park2012	40	0.90	1.33			
Vos2012	30	-0.20	1.02			
Dewhirst2013	45	-0.10	1.48			
Giraud2013	53	1.00	1.20			
Isosu2013	92	0.20	1.50	71	-0.70	1.10
Skelton2013-preop	137	0.60	1.48			
Skelton2013-postop	137	1.60	1.56			
Toyoda2014-tHbLow	21	1.20	1.10			
Toyoda2014-tHbMed	155	-0.20	1.30			
Toyoda2014-tHbHigh	49	-1.00	1.10			
Miyashita2014-R1-25	71	0.60	0.96	71	0.15	0.57
Miyashita2014-R1-25a	73	0.68	1.02	73	0.16	0.77
Kim2014-pre	52	0.12	1.09			
Kim-2015-Lefort	52	0.07	0.94			
Kim-2014-BSSO	52	-0.09	0.98			
Kim2014-post	52	-0.90	0.85			
Patino2014	140	0.40	1.28	140	0.10	1.20
Yamaura2014-0-1	115	0.33	1.41			
Yamaura2014-1-2	30	-0.31	1.24			
Yamaura2014-2-3	18	-0.59	1.11			
Yamaura2014-3-	12	-0.53	0.87			
Saito2015-Dilution	24	1.43	1.24			
Saito2015-Transfusion	24	1.10	1.23			
Awada2015-Precision	83	0.00	0.79			
Frasca2015	41	-0.40	1.40	41	-0.30	1.10

Table 3: Données de la littérature.

*N* : effectif de la série, *M* : erreur moyenne, *DS* : écart-type de l'erreur.



## C Méta-analyse

La littérature fournit des estimateurs de la moyenne et de l'écart-type des erreurs de mesure (« biais ») dans chaque étude.

Dans une optique bayésienne, on peut modéliser ces « biais » comme étant une réalisation des biais possibles dans chaque étude (variabilité intra-étude), et ceux-ci comme des réalisations propre à chaque étude d'une population de tous les « biais » possibles pour cette méthode de mesure. On estime donc pour chaque étude la distribution de sa « vraie » moyenne, puis la moyenne et l'écart-type de la population des biais propres à chaque étude.

L'estimation de la distribution *a posteriori* de la moyenne de chaque étude s'appuie sur l'hypothèse

que les erreurs sont normalement distribuées ; sous cette hypothèse, la quantité  $\frac{\sqrt{N-1} (m - \mu)}{s}$  (où  $m$  est l'estimateur de la moyenne  $\mu$  et  $s$  est l'estimateur sans biais de l'écart-type  $\sigma$ ) est distribuée suivant une loi *t* de Student à  $N-1$  degrés de liberté.

Ce résultat reste asymptotiquement vrai dès que la distribution des résultats dans une étude a une distribution « non pathologique », C'est pourquoi ce modèle est celui utilisé de façon courantes dans toutes les méta-analyses pour lesquelles le domaine d'application defournit pas de raisons pressantes

L'estimation de la distribution *a posteriori* de la variance repose elle aussi sur la normalité de la

distribution des erreurs : sous cette hypothèse, la quantité  $(N-1) \frac{s^2}{\sigma^2}$  est distribuée suivant une loi du  $\chi^2$  à  $N-1$  degrés de liberté. Au contraire du précédent, nous n'avons pas connaissance de théorèmes donnant la valeur asymptotique de ce résultat, qui permettrait de l'étendre à des distributions non-normales. C'est pourquoi l'hypothèse de normalité des erreurs de mesure est une condition forte de la validité de notre méta-analyse.

