



ANÉMIE EN RÉANIMATION : PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

Sigismond Lasocki (1), Philippe Montravers (2), Carole Beaumont (3)

(1) CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, Département d'Anesthésie-Réanimation, INSERM U773 équipe 4, CRB3 ; Université Paris Diderot, site Bichat, Paris.

(2) CHU Bichat-Claude Bernard, Département d'Anesthésie-Réanimation, site Bichat, Paris.

(3) INSERM U773 équipe 4, CRB3 ; Université Paris Diderot, site Bichat, Paris.

INTRODUCTION

L'anémie est très fréquente en réanimation, comme le montrent les deux études multicentriques observationnelles menées en Europe [1] et en Amérique du nord [2]. Dès l'admission, une proportion importante de patients est anémique avec 29 % des patients présentant une hémoglobine (Hb) < 100 g/L [1]. Au cours du séjour en réanimation, cette anémie s'aggrave et conduit fréquemment à des transfusions sanguines, dans 37 à 44 % des cas dans ces études [1, 2]. La proportion de patients transfusés dépasse les 70 % lorsque le séjour se prolonge au-delà de 1 à 2 semaines.

Cependant, les pratiques transfusionnelles sont en cours de modification, en particulier depuis les travaux d'Hébert et al., montrant une non infériorité d'une politique transfusionnelle restrictive [3]. Ces travaux et d'autres ont conduit à définir de nouveaux seuils transfusionnels dans la conférence de consensus conjointe SFAR-SRLF de 2003, avec un seuil d'Hb pré-transfusionnel à 70 g/L, en dehors de «pathologies lourdes» et entre 80 et 90 g/L en cas de patient âgé ou de cardiopathie ischémique [4]. On comprend dès lors que l'anémie, qui était déjà fréquente, le soit encore plus et que les taux d'Hb à la sortie de réanimation soient encore plus bas. Ainsi, Walsh et al. étudiant une cohorte de 1028 patients venant de 10 services de réanimation écossais en 2001, observaient que 87 % des hommes et 79,6 % des femmes étaient anémiques à la sortie de réanimation [5].

Nous nous proposons ici de décrire la physiopathologie de cette anémie afin de donner les différentes pistes thérapeutiques actuelles et à venir, en dehors de la transfusion sanguine. En effet, malgré l'hétérogénéité des pathologies

des patients de réanimation, ils partagent une même physiopathologie de leur anémie, avec :

- Une part d'anémie « inflammatoire » mimant l'anémie des maladies chroniques, incluant des anomalies de la durée de vie des globules rouges, de l'érythropoïèse, de l'érythropoïétine (EPO) et du métabolisme du fer [6].
- Et une part de perte sanguine par spoliation et/ou saignement.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANÉMIE DE RÉANIMATION : «UNE ANÉMIE DES MALADIES CHRONIQUES»

L'anémie de réanimation, comme toutes les « anémies des maladies chroniques » touchent plusieurs aspects de l'érythropoïèse : depuis la production médullaire à proprement parler jusqu'à l'érythrophagocytose. Mais toutes ces étapes ont en commun d'interagir grandement avec le métabolisme du fer.

1.1. LA DURÉE DE VIE DES ÉRYTHROCYTES EST DIMINUÉE

La durée de vie normale des globules rouges est de 120 jours. Avec le temps apparaissent des signes de sénescence caractérisée par une moindre déformabilité, une modification de la composition membranaire et cytoplasmique, et des signes d'apoptose avec bourgeonnement membranaire et externalisation de la phosphatidyle sérine [7]. Toutes ces anomalies permettent l'érythrophagocytose, c'est-à-dire la captation des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et du foie et leur destruction dans des phagolysosomes.

Il est connu depuis longtemps que l'inflammation, par le biais des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1...), réduit la durée de vie des globules rouges [8]. En effet, nombre des modifications structurales de l'érythrocyte sénescant ont été retrouvées chez les globules rouges des patients de réanimation, en particulier en cas de sepsis [9]. Ceci explique probablement en partie la réduction de durée de vie des érythrocytes observée chez les patients de réanimation.

