

GESTION DE L'ANÉMIE PÉRI-OPÉRATOIRE

Nadia Rosencher, Anne Godier

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpital Cochin, AP-HP,
27, rue du Faubourg-St-Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France

INTRODUCTION

La gestion intégrée de la transfusion péri-opératoire est une notion qui recouvre l'intégration des données épidémiologiques concernant le recours à la transfusion, des seuils de tolérance à la non-transfusion le tout devant être transposé à la structure dans laquelle on exerce. Mais en préambule, il est important de donner les résultats de l'enquête réalisée par la Société française d'anesthésie et de réanimation et le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm [2]. En effet, cette enquête a montré que parmi les décès imputables au moins partiellement à l'anesthésie, des « imperfections » dans la gestion des pertes sanguines étaient notées dans près d'une centaine de cas par an sur 419 au total, soit plus de 20 % des décès imputables à l'anesthésie sur une période de 3 ans. Les résultats de cette étude permettent de montrer que le risque de non-transfusion ou surtout de délais transfusionnels est très largement supérieur à celui des accidents liés la transfusion. Pour diminuer le recours à la transfusion en période péri-opératoire il existe différentes possibilités: augmentation de la masse érythrocytaire préopératoire, réduction des pertes, utilisation du sang épanché.

1. CORRIGER L'ANÉMIE PRÉOPÉRATOIRE DIAGNOSTIQUÉE EN CONSULTATION

La définition de l'anémie selon l'OMS est $Hb < 13 \text{ g.dl}^{-1}$ chez l'homme et $< 12 \text{ g.dl}^{-1}$ chez la femme. L'anémie préopératoire est retrouvée très fréquemment en chirurgie orthopédique majeure [3, 4]. La transfusion est d'ailleurs 3 fois plus élevée dans la population anémique dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale programmée orthopédique lourde [5]. La cause de ces anémies est le plus souvent carencielle avec 17 % de carence en fer dans une étude nord américaine chez les plus 65 ans [4]. Cette carence est liée à l'âge, aux maladies inflammatoires, aux pertes sanguines, et aux troubles d'absorption principalement. Elle induit une anémie microcytaire. Sur le plan biologique pour la distinguer d'une anémie microcytaire en lien avec une pathologie chronique, il faut réaliser des dosages complémentaires dont l'analyse fine permet de faire la part des choses [6]. Il faut retenir que le métabolisme du fer est géré par une

hormone : Hépécidine. Quand elle augmente elle va diminuer, voire empêcher la réabsorption du fer oral et au contraire d'augmenter et de favoriser cette absorption quand elle est basse [6] ceci implique que toute inflammation et/ou insuffisance rénale, même modérée, va limiter fortement l'absorption du fer oral, nécessitant la prise de fer IV pour corriger l'anémie (Figure 1).

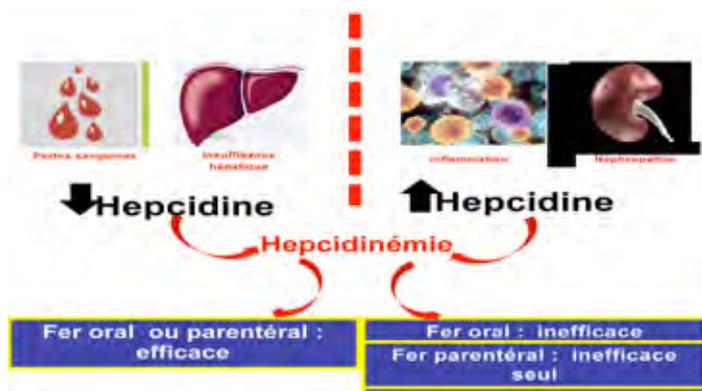


Figure 1 : métabolisme du fer [6]

Ces anémies peuvent être parfois facilement corrigées. Elles doivent impérativement être diagnostiquées en préopératoire et traitées. L'impact de ces stratégies préopératoires peut être considérable. Dans son travail, l'équipe de Beattie démontre que la transfusion est associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours, proportionnelle au volume transfusé [7] avec certainement un risque supérieur chez les sujets fragiles (cardiaques, âgés...). Plus récemment, un registre américain portant sur plus de 220.000 patients montrait que 30 % avaient une anémie préopératoire. Cette anémie non seulement augmentait significativement la mortalité, mais toutes les causes de comorbidité étaient aggravées chez un patient anémique [8].