## D Bibliographie

1. Kim S-H, Lilot M, Murphy LS-L, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2014 Aug;119(2):332–46.
2. Hahn RG, Li Y, Zdolsek J. Non-invasive monitoring of blood haemoglobin for analysis of fluid volume kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Nov;54(10):1233–40.
3. Macknet MR, Allard M, Applegate RL, Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesth Analg*. 2010 Dec;111(6):1424–6.
4. Bergek C, Zdolsek JH, Hahn RG. Accuracy of noninvasive haemoglobin measurement by pulse oximetry depends on the type of infusion fluid. *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Dec;29(12):586–92.
5. Ruppel GL, Wilson HA, Gall VK, Hempkens JA. Multi-wavelength pulse oximeter is not suitable for adjusting D(LCO) measurements. *Respir Care*. 2011 Aug;56(8):1115–21.
6. Hadar E, Raban O, Bouganim T, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Precision and accuracy of noninvasive hemoglobin measurements during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec;25(12):2503–6.
7. Raikhel M. Accuracy of noninvasive and invasive point-of-care total blood hemoglobin measurement in an outpatient setting. *Postgrad Med*. 2012 Jul;124(4):250–5.
8. Al-Khabori M, Al-Hashim A, Jabeen Z, Al-Farsi K, Al-Huneini M, Al-Riyami A, et al. Validation of a noninvasive pulse CO-oximetry-based hemoglobin estimation in patients with sickle cell disease. *Int J Lab Hematol*. 2013 Oct;35(5):e21–3.
9. Bruells CS, Menon AK, Rossaint R, Goetzenich A, Czaplak M, Zoremba N, et al. Accuracy of the Masimo Pronto-7® system in patients with left ventricular assist device. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:159.
10. Shah N, Osea EA, Martinez GJ. Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun 27;
11. Belardinelli A, Benni M, Tazzari PL, Pagliaro P. Noninvasive methods for haemoglobin screening in prospective blood donors. *Vox Sang*. 2013 Aug;105(2):116–20.
12. Kim MJ, Park Q, Kim MH, Shin JW, Kim HO. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin sensor (NBM-200) and portable hemoglobinometer (HemoCue) with an automated hematology analyzer (LH500) in blood donor screening. *Ann Lab Med*. 2013 Jul;33(4):261–7.
13. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus J-F, Mathieu E, et al. Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Ann Emerg Med*. 2011 Apr;57(4):330–3.
14. Knutson T, Della-Giustina D, Tomich E, Wills B, Luerssen E, Reynolds P. Evaluation of a new

noninvasive device in determining hemoglobin levels in emergency department patients. *West J Emerg Med.* 2013 May;14(3):283–6.

15. Sjöstrand F, Rodhe P, Berglund E, Lundström N, Svensen C. The use of a noninvasive hemoglobin monitor for volume kinetic analysis in an emergency room setting. *Anesth Analg.* 2013 Feb;116(2):337–42.
16. Causey MW, Miller S, Foster A, Beekley A, Zenger D, Martin M. Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb Station. *Am J Surg.* 2011 May;201(5):592–8.
17. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimoz O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011 Oct;39(10):2277–82.
18. Nguyen B-V, Vincent J-L, Nowak E, Coat M, Paleiron N, Gouny P, et al. The accuracy of noninvasive hemoglobin measurement by multiwavelength pulse oximetry after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):1052–7.
19. Coquin J, Dewitte A, Manach YL, Caujolle M, Joannes-Boyau O, Fleureau C, et al. Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds. *Crit Care Med.* 2012 Sep;40(9):2576–82.
20. Coquin J, Bertarrex A, Dewitte A, Lefèvre L, Joannes-Boyau O, Fleureau C, et al. Accuracy of determining hemoglobin level using occlusion spectroscopy in patients with severe gastrointestinal bleeding. *Anesthesiology.* 2013 Mar;118(3):640–8.
21. Berkow L, Rotolo S, Mirski E. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery. *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1396–402.
22. Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology.* 2011 Sep;115(3):548–54.
23. Miller RD, Ward TA, Shiboski SC, Cohen NH. A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. *Anesth Analg.* 2011 Apr;112(4):858–63.
24. Applegate RL, Barr SJ, Collier CE, Rook JL, Mangus DB, Allard MW. Evaluation of pulse cooximetry in patients undergoing abdominal or pelvic surgery. *Anesthesiology.* 2012 Jan;116(1):65–72.
25. Butwick A, Hilton G, Carvalho B. Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2012 Feb;108(2):271–7.
26. Colquhoun DA, Forkin KT, Durieux ME, Thiele RH. Ability of the Masimo pulse CO-Oximeter to detect changes in hemoglobin. *J Clin Monit Comput.* 2012 Apr;26(2):69–73.
27. Park Y-H, Lee J-H, Song H-G, Byon H-J, Kim H-S, Kim J-T. The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesth Analg.* 2012 Dec;115(6):1302–7.
28. Vos JJ, Kalmar AF, Struys MMRF, Porte RJ, Wietasch JKG, Scheeren TWL, et al. Accuracy of non-invasive measurement of haemoglobin concentration by pulse co-oximetry during steady-state and dynamic conditions in liver surgery. *Br J Anaesth.* 2012 Oct;109(4):522–8.