1.2. LA RÉPONSE MÉDULLAIRE EST RÉDUITE

Il n'existe pas beaucoup d'études portant sur la réponse médullaire des patients de réanimation. Cependant, le taux d'érythroblastes circulants est anormalement bas au vu du degré d'anémie chez les patients de réanimation, quel que soit leur type de pathologie (septique, traumatique ou autre) [10-12]. Cette production insuffisante d'érythrocytes est en partie attribuable à une apoptose des progéniteurs médullaires. Le sérum de patients polytraumatisés est ainsi capable d'inhiber la croissance des progéniteurs médullaires en culture jusqu'à 2 semaines après le traumatisme [13]. Claessens et al. ont montré que l'inhibition de la croissance des progéniteurs médullaires érythroïdes de patients septiques (dès les premières 24 heures) était liée à une induction d'apoptose médiée par Fas, partiellement réversible par de fortes doses d'EPO [14]. D'autres voies d'induction de l'apoptose des progéniteurs médullaires ont été décrites dans l'inflammation, impliquant le céramide notamment.

1.3. LA PRODUCTION D'ÉRYTHROPOÏÉTINE EST INAPPROPRIÉE

Parallèlement aux taux anormalement bas d'érythroblastes, il existe une inhibition de la synthèse d'EPO [6, 12] et les concentrations d'EPO sont inappropriées : la relation inverse qui existe normalement entre les concentrations d'EPO et d'Hb est très perturbée chez les patients de réanimation [10, 11, 13,

15]. Cette inhibition est médiée par les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6), qui réduisent la transcription des ARNm EPO au niveau rénal. En outre, la réponse à l'EPO est diminuée par l'induction d'apoptose médullaire (cf. ci-dessus) et par une diminution de l'expression des récepteurs à l'EPO.

Parallèlement à l'augmentation de l'érythrophagocytose, l'érythropoïèse des patients de réanimation est donc altérée du fait d'un défaut de synthèse et d'un blocage de l'effet de l'EPO. Cependant, cette érythropoïèse est également limitée par des anomalies du métabolisme du fer qui semblent être centrales dans le mécanisme des anémies des maladies chroniques [6].

1.4. LE MÉTABOLISME DU FER EST ALTÉRÉ

Il est connu depuis longtemps que l'inflammation est associée à une hypoferrémie avec anémie normo- ou modérément microcytaire et à une induction de la synthèse de ferritine, la protéine de stockage du fer tissulaire (macrophagique et hépatique) [16]. Mais c'est la découverte récente de l'hepcidine, l'hormone régulant le métabolisme du fer, qui a permis d'importants progrès dans la compréhension de ces anémies inflammatoires [6, 17]. L'hepcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés, synthétisée par le foie, sécrétée dans le sang et rapidement éliminée dans les urines. L'hepcidine se fixe à la ferroportine, protéine membranaire permettant l'exportation du fer (au niveau macrophagique et duodénal), induisant son internalisation et sa dégradation [18]. Ainsi l'hepcidine est une hormone hyposidéramiante, empêchant la sortie du fer des macrophages pour son recyclage dans l'érythropoïèse et limitant l'absorption du fer digestif au niveau des entérocytes duodénaux.

L'inflammation, et en particulier l'IL-6, est capable d'induire la synthèse d'hepcidine comme le montre la baisse rapide du fer sérique et l'augmentation de l'excrétion urinaire d'hepcidine dans les 3 heures suivant l'injection d'IL-6 chez des volontaires sains [19]. Cette augmentation de l'hepcidine circulante permet d'expliquer le profil du bilan martial habituellement observé dans les anémies des maladies chroniques avec une diminution du fer sérique et une augmentation de la ferritinémie [20]. Malheureusement, il n'existe pas encore de dosage sérique d'hepcidine qui permettrait de confirmer ces résultats chez les patients de réanimation. Il serait très intéressant de savoir pendant combien de temps cette induction d'hepcidine persiste. Dans un modèle murin mimant l'anémie de réanimation, nous avons retrouvé une induction des ARNm d'hepcidine persistant 8 jours après la réalisation d'une péritonite (par injection de Zymosan), associée à une répression de la ferroportine [21].

