



**TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES :
PRODUITS, INDICATIONS, ALTERNATIVES**

ARGUMENTAIRE

**TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN SITUATION D'URGENCE HÉMORRAGIQUE,
D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION**

SOMMAIRE

2. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN SITUATION D'URGENCE HEMORRAGIQUE, D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION	1
2.1. DEFINITION DU CONTENU ET DU TRANSPORT ARTERIEL EN OXYGENE ADAPTES AUX BESOINS EN CAS D'ANEMIE AIGUË.....	1
2.1.1. Transport de l'oxygène aux tissus.....	1
2.1.2. Relation transport/consommation d'oxygène au cours de l'anémie aiguë.....	1
2.2. SIGNES CLINIQUES JUSTIFIANT LA TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN CAS D'ANEMIE AIGUË.....	6
2.2.1. Signes de mauvaise tolérance chez l'adulte.....	6
2.2.2. Signes de mauvaise tolérance chez l'enfant.....	8
2.3. VITESSE DE CORRECTION PAR TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES D'UNE ANEMIE AIGUË.....	9
2.4. LIMITES ACCEPTABLES DE L'HEMODILUTION EN CHIRURGIE.....	10
2.4.1. Limites acceptables de l'hémodilution chez l'adulte jeune sans co-morbidité.....	11
2.4.2. Limites acceptables de l'hémodilution chez les sujets pathologiques.....	16
2.4.3. Limites acceptables de l'hémodilution en fonction de l'âge.....	19
2.4.4. Situations évolutives.....	20
2.4.5. Limites de l'hémodilution en fonction des différentes phases de la période périopératoire.....	21
2.5. METHODES D'EPARGNE DE LA TRANSFUSION HOMOLOGUE.....	21
2.5.1. Transfusion autologue de globules rouges.....	22
2.5.1.1. <i>Transfusion autologue programmée (TAP)</i>	22
2.5.1.2. <i>Transfusion autologue peropératoire</i>	28
2.5.1.3. <i>Autotransfusion postopératoire</i>	36
2.5.1.4. <i>Seuil de transfusion autologue</i>	41
2.5.2. Utilisation périopératoire de l'érythropoïétine.....	42
2.5.3. Traitement martial postopératoire.....	46
2.5.4. Traitement martial, érythropoïétine et post-partum.....	47
2.5.4.1. <i>Traitement préventif de l'anémie du post-partum</i>	47
2.5.4.2. <i>Traitement curatif de l'anémie du post-partum</i>	48
2.5.5. Les transporteurs d'oxygène.....	54
2.6. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN URGENCE.....	54
2.6.1. Définitions.....	54
2.6.2. Organisation générale.....	55
BIBLIOGRAPHIE	59

2. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN SITUATION D'URGENCE HEMORRAGIQUE, D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION

2.1. DEFINITION DU CONTENU ET DU TRANSPORT ARTERIEL EN OXYGENE ADAPTES AUX BESOINS EN CAS D'ANEMIE AIGUE

La valeur importante pour l'organisme n'est pas le nombre de globules rouges, mais la quantité d'oxygène (O₂) que ces globules rouges transportent. L'O₂ étant principalement transporté par l'Hb, l'anémie est définie par la diminution de [Hb]. La seule justification sous-tendant la nécessité de transfusion de globules rouges repose sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'oxygène aux tissus [326].

2.1.1. Transport de l'oxygène aux tissus

[Hb] permet une évaluation très immédiate de la capacité de fixation de l'O₂ dans le sang artériel. Quand elle est totalement saturée d'O₂, une molécule d'Hb fixe quatre molécules d'O₂ : 1 g d'Hb peut transporter 1,39 mL d'O₂ [327]. La concentration en O₂ dissous (O₂ non fixé sur l'Hb) est très faible à la pression atmosphérique et dépend linéairement de la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂) selon la relation $a \times \text{PaO}_2$, avec a coefficient de solubilité de l'O₂ dans le plasma ($a = 0,003 \text{ mL O}_2/\text{mmHg} \cdot 10\text{mL}$). L'O₂ dissous ($0,003 \times \text{PaO}_2$) ne représente que 1,4% de l'O₂ combiné à l'Hb ($1,39 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2$). La concentration du sang artériel en O₂ (CaO₂), calculée selon l'équation ($1,39 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2$) + ($0,003 \times \text{PaO}_2$), peut donc être approchée par la relation $1,39 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2$, où SaO₂ est la saturation en O₂ du sang artériel. Le transport artériel systémique de l'O₂ ($\dot{\text{T}}\text{aO}_2$) est égal au produit du débit cardiaque ($\dot{\text{Q}}$) par CaO₂ : $\dot{\text{T}}\text{aO}_2 = \dot{\text{Q}} \times \text{CaO}_2$.

La courbe de dissociation de l'O₂ à partir de l'Hb a une forme sigmoïde. La pression partielle d'O₂ nécessaire pour obtenir une saturation en O₂ égale à 50% s'appelle P50. Chez l'adulte, à pH 7,40, la P50 est de 26 mmHg. La valeur de la P50 peut être modifiée par quatre facteurs : la concentration en ions H⁺, la pression partielle en gaz carbonique, la température et la concentration de 2,3-DPG intra-érythrocytaire. Une augmentation de la P50 s'observe lors de l'acidose, de l'hyperthermie et de l'augmentation de la concentration de 2,3-DPG. Elle s'accompagne d'un déplacement de la courbe de dissociation de l'O₂ vers la droite et correspond à une diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O₂ [327]. Cette diminution de l'affinité conduit théoriquement à une meilleure délivrance de l'O₂ aux tissus [328]. Une diminution de la P50 (alcalose, hypothermie, diminution du 2,3-DPG) s'accompagne d'une augmentation de l'affinité et d'une amélioration théorique de l'oxygénation du sang au niveau des capillaires pulmonaires [329]. En d'autres termes, au cours de l'exercice intense ou du choc, l'alcalose ventilatoire favorise l'oxygénation du sang au niveau pulmonaire et l'acidose tissulaire favorise la délivrance de l'O₂ aux tissus.

Chez l'enfant [330], l'affinité de l'Hb pour l'O₂ se modifie considérablement pendant la première année de vie. A pH 7,40, la P50 est de 19 mmHg à la naissance, de 26 mmHg à 3-4 mois et de 30 mmHg vers 8-11 mois. Après l'âge de 1 an, la P50 diminue et reste supérieure à celle de l'adulte : elle est de 29 mmHg entre 5 et 8 ans, 28 mmHg entre 9 et 12 ans, contre 26 mmHg chez l'adulte. Les modifications de la P50 sont dues principalement à la disparition avec l'âge de l'Hb fœtale (HbF) et aux modifications du contenu érythrocytaire en 2,3-DPG. Selon le terme, la proportion d'HbF à la naissance varie de 60 à 100% de l'Hb totale. Elle est en moyenne de 77% chez le nouveau-né à terme. Cette proportion diminue rapidement ensuite : elle est de 23,2% à l'âge de 3-4 mois, de 4,7% à 6 mois et de 1,6% à 8 mois. La concentration érythrocytaire en 2,3-DPG diminue régulièrement avec l'augmentation de l'âge, pour atteindre les valeurs adultes à la puberté. La diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O₂ chez l'enfant (P50 de 8-11 mois à 9-12 ans plus élevée que chez l'adulte) permet une concentration moindre en Hb pour assurer un $\dot{\text{T}}\text{aO}_2$ identique. En terme de transport d'O₂, une [Hb] de 7 g.dL⁻¹ chez l'adulte est équivalent à 5,7 g.dL⁻¹ chez le nourrisson de 3 à 4 mois et à 10,3 g.dL⁻¹ chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 2 mois.