Récemment, une revue systématique de la littérature effectuée par un panel multidisciplinaire et coordonnée par NATA avec la participation de 3 autres sociétés savantes (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology EFORT, Spine Society of Europe SSE et European Society of Anesthesiology ESA) a permis la rédaction d'un consensus structuré sur la prise en charge des anémies préopératoires (Figure 2) [1].

Ce consensus énonce qu'il faut évaluer en chirurgie programmée le taux d'hémoglobine préopératoire environ 4 semaines avant l'intervention (Grade 1A). Les objectifs à se fixer pour définir une anémie peuvent être ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (Femme $>$ ou $=$ 12 g.dl⁻¹, Homme $>$ ou $=$ 13 g.dl⁻¹) (Grade 2c). En cas d'anémie préopératoire une recherche étiologique (déficit nutritionnel, insuffisance rénale chronique et/ou d'une maladie inflammatoire) est nécessaire par des tests biologiques [1]. Les carences si elles existent doivent être traitées en associant éventuellement une stimulation de l'érythropoïèse (Grade 2a).

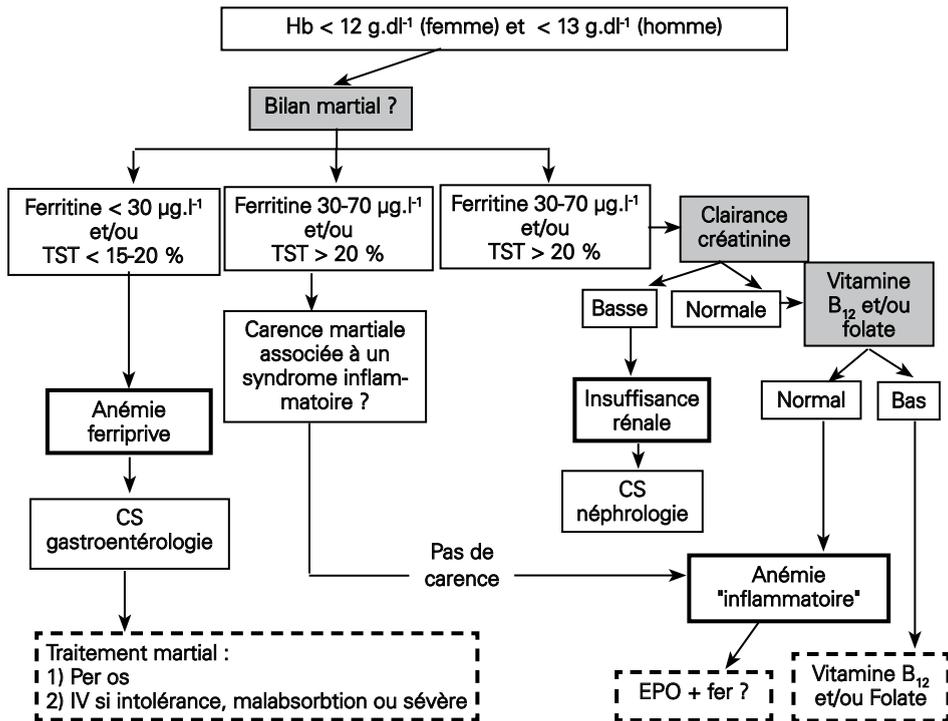


Figure 2 : Détection, évaluation et traitement d'une anémie préopératoire en chirurgie orthopédique réglée[1]