Ces altérations du métabolisme du fer avec d'un côté augmentation de l'érythrophagocytose et de l'autre blocage du recyclage du fer héminique par l'induction de l'hepcidine, expliquent en partie l'érythropoïèse inefficace associée aux états inflammatoires. Toutefois, d'autres caractéristiques des malades de réanimation peuvent jouer un rôle opposé sur le métabolisme du fer.

2. RÔLE DES PERTES SANGUINES DANS L'ANÉMIE DE RÉANIMATION

Bien entendu les pertes sanguines chez les patients de réanimation dépendent en premier lieu du type de pathologie : chirurgicale, médicale, traumatologique mais il existe aussi chez tous ces patients des pertes sanguines occultes (hémorragie digestive, pose de cathéter..) ou liées aux prélèvements

sanguins répétés. Ces pertes sanguines constituent des pertes en fer et jouent un rôle non négligeable dans la survenue de l'anémie.

2.1. IMPORTANCE DES PERTES SANGUINES EN RÉANIMATION

Déjà en 1986, Burnum comparait les médecins à des vampires dans un éditorial [22] accompagnant un article qui démontrait que le simple fait d'avoir mis en place un cathéter artériel augmentait significativement le nombre et le volume des prélèvements avec 41,5 mL/j [23]. Ces auteurs considéraient que les prélèvements sanguins étaient directement responsables de la transfusion de 2 culots globulaires. Deux décennies plus tard, ce sont exactement les mêmes constatations qui sont faites, les volumes quotidiens des prélèvements vont de 27 à 40 mL/j, et autour de 41 mL à l'admission en réanimation [1, 10, 11]. Pour d'autres auteurs, les volumes quotidiens sont encore plus importants, 62 ± 29 mL/j, la purge de l'artère représentant plus de 25 % de cette spoliation sanguine [24].

Associées à ces pertes sanguines liées aux prélèvements, il existe de multiples causes de saignement (drains divers, pose de cathéters, circuit d'épuration extra-rénal etc...). Van Iperen et al. ont quantifié ces saignements sur 3 semaines, et ont retrouvé des volumes cumulés de 826 à 1548 mL [10]. En plus de ces saignements «quantifiables», existent des saignements occultes, digestifs ou autres. Une estimation réalisée à partir de la variation des taux d'hémoglobine, retrouvait l'équivalent de 128 mL/j de perte sanguine [11]. Ceci correspond à une perte en fer élément de 64 mg/j. Ainsi, environ 10 % des patients hospitalisés en réanimation et développant une anémie auraient une carence martiale, la carence en B12 et folate étant exceptionnelle [11, 25].

2.2. IMPACT DE CES PERTES SANGUINES SUR LE MÉTABOLISME DU FER.

Nous avons vu que l'hepcidine est au cœur de la régulation du métabolisme du fer. Physiologiquement, la synthèse d'hepcidine est réprimée par toutes les conditions conduisant à une stimulation de l'érythropoïèse, y compris la spoliation sanguine [26] et le traitement par EPO [27, 28]. Ceci aurait pour finalité de rendre le fer disponible pour l'érythropoïèse. Dans notre modèle murin, nous avons observé une répression de l'hepcidine par les spoliations sanguines répétées et par des injections d'EPO même en présence d'une inflammation chronique [21]. En outre, le fer semblait mobilisable dans ce modèle. Cependant, il n'existe pas actuellement de données chez les patients de réanimation.

Ces pertes sanguines, et donc ces pertes en fer, viennent compliquer le tableau de l'anémie de réanimation, en associant des pertes en fer «vraies» à un déficit de mobilisation des réserves du fait de l'inflammation.