2.1.2. Relation transport/consommation d'oxygène au cours de l'anémie aiguë

Au cours de l'anémie aiguë, $\dot{\text{T}}\text{aO}_2$ ($\dot{\text{T}}\text{aO}_2 \approx \dot{\text{Q}} \times \text{SaO}_2 \times [\text{Hb}] \times 1,39$) peut diminuer en raison de la diminution de [Hb], et en raison de la diminution possible du débit cardiaque, soit par perte volémique non compensée, soit par souffrance myocardique hypoxique et diminution de l'éjection ventriculaire. Enfin, dans cette situation d'anémie, $\dot{\text{T}}\text{aO}_2$ peut également diminuer en raison d'une baisse de SaO₂ par altération de la fonction ventilatoire et des échanges gazeux.

Lorsque $\dot{T}aO_2$ diminue, il existe des mécanismes compensateurs qui permettent initialement de satisfaire les besoins tissulaires en O_2 .

Il n'est pas possible de caractériser les besoins (ou la demande) en O_2 des tissus. Ce qui est théoriquement possible c'est de montrer (*Figure 1*) que la consommation en O_2 de l'organisme ($\dot{V}O_2$) est dépendante ou indépendante du transport artériel systémique en O_2 ($\dot{T}aO_2$).

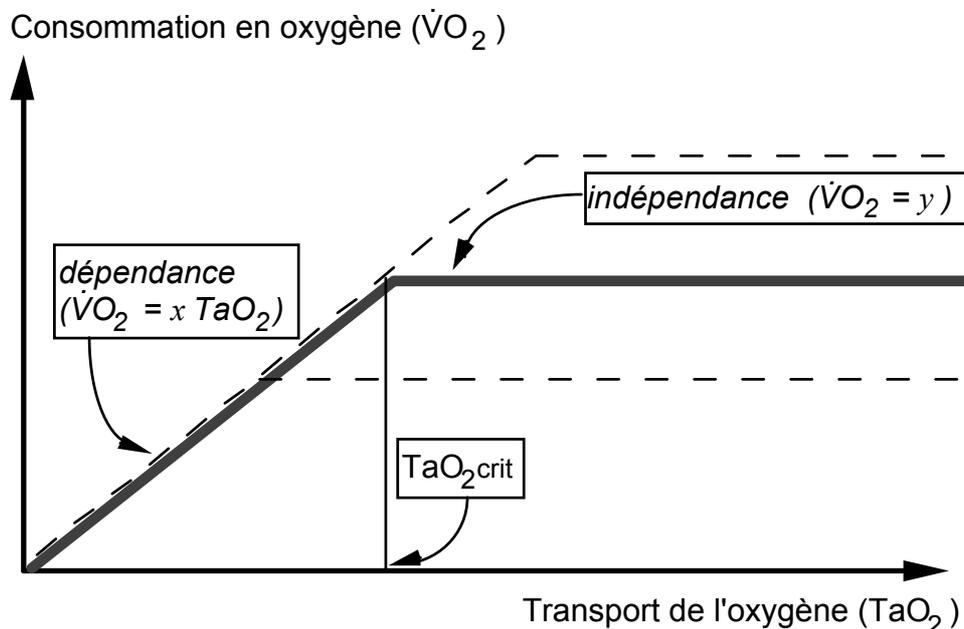


Figure 1 : Relation théorique entre transport et consommation de l' O_2 .

Lorsque $\dot{V}O_2$ est indépendante de $\dot{T}aO_2$ selon une relation du type $\dot{V}O_2 = y$, les besoins en O_2 de l'organisme sont satisfaits. Lors de la baisse de $\dot{T}aO_2$, l'organisme répond par une augmentation de l'extraction périphérique de l' O_2 ($ERO_2 = \dot{V}O_2 / \dot{T}aO_2$). Lorsque $\dot{V}O_2$ devient dépendante de $\dot{T}aO_2$ selon une relation $\dot{V}O_2 = x \dot{T}aO_2$, le métabolisme aérobie diminue progressivement (x correspondant à l'extraction ERO_2). La valeur de $\dot{T}aO_2$ à partir de laquelle $\dot{V}O_2$ devient linéairement dépendante de $\dot{T}aO_2$ est appelée $\dot{T}aO_2$ critique ou « $\dot{T}aO_2$ crit ». A partir de ce point de $\dot{T}aO_2$ crit peut être établie une valeur ERO_2 critique : $ERO_{2crit} = \dot{V}O_2 / \dot{T}aO_2$ crit.

Le transport artériel en O_2 adapté aux besoins en cas d'anémie aiguë est celui qui permet d'obtenir $\dot{T}aO_2 > \dot{T}aO_2$ crit. Cependant, $\dot{T}aO_2$ crit dépend de deux grandeurs : CaO_2 et \dot{Q} . Pour une valeur donnée de $\dot{T}aO_2$ crit, il existe donc des valeurs critiques de CaO_2 (CaO_{2crit}) en fonction inverse des valeurs de \dot{Q} , et des valeurs critiques de \dot{Q} (\dot{Q} crit) en fonction inverse des valeurs de CaO_2 . La nécessité d'un apport en globules rouges pour un sujet donné repose sur la détermination d'un CaO_{2crit} , et donc d'une [Hb] critique. Comme CaO_{2crit} est inversement proportionnel à \dot{Q} crit, la possibilité de réponse de l'organisme par une augmentation de débit cardiaque est tout aussi déterminante que [Hb] dans la décision de transfusion.

Enfin, $\dot{T}aO_2$ crit est dépendant du niveau des besoins en O_2 de l'organisme. La *Figure 1* indique : en traits pleins la relation $\dot{V}O_2 / \dot{T}aO_2$ pour un niveau donné de $\dot{V}O_2$ avec la $\dot{T}aO_2$ crit correspondante, et en pointillés d'autres relations $\dot{V}O_2 / \dot{T}aO_2$ pour un niveau de $\dot{V}O_2$ soit supérieur, soit inférieur. Lorsque la $\dot{V}O_2$ est diminuée (repos, sédation, hypothermie), le niveau de $\dot{T}aO_2$ crit est également abaissé ; inversement, l'augmentation de $\dot{V}O_2$ (agitation, fièvre, polypnée) entraîne une élévation de $\dot{T}aO_2$ crit.

La consommation d' O_2 par les tissus ($\dot{V}O_2$) peut être exprimée par le principe de Fick : $\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$, où $C\bar{v}O_2$ est le contenu en O_2 du sang veineux mêlé. Si la quantité d' O_2 dissous est considérée comme négligeable,

$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times (SaO_2 - S\bar{v}O_2) \times [Hb] \times 1,39$. Pour faire apparaître le rôle de la saturation en O_2 du sang veineux mêlé ($S\bar{v}O_2$), cette équation peut s'écrire : $S\bar{v}O_2 = SaO_2 - \dot{V}O_2 / (\dot{Q} \times [Hb] \times 1,39)$.

La $S\bar{v}O_2$ est donc une grandeur qui intègre les différents paramètres influençant l'oxygénation tissulaire. Sa baisse peut résulter de quatre mécanismes : hypoxémie (baisse de SaO_2), augmentation de la $\dot{V}O_2$, baisse du débit cardiaque, baisse de $[Hb]$. A la valeur critique de $\dot{T}aO_2$, $S\bar{v}O_2$ est de l'ordre de 40% et ERO_2 de l'ordre de 60% si $SaO_2 \approx 100\%$. Cette valeur de $S\bar{v}O_2$ a été retrouvée chez l'homme [331] et recoupe des valeurs établies chez l'animal (Tableau VI). Il est important de remarquer que, pour une même diminution de $[Hb]$, la baisse de $S\bar{v}O_2$ sera plus marquée si \dot{Q} n'augmente pas [332]. Ce paramètre est donc celui qui intègre l'adéquation de l'augmentation du débit cardiaque à la baisse de $[Hb]$. Une $S\bar{v}O_2$ inférieure ou égale à 40% doit faire suspecter une inadéquation entre les besoins tissulaires globaux en O_2 et les apports circulatoires en O_2 . Cependant, une $S\bar{v}O_2$ supérieure à 40% ne permet pas d'exclure une inadéquation, notamment régionale.