2. L'ÉRYTHROPOÏÉTINE HUMAINE RECOMBINANTE (RHUEPO)

Pour envisager cette technique, il faut disposer d'un délai minimal de trois semaines avant l'intervention. Son administration entraîne une augmentation dose dépendante de la masse érythrocytaire. Elle doit être administrée par voie parentérale. La rHuEPO a d'abord été utilisée pour augmenter l'efficacité de la TAP, puis en administration péri-opératoire en chirurgie orthopédique. Toutefois, l'impact de la rHuEPO sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue n'a été démontré que chez les patients modérément anémiques (hématocrite compris entre 30 et 39 %) avant chirurgie orthopédique [5, 9-11]. C'est d'ailleurs l'indication reconnue par l'Agence européenne du médicament. Cependant, les recommandations sur la transfusion de globules rouges, autorisent son utilisation dans toute chirurgie avec saignement prévisible important [11]. Il est recommandé une posologie de 600 unités.kg⁻¹ par semaine par voie sous-cutanée en commençant 21 jours avant l'intervention, soit quatre injections au total. Un traitement martial per os ou IV doit être associé. Le traitement doit être interrompu si la [Hb] excède 15 g.dl⁻¹. Une étude a montré que deux injections seulement étaient nécessaires chez 63 % des patients [12]. Il est logique d'admettre que le nombre d'injections nécessaires pour atteindre le même seuil d'Hb la veille de l'intervention est totalement corrélé à l'Hb basale [13]. Essentiellement liées à une augmentation rapide et importante de l'hématocrite, les complications à redouter sont surtout des thromboses artérielles (accident vasculaire cérébral récent, infarctus du myocarde récent, artérite) aucune étude actuelle, et même la méta-analyse [14] n'ont retrouvé une augmentation du risque de thrombose

veineuse profonde (TVP) (d'ailleurs, un antécédent de TVP ou d'embolie pulmonaire ne sont pas une contre-indication à l'EPO). En fait, le principal inconvénient de la rHuEPO est son coût élevé, qui invite à restreindre son usage aux situations où ses avantages sont bien établis. En pratique la prescription d'EPO devrait se faire selon l'Hb basale en consultation d'anesthésie [13] soit :

Pour obtenir une Hb entre 14 et 15 g.dl⁻¹ maximum à J-1, il suffit de s'adapter à l'Hb du patient en consultation d'Anesthésie : soit

- 4 injections d'EPO si Hb = 10 g.dl⁻¹.
- 3 injections si Hb = 11 g.dl⁻¹.
- 2 injections si Hb = 12 g.dl⁻¹.
- 1 seule injection si Hb = 13 g.dl⁻¹.

3. LE FER

En cas d'inefficacité de la rHuEPO il faut rechercher une cause mauvaise absorption du fer (maladies inflammatoires, insuffisance rénale, interférence médicamenteuse : levothyroxine, certaines cyclines...).

En effet, même en cas de feritinémie normale, la prescription de fer est indispensable car la ferritine est une réserve de fer qui libère trop lentement le fer dans la circulation par la transferrine. Les contre-indications du fer sont actuellement l'hémossiderose, et l'infection.

Un nouveau Fer IV, autorisé en perfusion de 15 minutes à domicile à la dose de 500 mg, voire 1000 mg, permettra de supplanter le fer per os avec l'EPO en cas de mauvaise tolérance (20 %) ou mauvaise absorption du fer per os, facilitant ainsi la correction de l'anémie et l'efficacité de l'EPO.

En postopératoire, ne pas hésiter après un traitement par EPO de prescrire du fer IV à J +1 sans dépasser 15 mg.kg⁻¹.semaine⁻¹ car associé aux réticulocytes très élevés après EPO, la fabrication des globules rouges devrait être accélérée, d'autant plus que le syndrome inflammatoire postopératoire ne permet pas la réabsorption orale du fer. Chez les personnes âgées, l'alimentation est souvent pauvre en fer et la récupération d'une anémie est souvent difficile en postopératoire. L'administration intraveineuse de fer dans un contexte d'anémie permet d'aider les réticulocytes à produire des globules rouges.

4. LA TRANSFUSION AUTOLOGUE PROGRAMMÉE (TAP) OU TRANSFUSION AUTOLOGUE DIFFÉRÉE (TAD)

La TAP consiste à prélever du sang du malade dans les semaines précédant l'intervention afin de mettre en réserve des concentrés de globules rouges (CGR) pour la période péri-opératoire. Les modalités de prélèvements, de conservation et de distribution des produits de la TAP sont encadrées par un texte réglementaire. Cette technique présente cependant plusieurs contraintes qui en limitent aujourd'hui la mise en œuvre. En effet, la TAP ne s'affranchit pas des risques de la transfusion homologue et induit ses propres risques en particulier bactérien, les incidents lors des prélèvements sont fréquents (nausées, bradycardie, hypotension), erreur d'attribution. La TAP prévient surtout le risque de contamination virale (VIH, VHC, Creutzfeld-Jacob) qui aujourd'hui est très faible avec la transfusion homologue, mais multiplie par trois les risques d'erreurs ABO ou le risque infectieux liés à toute transfusion. Dans l'état actuel des connaissances,