2.3. LA CARENCE MARTIALE FONCTIONNELLE

La carence en fer fonctionnelle est un concept récent, qui nécessite de nouveaux outils biologiques pour être mis en évidence. Cette carence s'observe lorsqu'il y a un déséquilibre entre les besoins en fer de l'érythropoïèse médullaire et les apports plasmatiques conduisant à une hémoglobinisation incorrecte des globules rouges. Chez les malades de réanimation, une déplétion des réserves en fer secondaires à des pertes sanguines et à une rétention intramacrophagique ferrique contribuent à la carence fonctionnelle en fer. Cependant, celle-ci n'a

été que peu évaluée jusqu'à maintenant. Les marqueurs biologiques proposés récemment sont le pourcentage de globules rouges hypochromes [29, 30], la concentration en hémoglobine des réticulocytes, le dosage du récepteur soluble de la transferrine [6, 10, 31] et le rapport Zinc-protoporphyrine érythrocytaire/hème [32]. Seuls les deux premiers ont été utilisés en réanimation [10, 29]. Toutefois ce concept est mieux étudié dans les autres anémies des maladies chroniques, en particulier l'anémie des cancers, et semble intéressant : une carence martiale fonctionnelle pourrait indiquer un traitement martial [6, 30, 33]. Actuellement, c'est le ratio entre le taux de récepteur soluble de la transferrine (reflet de la demande en fer pour l'érythropoïèse) et le log de la ferritine (reflet des stocks de fer) qui est le meilleur indicateur de carence fonctionnelle : un ratio > 2 (chiffre à moduler en fonction de la trousse de dosage utilisée) étant très en faveur d'une carence [6, 30].

Même si la régulation du métabolisme du fer est mieux comprise depuis la découverte de l'hepcidine, de nouvelles études s'imposent pour explorer mieux ces concepts chez les patients de réanimation, où ce métabolisme est très perturbé [34]. Nous allons maintenant voir les différentes possibilités thérapeutiques qui peuvent être envisagées, en dehors de la transfusion de concentrés érythrocytaires qui fait l'objet d'une conférence de consensus récente [4].

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ANÉMIE DE RÉANIMATION

Compte tenu de la physiopathologie décrite ci-dessus, plusieurs axes de prise en charge existent : le traitement par EPO, le traitement martial et enfin la limitation de la spliation sanguine.

3.1. INTÉRÊT DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE EN RÉANIMATION ?

Cela fait dix ans que la première étude randomisée contrôlée évaluant l'intérêt de l'EPO chez des patients de réanimation (en dehors de patients brûlés) a été publiée [35]. Entre cette première publication et la plus récente [36], huit études incluant 3200 patients au total ont été réalisées [10, 35-40]. Le tableau résume les principales caractéristiques de ces études, dont 3 émanent de la même équipe. Jusqu'à présent, le critère de jugement principal était soit le taux de réticulocytes (et non d'Hb), soit le nombre de culots globulaires ou de patients transfusés. Une méta-analyse récente confirme « l'efficacité » de l'érythropoïétine concernant la réduction du nombre de patients transfusés (OR 0,73 [0,64-0,84] (IC 95 %) avec une réduction du nombre de culots globulaires transfusés par patient de 0,41 [0,1-0,74] culot [41]). Toutefois, cet effet semble cliniquement peu important, d'autant que les politiques transfusionnelles n'étaient pas contrôlées dans les plus grandes études [36, 38] ; la plus récente [36] ne montrant même aucun effet sur les transfusions. De fait, c'est dans la première semaine d'hospitalisation que la grande majorité des patients est transfusée [1, 2] alors que la réponse à l'EPO commence vers le 8-14^{ème} jour.

Malgré tout, il persiste un rationnel à l'utilisation de l'EPO dans la correction de l'anémie. Il convient de mieux définir la population à traiter (dans ces études, le traitement commence souvent à J2, conduisant à traiter nombre de patients qui vont soit décéder, soit sortir de réanimation rapidement) et surtout l'objectif. Il est certain que le meilleur moyen de réduire le nombre de transfusions est d'instaurer une politique transfusionnelle stricte [3]. Mais l'anémie continue à

se développer chez les patients au sortir de la réanimation [5], ce qui pourrait avoir un impact sur la récupération et la qualité de vie des patients. Ainsi, c'est peut-être sur le devenir des patients après la réanimation que l'EPO pourrait avoir un intérêt.