Dans une situation physiologique de repos, $\dot{T}aO_2$ est 2 à 3 fois supérieur à $\dot{T}aO_2$ crit. Chez le chien anesthésié [333], $\dot{T}aO_2$ est de l'ordre de $25 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pour une $\dot{V}O_2$ de l'ordre de $6 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (soit un index d'extraction périphérique de l'oxygène ($ERO_2 = \dot{V}O_2 / \dot{T}aO_2$) de $6/25 = 0,24$). Dans ces conditions, lorsque $\dot{T}aO_2$ est diminué progressivement, $\dot{T}aO_2$ crit est de l'ordre de $10 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [333]. Des chiffres comparables sont retrouvés pour différentes espèces (Tableau VI) dans plusieurs travaux de la littérature (pour une revue voir Chapler [334]). Il existe donc une importante marge de sécurité permettant à $\dot{T}aO_2$ de diminuer avant que ERO_{2crit} ne soit atteint (soit $ERO_{2crit} = 6/10 = 0,60$). Il est important de souligner que la valeur de $\dot{T}aO_2$ crit est indépendante du mode de diminution de $\dot{T}aO_2$: un niveau identique de $\dot{T}aO_2$ crit a été retrouvé [333] au cours de l'hypoxie hypoxémique (diminution de SaO_2) et au cours de l'hypoxie anémique (diminution de $[Hb]$). Il faut également remarquer que $\dot{T}aO_2$ crit est plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte [335, 336]. Ceci peut être mis sur le compte d'une diminution des capacités d'extraction de l' O_2 , en rapport avec la $P50$ abaissée, reflet de l'augmentation de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 .

Tableau VI : Valeurs de transport critique de l' O_2 ($\dot{T}aO_2$ crit) selon les espèces, avec leur correspondance en termes de concentration en hémoglobine ($[Hb]$) ou d'hématocrite ($[Ht]$) et de saturation en O_2 du sang veineux mêlé ($S\bar{v}O_2$).

Espèce*	Auteur	Type d'hypoxie	$\dot{T}aO_2$ crit ($\text{mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	$[Hb]_{crit}$ ($\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$)	$[Ht]_{crit}$ (%)	$S\bar{v}O_2$ (%)
Chien	Cain, 1977 [333]	Hypoxémie ou hémodilution	9,8	-	10	-
Chien	Nelson, 1987 [337]	Hémorragie	5,4	-	-	-
Porc	Trouwborst, 1990 [338] Van Woerkens, 1992 [339]	Hémodilution	7,8	4		44
Porc	Räsänen, 1992 [340]	Hémodilution	12,8	3,9		38
Agneau nouveau-né	Hershenson, 1987 [336]	Hypoxémie	14,3		-	37
Homme	Van Woerkens, 1992 [341]	Hémodilution	4,9	4	8	-
Homme	Ronco, 1993 [331]	Mixte	4		-	40

*Tous ces résultats ont été obtenus sous anesthésie

Chez l'homme, au repos, les besoins en O_2 sont de l'ordre de $3,5$ à $4 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [342]. Sauf chez le nouveau-né où la $\dot{V}O_2$ est maximale vers la fin du premier mois, de l'ordre de $8 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [330], des valeurs proches sont retrouvées chez l'enfant. Dans ces conditions, $ERO_2 = 0,25$ et $\dot{T}aO_2$ est de l'ordre de 14 à $16 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Les valeurs de $\dot{T}aO_2$ crit sont difficiles à aborder, mais il existe quelques données permettant de penser que ces valeurs ne sont pas fondamentalement différentes de ce qui a été observé chez l'animal, et en tout cas pas supérieures.

Chez un témoin de Jehovah anesthésié et hémodilué, $\dot{V}O_2$ crit a été trouvé à $4,9 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pour une $\dot{V}O_2$ de $2,6 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [341]. Chez des patients à la phase terminale de leur séjour en soins intensifs, la valeur moyenne de $\dot{V}O_2$ crit était de $4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pour une $\dot{V}O_2$ de $3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, soit $ERO_2\text{crit} = 3/4 = 0,75$ [336]. La valeur de base de $\dot{V}O_2$ chez ces patients était de l'ordre de $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, soit $ERO_2 = 3/10 = 0,30$. L'augmentation de ERO_2 permettant d'atteindre une $ERO_2\text{crit}$ de $0,75$ indiquait des capacités d'extraction périphérique en O_2 préservées chez ces patients.

Deux études réalisées récemment [343, 344] ont démontré qu'une réduction rapide et isovolémique de [Hb] jusqu'à $5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ avec une diminution du $\dot{V}O_2$ jusqu'à $6,1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ne permettait pas de diminuer la $\dot{V}O_2$ (variant de $3,1$ à $3,4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) chez le volontaire sain et conscient, et ne s'accompagnait d'aucune symptomatologie générale, suggérant un $\dot{V}O_2$ crit inférieur à cette valeur de $6,1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ et confirmant donc les résultats précédents. Une étude ultérieure [345] a tenté de préciser si cette valeur de $5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ s'accompagnait d'une souffrance myocardique détectée électriquement par les modifications du segment ST sur l'électrocardiogramme. Trois des 55 volontaires étudiés ont présenté une souffrance électrique à type de sous-décalage du segment ST ; celle-ci était asymptomatique et présente chez les sujets ayant le plus augmenté leur fréquence cardiaque.

Par ailleurs, Toy *et al.* [346] ont étudié si une diminution normovolémique aiguë de l'[Hb] à $5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ était associée à une fatigue, une tachycardie, une hypotension chez des volontaires sains, jeunes et en bonne santé et si la transfusion permettait de corriger les modifications éventuelles. Au cours de l'hémodilution aiguë normovolémique, le niveau d'énergie décroît progressivement à partir d'une [Hb] de $7 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ et continue à diminuer significativement jusqu'à une [Hb] de $5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$.

Les adaptations physiologiques à l'anémie incluent l'augmentation du débit cardiaque (\dot{Q}) et l'augmentation de l'extraction périphérique de l' O_2 (ERO_2). L'augmentation de \dot{Q} est principalement le fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. Cette augmentation est liée à une augmentation du retour veineux (par augmentation du tonus veineux), à une augmentation de la contraction ventriculaire (stimulation neuro-adrénergique) et/ou à une diminution de la postcharge ventriculaire gauche (diminution de la viscosité sanguine) [334]. Chez les patients dont la fonction ventriculaire est atteinte, l'augmentation du débit cardiaque est surtout le fait d'une augmentation de la fréquence cardiaque. Face à la baisse de [Hb], l'adaptation déterminante du débit cardiaque fait donc du rétablissement d'une volémie élevée une condition indispensable de la tolérance à l'anémie aiguë et du cœur l'organe principal de cette tolérance.