l'incidence réduite des risques avérés de la transfusion homologue fait que les études disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour affirmer que la TAP comporte globalement moins de risques pour le malade [15]. Un patient dans un programme de TAP sera certes, moins transfusé en concentrés homologues mais au total sera plus fréquemment exposé à la transfusion (homologue et autologue) [16].

5. QUEL SEUIL TRANSFUSIONNEL EN POSTOPÉRAIRE

En chirurgie de la fracture du col du fémur : deux études randomisées donnent des résultats différents : L'étude de Foss [17] sur 120 patients montre une augmentation significative de la mortalité dans le groupe restrictif (8-10 g.dl⁻¹) vs libéral (10 g.dl⁻¹), mais aucune différence sur la rééducation active, la fatigue à la marche et les vertiges. L'étude de Carson (FOCUS) [18] pourrait nous enlever ce doute. En effet, il n'y pas de différence entre un seuil restrictif à 8 g et un seuil libéral à 10 g.dl⁻¹ au niveau réhabilitation, morbidité et mortalité sur 2000 patients opérés d'une fracture du col du fémur. Cependant, dans cette étude, la moyenne des Hb du groupe restrictif est plutôt à 9 g.dl⁻¹ et celle du groupe libéral à 11 g.dl⁻¹. De plus, dans le groupe restrictif, le nombre de patients transfusés en urgence pour tachycardie inexpliquée, insuffisance cardiaque, dysfonction cognitive, douleur thoracique est supérieur significativement à celui du groupe libéral donc réduisant la mortalité dans groupe restrictif. Et voilà la grande différence entre la vraie vie et les études randomisées. En effet, dans la vraie vie, il est difficile d'avoir un médecin en postopératoire en permanence pour transfuser un patient tachycarde immédiatement, il est difficile de transfuser au moment de la prescription, car il faut trouver du personnel pour aller au centre de transfusion, pour faire des RAI en urgence, pour récupérer ce sang... et souvent entre le prélèvement de sang (à 8 h), la prescription (10 h 30) et la transfusion (14 ou 15 h), la complication de l'anémie chez un patient qui continue de saigner arrive. Il est important de relever que dans l'enquête mortalité de la SFAR [2] sur un total de 400 liés totalement ou partiellement à l'anesthésie, il y a autour de 100 décès liés à un délai transfusionnel trop long ou une mauvaise gestion de la transfusion entraînant des retards transfusionnels [2].

La question débattue actuellement est : « faut-il attendre les signes cliniques d'intolérance à l'anémie avant de transfuser ? » La réponse est controversée. L'étude Poise [19] nous a démontré que l'IDM survient dans les 48 premières heures postopératoires (au moment du saignement) et que la mortalité avec ou sans signe clinique d'IDM est la même.

Quelle que soit la chirurgie, il existe une grande variation sur les résultats au niveau morbidité et mortalité. Cependant, seule la connaissance et la résolution des problèmes d'organisation, de suivi des patients, en connaissant la cinétique du saignement de chaque intervention, permettront, tout en gardant les seuils recommandés, d'anticiper la transfusion. En effet, tous les registres [20, 21] nous montrent que l'IDM est la première cause de mortalité en postopératoire et que les facteurs prédictifs et indépendants sont l'insuffisance rénale et le saignement [19]. Tout saignement entraîne une anémie sévère, elle-même source d'IDM, lorsque la transfusion survient trop tard, ne respectant plus les seuils recommandés. Les recommandations de 2002 restent valables, mais il faut actuellement tendre vers une personnalisation de la prescription transfusionnelle

en s'adaptant au besoin de chaque malade, à chaque service (éloignement d'un ETS, problème de personnel pour récupérer le sang en temps et en heure...) et à la cinétique de chaque intervention.