3.2. INTÉRÊT DU TRAITEMENT MARTIAL ?

Nous l'avons vu, les altérations du métabolisme du fer jouent un rôle central dans l'anémie de réanimation. Les quelques descriptions du bilan martial en réanimation retrouvent toutes un profil inflammatoire [10, 11]. A l'admission en réanimation, 10 % des patients présentent une carence martiale selon les critères «habituels» [25]. Cependant, le concept de carence martiale fonctionnelle est récent et n'a pas été très étudié en réanimation. Dans une étude observationnelle en réanimation chirurgicale, nous avons trouvé une incidence de 10 % de carence martiale (vraie ou fonctionnelle) chez les patients de réanimation anémiques, au décours de leur hospitalisation [42]. Nous disposons de peu d'informations sur l'efficacité et la tolérance du traitement martial. Il semble que le traitement per os soit mal absorbé et génère beaucoup d'effets secondaires digestifs. C'est donc le fer injectable qui semble plus approprié en réanimation. Une méta-analyse récente montre que seul le fer non lié au dextran est efficace [43]. Le fer IV disponible en France (Venofer®, Therabel Lucien Pharma) est un complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose et fait donc partie de ces fers «non-dextran». Il est intéressant de noter qu'aucune étude évaluée dans cette méta-analyse n'a mis en évidence d'augmentation de l'inflammation, du stress oxydant ou du risque d'infection des patients traités par le fer IV [43]. Il existe des situations inflammatoires où le fer IV a été montré comme efficace en association ou non à de l'EPO : dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales [44] ou dans l'anémie des cancers [33]. En réanimation, une étude a évalué l'intérêt de faibles doses de fer IV (20 mg/j pendant 14 jours) et n'a retrouvé qu'une augmentation non significative du taux d'hémoglobine à J21 [10]. Une seconde étude a montré une réponse à l'EPO plus importante en termes d'augmentation du taux d'Hb que dans les autres études publiées, en utilisant une dose de 300 mg/semaine pendant 3 semaines [39]. Si le traitement par le fer IV semble intéressant, en particulier en association avec l'EPO, il n'existe pas suffisamment d'éléments pour le recommander actuellement. Mais l'intérêt du traitement martial dans cette situation reste à évaluer.

3.3. DIMINUTION DES PERTES SANGUINES

Finalement, nous avons vu que le traitement pharmacologique de l'anémie de réanimation est plutôt décevant. Le rôle des spoliations sanguines est connu depuis longtemps, et déjà en 1986 Smoller et al proposaient de réduire les prélèvements sanguins [23]. Les différentes stratégies proposées pour réduire ces volumes de prélèvements sont : l'utilisation de tubes pédiatriques et la restitution du volume de la purge [45, 46]. Ces pratiques permettent de réduire le volume quotidien des prélèvements de 33 à 80 %. Ainsi il est possible de réduire les besoins transfusionnels [46] et d'obtenir des concentrations d'hémoglobine plus élevées en sortie de réanimation [45]. Cependant, ces pratiques, bien que simples, économiques et efficaces, ne sont absolument pas répandues. Une enquête de pratique australienne montre qu'aucun des services interrogés n'utilise de tube pédiatrique et seuls 16 % restituent la purge [45]. Pourtant, environ 20 % des besoins transfusionnels sont directement attribuables à la spoliation sanguine par les prélèvements [11, 23, 46].

CONCLUSION

L'anémie en réanimation est une pathologie fréquente dont la fréquence et l'intensité vont aller en grandissant compte-tenu des politiques transfusionnelles plus restrictives. Le métabolisme du fer joue un rôle central dans cette pathologie, et une meilleure connaissance de sa régulation ainsi que le développement de nouveaux marqueurs biologiques pourraient permettre de préciser les indications et les modalités des traitements pharmacologiques (Fer et EPO). En attendant de nouvelles données, des mesures simples et économiques visant à réduire les spoliations sanguines peuvent être appliquées.

Tableau I

Comparaison des études randomisées contrôlées
évaluant l'intérêt de l'EPO en réanimation

Toutes ces études ont été réalisées dans des réanimations mixtes, médico-chirurgicales. Seules les études de Corwin et Georgopoulos sont multicentriques [36-38, 39].