Le débit cardiaque peut tripler voire quadrupler au cours de l'exercice musculaire chez le volontaire sain âgé de 20 à 30 ans. L'extraction de l' O_2 (ERO_2) augmente de 25 à plus de 80% et le débit cardiaque passe de 5 à $20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. L'ensemble permet à la $\dot{V}O_2$ de passer de $300 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à plus de $4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (soit environ de 4 à $50 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Il existe un couplage net, étroit et linéaire entre adaptation métabolique et circulatoire : pour une augmentation de $\dot{V}O_2$ de $1 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ d' O_2 , le débit cardiaque augmente d'environ $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ [347, 348]. Au cours de l'hémodilution aiguë, une réduction de l'Ht à 29 puis 21% s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque respectivement de 123 et 136% chez des sujets anesthésiés, exempts de pathologie cardiaque et âgés de 29 à 56 ans [349]. L'augmentation du débit cardiaque en réponse à l'anémie aiguë permet de tolérer une [Hb] très basse. Chez l'animal anesthésié [333, 339, 340], la valeur critique d'hémoglobininémie ([Hb]crit) est comprise entre 4 et $5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ (soit un Ht entre 10 et 15%). Quelques cas cliniques rapportés chez des témoins de Jehovah anesthésiés vont dans le même sens : une étude de la relation $\dot{V}O_2/\dot{V}O_2$ a ainsi fourni une valeur de [Hb]crit de $4 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ (soit un Ht de 12%) ; le débit cardiaque était d'environ $6 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ [341]. Dans un autre cas, une [Hb] à $1,4 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a été compatible avec une survie : la patiente était anesthésiée, curarisée, ventilée en oxygène pur, et son débit cardiaque maintenu à $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ avec l'aide de catécholamines [350]. Chez le chien anesthésié ayant un cœur sain, la fonction cardiaque reste normale (pression artérielle moyenne et pression de l'oreillette gauche conservées) jusqu'à 9% d'Ht au cours d'une hémodilution [351]. En revanche, en présence d'une sténose de la coronaire gauche, la valeur critique d'Ht permettant une fonction cardiaque normale est de 17%, donc pratiquement doublée [351]. La décision de transfusion est donc conditionnée par la possibilité de l'organisme d'augmenter le débit cardiaque.

L'autre voie d'adaptation à la baisse de $\dot{V}O_2$ est l'augmentation de ERO_2 . Les déterminants physiologiques de ERO_2 restent encore incomplètement compris. L'augmentation de ERO_2 est, en premier lieu, le fait de la redistribution du débit sanguin depuis les organes à haute réserve d'extraction en O_2 , tels que le rein ou le foie, vers les organes à faible

réserve d'extraction, tels que le cœur et le cerveau [352]. Cette redistribution est attribuée à une augmentation du tonus neuro-adrénergique. Il est à noter qu'en l'absence d'augmentation de cette redistribution, l'hypoxie tissulaire s'installe précocement au cours de la diminution de $\dot{T}aO_2$. L'augmentation de ERO_2 est aussi le fait de l'augmentation de la surface d'échange capillaire (« recrutement capillaire ») et de la diminution de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 . Il est vraisemblable que certaines thérapeutiques et certaines situations pathologiques puissent influencer ces possibilités d'augmentation de ERO_2 . Parmi les thérapeutiques, la responsabilité des agents anesthésiques dans la diminution de ERO_2 a été suggérée à partir d'études chez l'animal, quoique de façon inconstante [336, 353]. Cet effet reste de toute façon modeste et les valeurs référencées de $\dot{T}aO_2$ crit ont été le plus souvent établies sous anesthésie. Parmi les situations pathologiques, l'infection grave pourrait diminuer les possibilités d'extraction en O_2 chez l'animal [354, 355]. La diminution des possibilités d'extraction est rapportée à un défaut de distribution de l' O_2 entre les organes [354] et, au sein du même organe [355], par anomalie de recrutement capillaire. Tous les organes ne sont pas égaux face à ce trouble de l'extraction, l'intestin semblant particulièrement exposé [354, 355]. En clinique, l'existence de ce défaut d'utilisation de l' O_2 reste largement controversé, tant chez l'adulte [356] que chez l'enfant [357].

Il apparaît en définitive que la seule justification de l'indication d'augmenter la quantité de transporteur d' O_2 qu'est l'Hb est la notion que le transport d' O_2 ($\dot{T}aO_2$) a atteint une valeur critique telle que la demande tissulaire en O_2 ($\dot{V}O_2$) n'est plus couverte pour une valeur inférieure de [Hb]. Mais, en dehors de [Hb], ces paramètres ne sont pas communément mesurés et, quand bien même ils le seraient, le fait de rechercher les valeurs critiques comporte pour le patient un risque démesuré par rapport aux risques actuels de la transfusion.

Une telle détermination comporterait une mesure du débit cardiaque (\dot{Q}), ce qui nécessite habituellement une sonde de Swan-Ganz associée à une mesure de la $S\bar{v}O_2$, une détermination de [Hb] et de la saturation du sang artériel en O_2 pour déterminer CaO_2 , une mesure de $\dot{V}O_2$ théoriquement de façon indépendante de la mesure de $\dot{T}aO_2$, donc par voie pulmonaire. Pour construire la courbe, il faudrait premièrement, en cas de saignement tari, arrêter la transfusion lorsque l'augmentation de [Hb] n'augmenterait plus la $\dot{V}O_2$, et deuxièmement, en cas de saignement actif, ne transfuser qu'à partir du moment où la $\dot{V}O_2$ chuterait de façon indiscutable par rapport aux oscillations de la ligne de base établie avant le début du saignement. Outre que ces mesures sont invasives et présentent leurs dangers propres, la situation créée mettrait délibérément le patient dans un état de défaut d'apport d' O_2 aux tissus, ce qui n'est pas souhaitable alors même qu'il n'est pas aisé dans ces circonstances de prédire l'évolution du saignement. De plus, dans nombre de cas, les circonstances du saignement empêcheraient d'obtenir une $\dot{V}O_2$ de base fiable.

Il convient en conséquence, d'une part, de fixer un « seuil de sécurité » de $\dot{T}aO_2$ permettant de se situer suffisamment au-dessus de $\dot{T}aO_2$ crit, et, d'autre part, de faire des modélisations en fonction des différentes variables : $\dot{V}O_2$, \dot{Q} , ERO_2 , SaO_2 , [Hb]. Concernant le « seuil de sécurité » de $\dot{T}aO_2$, la valeur de $10 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ doit pouvoir être retenue. En effet, cette valeur de $\dot{T}aO_2$ est environ deux fois supérieure à celle retrouvée chez l'homme et dépasse toutes celles retrouvées chez l'animal (*Tableau VI*). Concernant les différents paramètres, il n'est pas réaliste de les envisager tous, d'autant que l'aspect quelque peu théorique de ces considérations ne permettrait pas au système complexe ainsi obtenu de devenir opérationnel. Il est plus simple de n'envisager que quelques exemples, supposant une $\dot{V}O_2$ et une SaO_2 normales et, compte tenu de l'importance de ces paramètres, d'analyser les variations réciproques de [Hb] et de \dot{Q} .

Ces considérations expliquent en grande partie pourquoi les conférences de consensus et recommandations proposent souvent d'accepter une diminution de [Hb] jusqu'à $7 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ chez les sujets sans antécédents cardio-vasculaires [326, 358]. *A titre d'exemple numérique, si [Hb] = $7 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, pour un poids de 70 kg, une $\dot{V}O_2 = 200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ et une $SaO_2 \approx 100\%$, on a $CaO_2 = [Hb] \times 1,39 \times SaO_2 = 7 \times 1,39 = 9,7 \text{ mL}O_2/\text{dL}$; pour $\dot{Q} = 10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (soit $1,43 \text{ dL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), $\dot{T}aO_2 = \dot{Q} \times CaO_2 = 13,9 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, valeur supérieure aux $10 \text{ mL}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ considérés comme « seuil de sécurité ».* L'acceptation de cette [Hb] est cependant conditionnée par une $\dot{V}O_2$ normale et l'aptitude du sujet à doubler son débit cardiaque.