La transfusion est aussi un facteur indépendant de mortalité, elle est associée à des complications potentielles et son recours doit être fait avec discernement. On ne doit pas se limiter à la connaissance des antécédents médicaux, mais on doit aussi mettre en perspective la cinétique prévisible du saignement et son caractère éventuellement anormal. On ne gère pas de la même façon une anémie à J1 ou à J5. La transfusion ne doit pas, en outre, retarder le diagnostic d'une complication chirurgicale nécessitant une nouvelle intervention et la non-transfusion ne doit pas entraver le pronostic vital et la réhabilitation. Il est probable que le maintien d'une hémoglobine au-dessus d'un certain seuil en postopératoire soit nécessaire à une meilleure réhabilitation et peut-être même un taux de survie plus élevé en particulier chez les sujets âgés. Reste à définir ce seuil au travers d'études sur de plus larges effectifs. Et ainsi les recommandations sur le seuil transfusionnel seront appliquées.

CONCLUSION

Le nouveau paradigme est « corriger l'anémie préopératoire, va diminuer l'anémie postopératoire et va permettre d'éviter la transfusion et de diminuer la mortalité ». En effet, la transfusion est aussi un facteur indépendant d'augmentation de la mortalité. C'est pourquoi, il faut se donner le temps de voir les patients à risque hémorragique pour corriger l'anémie et prescrire selon l'Hb de base le nombre d'injections d'EPO nécessaires associée au fer. En postopératoire les recommandations sur le seuil transfusionnel de 2002 [11] restent valables, mais il faut actuellement tendre vers une personnalisation de la prescription transfusionnelle en s'adaptant au besoin de chaque malade, à chaque service (éloignement d'un ETS, problème de personnel pour récupérer le sang en temps et en heure...) et à la cinétique de chaque intervention.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2010;106:13-22
- [2] Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105:1087-1097
- [3] Spahn DR. Anemia and patient blood management in knee and hip surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113:482-495
- [4] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein H and Woodman R. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; oct 15:2263-2268
- [5] De Andrade J, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M and Young D. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 1996;25:533-542
- [6] Lasocki S, Longrois D, Montravers P and Beaumont C. Hcpidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology* 2011;114:688-694

- [7] Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN and Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009;110:574-581
- [8] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396-1407
- [9] Price T, Goodnough L, Vogler W, et al. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low hematocrit: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. *Am J Med* 1996;101:22S-27S
- [10] Goodnough LT, Brecher M, Kanter MH and Aubuchon JP. Transfusion Medicine; blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340:525-533
- [11] Lienhart A and Benhamou D. Transfusion de Globules Rouges homologues: produits, indications, alternatives. <http://afssapsantefr/htm/5/rbp/tpfhtm> 2002.
- [12] Rosencher N. Two injections of Erythropoietin (EPO) correct moderate anemia in most patients awaiting Orthopedic Surgery. *Can J Anaesth* 2006;53(6 Suppl):S68-79. Review
- [13] Rosencher N, Bellamy L, Chabbouh T, Arnaout L and Ozier Y. Epargne transfusionnelle en chirurgie orthopedique. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008;15:294-302
- [14] De Andrade J, Frei D and Guilfoyle M. Integrated Analysis of Thrombotic/Vascular Event Occurrence in Epoetin alfa. Treated Patients Undergoing Major, Elective Orthopedic Surgery. *Orthopedics* 1999;22:111-118
- [15] Lienhart A. [Changes in transfusion practice for surgery]. *Transfus Clin Biol* 2007;14:533-537
- [16] Forgie M, Wells P, Laupacis A and Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med* 1998;158:610-616
- [17] Foss NB and Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. *Br J Anaesth* 2005;94:24-29
- [18] Carson J, Terrin MD, Noveck H, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *New Engl J Med* 2011: on line
- [19] Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*; 154:523-528
- [20] Lie SA, Engesaeter LB, Havelin LI, Furnes O and Vollset SE. Early postoperative mortality after 67,548 total hip replacements: causes of death and thromboprophylaxis in 68 hospitals in Norway from 1987 to 1999. *Acta Orthop Scand* 2002;73:392-399
- [21] Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ and Brown DL. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2002;96:1140-1146
- Weiss G and Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005;352:1011-1023