Etudes	n	Posologies d'EPO	Durée (jours) :		Protocole transfusionnel	Effet observé du traitement		
			traitement	suivi		↗ Réticulocytes	↘ Transfusion	↗ Taux d'Hb
Gabriel [35]	21	600 UI/kg IV x 3 / semaine	21	21	Oui	Oui	Non	Non
Corwin [37]	160	300 UI/kg sc / jour pendant 5 jours puis tant que Hte < 38%	14 à 42 selon Hte	42	Non		Oui	Oui
Van Iperen [10]	36	300 UI / kg sc / 2 jours	10 (5 injections)	21	Oui	Oui	Non	Non
Corwin [38]	1302	40 000 UI sc / sem	21	28	Non		Oui	Oui
Georgopoulos [39]	148	40 000 UI sc / sem ou 40 000 UI sc x 3 / sem	21	28	Oui		Oui	Oui
Vincent [40]	73	40 000 UI sc / sem	28	28	Non	Oui	Non	Non
Corwin [36]	1460	40 000 UI sc / sem	21	140	Non	Oui	Non	Oui (J28)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002;288:1499-1507

[2] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004;32:39-52

[3] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. 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 1999;340:409-417

[4] XXXIIIème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). http://www.sfar.org/s/articlephp3?id_article=2502003

[5] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. Intensive Care Med 2006;32:100-109

- [6] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023
- [7] Beaumont C, Canonne-Hergaux F. [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfus Clin Biol* 2005;12:123-130
- [8] Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637-1643
- [9] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003;510:109-114
- [10] van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:2773-2778
- [11] von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27:2630-2639
- [12] Robinson Y, Hostmann A, Matenov A, et al. Erythropoiesis in multiple injured patients. *J Trauma* 2006;61:1285-1291
- [13] Wu JC, Livingston DH, Hauser CJ, et al. Trauma inhibits erythroid burst-forming unit and granulocyte-monocyte colony-forming unit growth through the production of TGF- β 1 by bone marrow stroma. *Ann Surg* 2001;234:224-232
- [14] Claessens YE, Fontenay M, Pene F, et al. Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:51-57
- [15] Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:159-162
- [16] Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-3516
- [17] Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-788
- [18] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-2093
- [19] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-1276
- [20] Darveau M, Denault AY, Blais N, et al. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 2004;8:356-362
- [21] Lasocki S, Millot S, Andrieu V, et al. Study of iron metabolism regulation in a mouse model of intensive care anemia. *Intensive Care Med* 2007;33:S149 (abstract)
- [22] Burnum JF. Medical vampires. *N Engl J Med* 1986;314:1250-1251
- [23] Smoller BR, Kruskal MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986;314:1233-1235
- [24] Alazia M, Colavolpe JC, Botti G, et al. [Blood loss from diagnostic laboratory tests performed in intensive care units. Preliminary study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:1004-1007
- [25] Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16:36-41
- [26] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110(7):1037-1044.
- [27] Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730-3735
- [28] Vokurka M, Krijt J, Sulc K, et al. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;55:667-674
- [29] Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998;352:1903
- [30] Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, et al. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006;23:23-36
- [31] Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-1578
- [32] Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-a-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem* 2004;37:165-174

- [33] Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007;369:1502-1504
- [34] Piagnerelli M, Vincent JL. Role of iron in anaemic critically ill patients: it's time to investigate! *Crit Care* 2004;8:306-307
- [35] Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al. High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1998;44:361-367
- [36] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965-976
- [37] Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-2350
- [38] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2827-2835
- [39] Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care* 2005;9:R508-515
- [40] Vincent JL, Spapen HD, Creteur J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1661-1667
- [41] Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, et al. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:725-734
- [42] Lasocki S, Boutron I, Driss F, et al. Etude FAIRE, étude observationnelle du métabolisme du Fer dans l'Anémie algue de REanimation *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:S84-S85 (abstract)
- [43] Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007;47:1905-1918
- [44] Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-787
- [45] Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care—a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:434-437
- [46] Foulke GE, Harlow DJ. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1989;17(11):1143-1145.