Pour les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires, il existe une discussion entre 7 et $10 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, mais il n'existe pas de bénéfice démontré pour des concentrations supérieures à $8 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, seuil qui est donc recommandé, sauf évidence clinique contraire.

A l'inverse, une atteinte des possibilités de compensation de la baisse de CaO_2 par l'augmentation de \dot{Q} ou de ERO_2 doit inciter à une décision de transfusion anticipée. C'est pourquoi, chez le sujet sans réserve cardiaque, il est plus souvent recommandé de transfuser lorsque $[\text{Hb}]$ atteint 10 g.dL^{-1} [358]. *A titre d'exemple numérique, pour $[\text{Hb}] = 10 \text{ g.dL}^{-1}$, avec les mêmes hypothèses que précédemment, $\text{CaO}_2 = 13,9 \text{ mL O}_2/\text{dL}$; si $\dot{Q} = 5 \text{ L.min}^{-1}$ (soit $0,71 \text{ dL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), $\dot{V}\text{aO}_2 = 0,71 \times 13,9 = 10 \text{ mL O}_2.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, valeur correspondant au « seuil de sécurité ».* Une étude rétrospective très récente de Wu *et al.* suggère que la transfusion de CGR améliore le pronostic chez les malades âgés victimes d'un infarctus aigu du myocarde lorsque l'hématocrite est en-dessous de 30% [359]. Il apparaît donc raisonnable de conserver le seuil de 10 g.dL^{-1} dans les cas de pathologie cardiaque avérée et menaçante, *i.e.* chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations inférieures ou atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée.

2.2. SIGNES CLINIQUES JUSTIFIANT LA TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN CAS D'ANEMIE AIGUË

2.2.1. Signes de mauvaise tolérance chez l'adulte

En l'absence de définition, il est entendu que le terme « anémie aiguë » recouvre les anémies se constituant en moins de 48 heures (essentiellement les hémorragies), et par extension les situations postopératoires où l'anémie se constitue en quelques jours à 3 semaines.

L' $[\text{Hb}]$ au laboratoire est un marqueur fiable des capacités de transport en O_2 du sang, mais peut être pris en défaut dans certains cas d'hémorragie massive. Il continue de s'abaisser par passage d'eau du secteur interstitiel dans le secteur vasculaire, dans les heures qui suivent la spoliation sanguine, ce qui nécessite la répétition de la mesure. L'évaluation de l'Hb au lit du patient à l'aide d'un hémoglobimètre type « Hémocue » donne des résultats comparables à ceux obtenus au laboratoire, à condition que les conditions de réalisations soient correctes [360].

En pratique, c'est dans la fourchette de 10 à 7 g.dL^{-1} d'Hb que se pose habituellement le problème de la tolérance et de l'indication transfusionnelle [361]. En effet, au-dessus de ce seuil la transfusion est rarement nécessaire [326, 358] ; en dessous elle est très fréquemment réalisée sans autres justificatifs, bien que des survies aient été rapportées pour des $[\text{Hb}]$ plus basses, notamment chez des sujets refusant toute transfusion [362].

En cas d'anémie aiguë par saignement, l'hypovolémie s'associe à la diminution du contenu artériel en O_2 . La réaction sympathique permet de lutter contre la baisse de précharge (vasoconstriction veinulaire), d'accélérer la fréquence de décharge du nœud sinusal et de maintenir la pression artérielle par augmentation des résistances périphériques pour des pertes inférieures à $1\ 000 \text{ mL}$. Une bradycardie paradoxale peut cependant être observée dans certaines hémorragies graves [363].

Le *Tableau VII* fournit la corrélation approximative entre la symptomatologie et l'estimation des pertes sanguines chez le sujet éveillé [364].

Tableau VII : Symptomatologie en fonction des pertes sanguines.

Perte sanguine (mL)	750	800 - 1 500	1 500 - 2 000	> 2 000
PA* systolique	Inchangée	Normale	Diminuée	Très basse
PA diastolique	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Très basse ou imprenable
Pouls (min ⁻¹)	Tachycardie modérée	100 - 120	> 120 (faible)	> 120 (très faible)
Recoloration capillaire	Normale	Lente (> 2 s)	Lente (> 2 s)	Indétectable
Fréquence respiratoire	Normale	Normale	Tachypnée (> 20 min ⁻¹)	Tachypnée (> 20 min ⁻¹)
Débit urinaire (mL.h ⁻¹)	> 30	20 - 30	10 - 20	0 - 10
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Conscience	Normale	Anxiété ou agressivité	Anxiété ou agressivité ou conscience altérée	Altérée ou coma

* Pression artérielle

D'autres auteurs retiennent comme symptômes associés à une déplétion volémique et/ou en globules rouges : syncope, dyspnée, tachycardie, angor, hypotension posturale, accident ischémique transitoire [365, 366]. Il est difficile de différencier la part respective de l'hypovolémie et de l'anémie aiguë. Le remplissage vasculaire est la première étape thérapeutique [364, 367] et permet de faire la part de ce qui revient à l'anémie. La persistance de signes adrénergiques après correction de l'hypovolémie témoigne d'une insuffisance des mécanismes adaptatifs [368-370]. La pratique est de transfuser lorsque les signes de mauvaise tolérance, associés à une chute de l'Hb ou à un contexte rendant celle-ci évidente, ne régressent pas à la correction de la volémie ou lorsque les pertes estimées permettent de prévoir qu'il en sera ainsi. La relation $\dot{V}aO_2 / \dot{V}O_2$ ne peut fournir que des indices de tolérance trop tardifs (hyperlactatémie et acidose métabolique). En revanche, la $S\bar{v}O_2$ paraît le paramètre biologique le plus physiologique de la tolérance générale à l'anémie.

La majorité des transfusions pour anémie aiguë ayant lieu en contexte per ou postopératoire immédiat, la décision de transfusion repose essentiellement sur l'[Hb] [371, 372]. Les publications faisant état de signes cliniques de mauvaise tolérance sont peu nombreuses. Il s'agit soit de signes d'adaptation circulatoire générale, soit de signes de mauvaise tolérance locale (coronaire ou cérébrale).

Une équipe américaine [373], au terme d'un travail évaluant la pertinence a posteriori de ses indications transfusionnelles, valide les signes cliniques suivants : pertes supérieures à 25% de la masse sanguine, faiblesse, anxiété, soif, fréquence cardiaque supérieure à 100 min⁻¹, pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg, extrémités froides, hypotension orthostatique (chute de 30 mmHg). Cependant cette étude n'apprécie pas l'évolution des signes vitaux après remplissage vasculaire. De surcroît, les situations susceptibles de majorer les besoins en oxygène (polytraumatisme, fièvre, polypnée) et le terrain (atteinte coronaire ou vasculaire, insuffisance cardiaque ou respiratoire, âge) ne sont pas pris en compte.

Dans une série de 1 105 femmes subissant une chirurgie gynécologique programmée, 21 ont été transfusées sur la base exclusive de signes cliniques attribués à la mauvaise tolérance de l'anémie (hypotension, hypotension orthostatique, tachycardie, oligurie, nausées, vomissements, vertiges) [374].

La fréquence cardiaque, la pression artérielle et l'asthénie mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique, ont été évaluées prospectivement chez 8 volontaires sains de moins de 35 ans, au décours de la constitution intentionnelle de trois niveaux d'anémie isovolémique (7, 6 et 5 g.dL⁻¹). Alors qu'aucune modification tensionnelle n'a été observée, la fréquence cardiaque et le score d'asthénie ont évolué inversement au [Hb]. La réversibilité après restitution par autotransfusion *ad integrum* du pool d'érythrocytes, a été totale [346].