29. Dewhirst E, Naguib A, Winch P, Rice J, Galantowicz M, McConnell P, et al. Accuracy of Noninvasive and Continuous Hemoglobin Measurement by Pulse Co-Oximetry During Preoperative Phlebotomy. *J Intensive Care Med.* 2013 Apr 22;29(4):238–42.
30. Giraud B, Frasca D, Debaene B, Mimoz O. Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre. *Br J Anaesth.* 2013 Dec;111(6):946–54.
31. Isosu T, Obara S, Hosono A, Ohashi S, Nakano Y, Imaizumi T, et al. Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients. *J Clin Monit Comput.* 2013 Feb;27(1):55–60.
32. Skelton VA, Wijayasinghe N, Sharafudeen S, Sange A, Parry NS, Junghans C. Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7™ pulse co-oximetry, HemoCue® and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients\*. *Anaesthesia.* 2013 Jan;68(1):40–5.
33. Toyoda D, Yasumura R, Fukuda M, Ochiai R, Kotake Y. Evaluation of multiwave pulse total-hemoglobinometer during general anesthesia. *J Anesth.* 2014 Jun;28(3):463–6.
34. Miyashita R, Hirata N, Sugino S, Mimura M, Yamakage M. Improved non-invasive total haemoglobin measurements after in-vivo adjustment. *Anaesthesia.* 2014 Jul;69(7):752–6.
35. Kim S-H, Choi JM, Kim HJ, Choi S-S, Choi IC. Continuous noninvasive hemoglobin measurement is useful in patients undergoing double-jaw surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;72(9):1813–9.
36. Patino M, Schultz L, Hossain M, Moeller J, Mahmoud M, Gunter J, et al. Trending and accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in pediatric perioperative patients. *Anesth Analg.* 2014 Oct;119(4):920–5.
37. Yamaura K, Nanishi N, Higashi M, Hoka S. Effects of thermoregulatory vasoconstriction on pulse hemoglobin measurements using a co-oximeter in patients undergoing surgery. *J Clin Anesth.* 2014 Dec;26(8):643–7.
38. Saito J, Kitayama M, Oishi M, Kudo T, Sawada M, Hashimoto H, et al. The accuracy of non-invasively continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry undergoing acute normovolemic hemodilution and reinfusion of autologous blood. *J Anesth.* 2015 Feb;29(1):29–34.
39. Awada WN, Mohmoued MF, Radwan TM, Hussien GZ, Elkady HW. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring reduces red blood cell transfusion during neurosurgery: a prospective cohort study. *J Clin Monit Comput.* 2015 Feb 4;
40. Frasca D, Mounios H, Giraud B, Boisson M, Debaene B, Mimoz O. Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss. *Anaesthesia.* 2015 Feb 13;
41. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD002042.
42. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA.* 2013 Jan 2;309(1):83–4.
43. Stan Development Team. Stan: A C++ Library for Probability and Sampling, Version 2.2 [Internet]. 2014. Available from: <http://mc-stan.org/>