Une attention particulière doit être portée au risque d'ischémie myocardique ou cérébrale [365, 366]. Le risque d'ischémie myocardique est majoré par l'existence d'une pathologie coronarienne, d'une valvulopathie (rétrécissement aortique serré) ou d'une insuffisance cardiaque congestive. Dans une série de 190 patients subissant une prostatectomie radicale et porteurs ou non d'une pathologie coronarienne connue, l'incidence des épisodes d'ischémie myocardique per et postopératoire est corrélée avec l'hématocrite postopératoire [375]. Plus rarement, une ischémie myocardique est rapportée chez des patients indemnes de pathologie coronarienne connue. Des épisodes récurrents d'ischémie myocardique ont ainsi été décrits chez un adulte pour un hématocrite de 4,8 g.dL⁻¹ [376]. Deux femmes sur une série de 32 adultes (dont 11 patients chirurgicaux sans antécédent et 21 volontaires sains) ont développé des modifications significatives du segment ST au décours d'une hémodilution normovolémique intentionnelle à 5 g.dL⁻¹, alors que la concentration plasmatique de lactate et la consommation d'oxygène sont restées stables [344].

Une symptomatologie d'accident ischémique transitoire ou un antécédent de thrombose vasculaire cérébrale [365, 366] majore le risque d'ischémie cérébrale : l'anémie aiguë (< 9 g.dL⁻¹) précipite la survenue d'un infarctus cérébral dans une série de 16 patients porteurs d'une sténose significative et/ou d'une occlusion de la carotide interne [377]. Une ischémie rétinienne est rapportée chez un homme de 55 ans au décours d'une hémorragie aiguë [378]. L'intrication des perturbations hémodynamiques et de l'anémie est probable.

2.2.2. Signes de mauvaise tolérance chez l'enfant

La description des chocs hémorragiques (*Tableau VIII*) en fonction de l'importance de la perte sanguine, ne permet pas de différencier les signes cliniques de l'anémie aiguë, de ceux de l'hypovolémie.

Tableau VIII : Classification de la gravité des chocs hémorragiques d'après Fackler, 1995 [379].

Classe 1	<ul style="list-style-type: none"> - perte sanguine < 15% de la masse sanguine totale - pression artérielle normale - fréquence cardiaque augmentée de 10 à 20% - pas de modification du temps de recoloration cutanée
Classe 2	<ul style="list-style-type: none"> - perte sanguine comprise entre 20 et 25% de la masse sanguine totale - tachycardie > 150 min⁻¹ - tachypnée > 35-40 min⁻¹ - allongement du temps de recoloration cutanée - diminution de la pression artérielle - diminution de l'amplitude du pouls - hypotension orthostatique > 10-15 mmHg - débit urinaire >1 mL.kg⁻¹.h⁻¹
Classe 3	<ul style="list-style-type: none"> - perte sanguine comprise entre 30 et 35% de la masse sanguine totale - présence de tous les signes précédents - débit urinaire < 1 mL.kg⁻¹.h⁻¹ - somnolence, vomissements, sueurs, agitation
Classe 4	<ul style="list-style-type: none"> - perte sanguine > 50% de la masse sanguine totale - pouls non palpables - obnubilation

L'élévation de fréquence cardiaque puis les signes respiratoires sont les premiers signes cliniques de mauvaise tolérance. La baisse de pression artérielle est un signe plus tardif [379]. Une étude prospective (mais non randomisée) a évalué l'impact de la transfusion sur la mortalité suivant la présence de certains signes cliniques chez de jeunes enfants sévèrement anémique (< 5 g.dL⁻¹) et atteints essentiellement de paludisme [380]. La mortalité globale de ces enfants était plus élevée en cas de détresse respiratoire (battement des ailes du nez, activation des muscles intercostaux, expiration active) alors que la transfusion diminuait la mortalité des sujets ayant une symptomatologie respiratoire. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été décrit chez 4 enfants comme tableau révélateur d'anémie aiguë [381].

La surveillance d'enfants victimes de lésions spléniques traumatiques et bénéficiant d'un traitement conservateur, sur la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque et l'état de conscience (troubles du comportement, vigilance) a permis l'abaissement du seuil transfusionnel à 22% d'Ht, sous réserve que la situation hémodynamique soit stable [382].

En conclusion, du fait du nombre réduit de travaux dans la littérature permettant de définir précisément les signes de mauvaise tolérance justifiant la transfusion dans le cadre de l'anémie aiguë, seuls les éléments d'un accord professionnel peuvent être avancés. Toute décision transfusionnelle ou de surveillance attentive doit être notifiée et étayée dans le dossier du patient. L'indication transfusionnelle ne se discute pas en cas de choc avéré avec insuffisance circulatoire au cours d'une hémorragie aiguë.

La recherche d'arguments cliniques pour la transfusion au décours d'une anémie aiguë doit intégrer les capacités d'adaptation du sujet à la baisse du transport en O₂, qui sont importantes chez un sujet jeune en bonne santé mais limitées chez le sujet âgé, insuffisant cardiaque ou respiratoire.

- Chez un sujet jeune sans co-morbidité et après correction de l'hypovolémie, une polypnée excessive, une tachycardie supérieure à 130 min⁻¹ ou une hypotension persistante doivent faire envisager la transfusion de CGR.
- Chez un sujet âgé ou coronarien ou porteur d'un rétrécissement aortique, l'apparition ou l'aggravation d'un angor, des modifications, y compris asymptomatiques, de l'ECG en faveur d'une ischémie myocardique constituent une indication d'apport érythrocytaire. De même l'apparition d'un déficit neurologique, y compris transitoire, chez le sujet âgé ou vasculaire doit être considérée comme un signe de mauvaise tolérance.
- Chez un sujet insuffisant cardiaque ou respiratoire, une altération de la vigilance, une lipothymie d'effort ou une hypotension persistante incitent à la transfusion de CGR, de même qu'une baisse significative de la PaO₂ permettant d'objectiver le retentissement sur les gaz du sang.
- Les médicaments bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants limitent l'efficacité des mécanismes compensateurs, et doivent être intégrés dans la décision transfusionnelle.

Que le patient soit transfusé ou surveillé, la recherche de signes de mauvaise tolérance, de la persistance ou de la récurrence du saignement sera répétée.

2.3. VITESSE DE CORRECTION PAR TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES D'UNE ANEMIE AIGUË

Le nombre de CGR à transfuser dépend de la quantité d'Hb présente dans chaque CGR, du volume sanguin total du patient, de son [Hb] initiale et de l'[Hb] finale désirée.

Il est possible de calculer le nombre de CGR à transfuser au moyen de la formule suivante :

$$N_{CGR} = (VST / 100) (Hb_d - Hb_i) / QHb_{CG}$$

N_{CGR} = nombre de CGR à transfuser

VST = volume sanguin total en mL

Hb_d = concentration en Hb désirée en g.dL⁻¹

Hb_i = concentration en Hb initiale en g.dL⁻¹

QHb_{CG} = quantité d'Hb du concentré globulaire

Le volume sanguin total peut être calculé soit à l'aide d'abaques prenant en compte le poids et la taille, soit par la règle des 5 de Gilcher [383] :

Règle des 5 de Gilcher permettant de calculer le VST

Femme	obèse : 60 mL.kg ⁻¹ maigre : 65 mL.kg ⁻¹	normale : 70 mL.kg ⁻¹ athlétique : 75 mL.kg ⁻¹
Homme	VST de la femme + 5 mL.kg ⁻¹	
Enfant de plus de 1 an	identique à la femme adulte normale (70 mL.kg ⁻¹)	
Nourrisson de moins de 1 an	70-75 mL.kg ⁻¹	
Nouveau-né	75-85 mL.kg ⁻¹	

Exemple 1. Une femme de 55 kg, avec une [Hb] à 5 g.dL⁻¹ (Ht =15%) a des signes de mauvaise tolérance. Son VST (65 mL.kg⁻¹) est estimé à 3 575 mL. Si on admet qu'un CGR contient 50 g d'Hb, le nombre de CGR nécessaire pour ramener son [Hb] à 8 g.dL⁻¹ (Ht =24%) est d'environ 2 (35,75 x 3 / 50). Un CGR augmentera [Hb] de 1,4 g.dL⁻¹ (50/35,75) donc amènera cette concentration à 6,4 g.dL⁻¹, ce qui peut être suffisant pour faire disparaître les signes de mauvaise tolérance.

Exemple 2. Un homme de 90 kg, avec une [Hb] à 5 g.dL⁻¹ (Ht =15%) a des signes de mauvaise tolérance. Son VST (83 mL.kg⁻¹) est estimé à 7 470 mL. Si on admet qu'un CGR contient 50 g d'Hb, le nombre de CGR nécessaire pour ramener son [Hb] à 8 g.dL⁻¹ (Ht =24%) est d'environ 4 (74,7 x 3 / 50). Chaque CGR majorera [Hb] de 0,67 g.dL⁻¹ (50/74,7).

Chez l'enfant le volume de culot globulaire à transfuser est calculé sachant que 3-4 mL.kg⁻¹ de globules rouges augmentent l'[Hb] de 1 g.dL⁻¹ [384].

L'efficacité sera appréciée à la fois sur la disparition des signes cliniques de mauvaise tolérance et par les contrôles biologiques post-transfusionnels.

Deux situations peuvent être individualisées :

1) *L'origine de l'anémie a été identifiée et traitée, la déplétion est interrompue, la volémie est normalisée :*

Il n'existe pas dans la littérature d'élément permettant de guider le choix de l'Ht optimal à atteindre [384].

La quantité nécessaire paraît raisonnablement être la quantité suffisante qui permet la disparition des signes de mauvaise tolérance définis précédemment et/ou faire remonter le niveau d'Hb à un niveau acceptable. La transfusion est effectuée sur la base d'un CGR, celle-ci pouvant être suffisante pour faire disparaître les symptômes de mauvaise tolérance [385]. La notion selon laquelle il ne convient pas de transfuser un seul CGR est devenue obsolète.

Aucune étude n'a permis de déterminer quelle était la vitesse optimale de correction, en particulier chez le coronarien. La vitesse de perfusion habituellement utilisée chez l'adulte est de 10 à 15 mL.min⁻¹, soit un CGR en 20 min. L'examen clinique, en particulier l'auscultation pulmonaire suffit généralement pour dépister une éventuelle surcharge ventriculaire gauche. Chez le nouveau-né, la vitesse recommandée varie de 3 à 15 mL.kg⁻¹.h⁻¹ ajustée aux difficultés qu'il a à s'adapter aux variations de charge [386].

2) *L'hémorragie, cause de l'anémie aiguë, persiste :*

Il est le plus souvent difficile de faire la part des symptômes liés à l'anémie et de ceux qui sont secondaires à l'hypovolémie. Le maintien de la normovolémie par la perfusion de solutés cristalloïdes ou colloïdes est indispensable.

Une relation a été trouvée entre la rapidité de correction du choc hémorragique et la survie. Pour Wiencek [387], lorsqu'un état de choc se prolonge plus de 30 minutes avec une pression artérielle inférieure à 70 mmHg, la mortalité s'élève à 62%. Pour Buchman [388], l'accélération de la transfusion permettrait de diminuer le temps nécessaire à corriger un état de choc hémorragique et ainsi d'améliorer la survie.

La vitesse maximale est limitée par les effets délétères potentiels d'un apport massif de globules rouges. Outre les conséquences hémodynamiques, dominées par l'œdème aigu du poumon, les effets délétères sont essentiellement métaboliques et liés à l'hyperkaliémie et l'hypothermie.

L'hyperkaliémie secondaire à l'apport rapide de potassium n'a qu'un effet généralement minime chez l'adulte normal.

Ses conséquences sont davantage redoutées en pédiatrie ou chez l'insuffisant rénal [389, 390].

Cependant l'apport de potassium d'un culot globulaire arrivant à 42 jours de conservation est évalué à 30-50 mEq.L⁻¹. Cet apport de potassium ne peut donc constituer un risque qu'en cas de transfusion rapide et massive de culot globulaire, même chez un nouveau-né de très petit poids (> 25 mL.kg⁻¹) [386, 391].

Le CGR est théoriquement à 4°C à sa sortie du réfrigérateur. Quand il est transfusé dans les minutes qui suivent, sa température ne dépasse pas 10°C à l'entrée de la veine. Les arrêts cardiaques surviennent essentiellement pour des vitesses de perfusion dépassant 2 500 mL.h⁻¹ ou 100 mL.min⁻¹ pendant plusieurs minutes [392]. Le réchauffement du sang transfusé par un matériel spécifique, thermostaté, permet de diminuer la fréquence des arrêts cardiaques, des troubles du rythme ainsi que des complications métaboliques et hématologiques.

La vitesse maximale est également limitée par les moyens de perfusion utilisés. L'écoulement de sang sous l'effet de la seule gravité ne permet pas d'atteindre des débits notables, sauf en multipliant les accès veineux. Les facteurs les plus importants influençant, le débit de perfusion, sont le diamètre, la longueur du cathéter et la viscosité du fluide. Ce sont les cathéters courts et de gros diamètre interne qui permettent les plus gros débits. La viscosité du sang transfusé peut être diminuée par la réduction de son hémato-crite ou encore le réchauffement. L'accélération de la transfusion peut être obtenue, dans l'ordre croissant d'efficacité, par la gravité (élévation du flacon), l'utilisation d'une tubulure à bulbe (« blood pump »), d'un manchon sous pression à gonflage manuel, ou encore d'une pompe à galets.

2.4. LIMITES ACCEPTABLES DE L'HEMODILUTION EN CHIRURGIE

Par hémodilution, on entend la compensation volémique (voire la surcompensation) d'une anémie aiguë, que la cause de celle-ci soit une perte de sang d'origine chirurgicale compensée par des cristalloïdes ou des colloïdes (hémodilution « au fil de l'eau ») ou qu'elle soit un prélèvement préopératoire en vue de transfusion ultérieure (« hémodilution normovolémique intentionnelle »).

2.4.1. Limites acceptables de l'hémodilution chez l'adulte jeune sans co-morbidité

La prise de conscience du risque de contamination virale, associée à la complexité des situations rencontrées et à leurs fortes implications éthiques, légales et économiques, a conduit à une suite de consensus, tendant à encadrer les pratiques, plutôt qu'à les fixer (*Tableau IX*). Il est recommandé de surveiller régulièrement l'hématocrite ou, mieux, l'hémoglobine au cours d'une chirurgie hémorragique.

Tableau IX : Limites de l'hémodilution chez le sujet sain dans les Conférences de Consensus et les Recommandations d'experts.

Organisateur	Conclusion
Office of Medical Applications of Research, National Institutes of Health, 1988 [326]	Pas de seuil [Hb] \geq 10 g.dL ⁻¹ : transf. rare [Hb] $<$ 7 g.dL ⁻¹ : transf. fréquente
International Anesthesiology Clinics, 1990 [393]	[Hb] = 6g.dL ⁻¹ ASA*1 non compliqué
Annals of Internal Medicine, 1992 [361]	[Hb] \geq 7 g.dL ⁻¹ acceptable
Royal College of Physicians, 1994 [394]	Mortalité \neq si [Hb] $<$ 7 g.dL ⁻¹ Pas de consensus
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), 1995 [358]	[Hb] \geq 7 g.dL ⁻¹ perop. souhaité [Hb] \geq 8 g.dL ⁻¹ postop. souhaité
Task Force de l'American Society of Anesthesiologists, 1996 [395]	Notion de seuil uniforme critiquable [Hb] \geq 10 g.dL ⁻¹ : transf. rare [Hb] $<$ 6 g.dL ⁻¹ : transf. fréquente

La conférence publiée dans le JAMA en 1988 conclut qu'aucune mesure simple ne remplace un bon jugement clinique comme base des décisions concernant la transfusion périopératoire, mais que, néanmoins, l'expérience quotidienne est que les patients globalement en bon état général dont [Hb] atteint ou dépasse 10 g.dL⁻¹ nécessitent rarement une transfusion, alors que ceux dont l'anémie aiguë s'accompagne d'une concentration inférieure à 7 g.dL⁻¹ doivent fréquemment être transfusés [326].

La conférence de la SFAR/ANDEM de décembre 1993 publiée dans les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation conclut de la même façon que les valeurs généralement bien tolérées chez le sujet sain sont de 7 g.dL⁻¹ en peropératoire, 8 g.dL⁻¹ en postopératoire [358].

La conférence de consensus du Royal College of Physicians à Édimbourg conclut qu'en dépit des données provenant des témoins de Jéhovah refusant la transfusion sanguine indiquant que les taux de morbidité et de mortalité augmentent lorsque [Hb] tombe au-dessous de 7 g.dL⁻¹, il n'y a pas de consensus sur le niveau à partir duquel on doit transfuser ou sur le niveau cible à atteindre [394].

L'analyse bibliographique publiée en 1992 dans les Annals of Internal Medicine a porté sur la littérature fournie par Medline (de 1966 à 1992) et les références citées dans les revues générales [361]. De plus, l'avis d'experts a été sollicité ainsi que celui des participants à diverses conférences de consensus. Il n'a pas été trouvé d'essai contrôlé sur les indications de la transfusion. Les données utiles venaient : de la pratique courante des praticiens avec l'évidence d'une utilisation excessive de la transfusion de globules rouges, de l'adaptation physiologique à l'anémie, de la tolérance de l'homme aux basses [Hb], des stratégies de réduction des besoins de transfusion homologues. Il a été conclu qu'en dépit de la réduction de l'utilisation des globules rouges, en rapport avec la notion de risque infectieux, la pratique transfusionnelle restait très variable d'un praticien à l'autre, en raison d'opinions différentes sur son caractère approprié. La tolérance remarquable de l'homme à l'anémie suggérait que les praticiens puissent accepter des [Hb] inférieures à 7 g.dL⁻¹ chez la plupart des patients dont la cause de l'anémie est contrôlée.

Les Recommandations publiées en 1990 par International Anesthesiology Clinics sont les suivantes pour ce qui concerne les sujets bien portants [393] :

- Une transfusion pour une [Hb] minimale de 6 g.dL⁻¹ (Ht = 18%) est acceptable pour les sujets bien portants (de classe ASA I et quelques uns de classe II) sous hémodilution normovolémique intentionnelle peropératoire. Ce niveau peut également être toléré par certains de ces patients en postopératoire tant que

l'évolution est sans complication. Les complications pouvant justifier la transfusion comprennent une fatigue de nature à empêcher la déambulation, l'infection (surtout en cas de fièvre et frissons) et les complications respiratoires compromettant un niveau de saturation de l'oxyhémoglobine à 95%.

- Une [Hb] à 8 g.dL^{-1} (Ht = 24%) est acceptable comme concentration minimale préopératoire dans les chirurgies pour lesquelles il n'est pas attendu de pertes supérieures à 500 mL de sang.

Les principales conclusions de la « Task force on blood component therapy » de l'American Society of Anesthesiologists sont les suivantes [395] :

- La transfusion ne doit pas être dictée par un seul seuil d'hémoglobine, mais doit plutôt être basée sur le risque de développement de complications d'une oxygénation inadéquate.
- La transfusion est rarement indiquée lorsque [Hb] est supérieure à 10 g.dL^{-1} et est pratiquement toujours nécessaire lorsque [Hb] est inférieure à 6 g.dL^{-1} .

- *Etudes chez le volontaire sain*

Lieberman *et al.* [343] ont cherché à déterminer chez l'homme la valeur critique de transport artériel de l'oxygène associée en deçà de laquelle la consommation d'oxygène devient dépendante de l'apport artériel en oxygène. Huit volontaires sains ont été étudiés. Une diminution d'[Hb] de $12,5 \pm 0,8$ à $4,8 \pm 0,2 \text{ g.dL}^{-1}$ a été obtenue au moyen d'une hémodilution aiguë normovolémique. La consommation d'oxygène a légèrement augmenté de même que la concentration plasmatique de lactate tout en restant dans l'intervalle des valeurs normales. A ce stade, une administration d'esmolol a permis de réduire encore le transport d'oxygène sans entraîner de modification de la consommation d'oxygène ou de la concentration plasmatique de lactate. Les auteurs concluent que chez l'homme sain au repos, la valeur critique du transport artériel de l'oxygène est d'une valeur inférieure à celle correspondant à une [Hb] de 5 g.dL^{-1} .

Hopf *et al.* [396] ont mesuré la pression partielle en oxygène sous-cutanée lors de l'hémodilution aiguë intentionnelle extrême ([Hb] à 5 g.dL^{-1}) chez 14 volontaires sains. Le niveau d'oxygénation sous-cutanée était maintenu lors de cette hémodilution extrême. Les auteurs concluent que, la cicatrisation des plaies dépendant principalement de l'oxygénation tissulaire, l'hémodilution entraînant un niveau d'anémie aussi important ne compromet pas le processus de cicatrisation. Par conséquent, en l'absence d'autre indication, la transfusion n'est pas justifiée pour faciliter le processus de cicatrisation.

Toy *et al.* [346] ont étudié si une diminution normovolémique aiguë d'[Hb] à 5 g.dL^{-1} était associée à une fatigue, une tachycardie, une hypotension chez des volontaires sains, jeunes et en bonne santé et si la transfusion permettait de corriger les modifications éventuelles. Au cours de l'hémodilution aiguë normovolémique, le niveau d'énergie décroît progressivement à partir d'une [Hb] de 7 g.dL^{-1} et continue à diminuer significativement jusqu'à une [Hb] de 5 g.dL^{-1} . La fréquence cardiaque augmente progressivement avec la profondeur de l'hémodilution, mais il n'est pas observé de modification de la pression artérielle de décubitus. Toutes les modifications observées ont régressé après la retransfusion du sang autologue.

Leung *et al.* [345] ont testé l'hypothèse de savoir si une hémodilution extrême abaissant [Hb] à 5 g.dL^{-1} pouvait entraîner chez l'homme un déséquilibre entre les apports et la consommation d'oxygène myocardique associé à une ischémie myocardique. Cinquante-cinq volontaires sains ont été étudiés avec un enregistrement Holter de l'ECG. Une hémodilution aiguë normovolémique a été réalisée pour diminuer [Hb] de $12,8 \pm 1,2$ à $5,2 \pm 0,5 \text{ g.dL}^{-1}$. Au cours de l'hémodilution, un sous-décalage transitoire du segment ST a été observé chez 3 volontaires. Ces modifications sont apparues alors que [Hb] était comprise entre 5 et 7 g.dL^{-1} et que les sujets étaient asymptomatiques. Deux des 3 sujets avaient des fréquences cardiaques, pour la même valeur d'hémoglobine, significativement plus élevées que chez les autres volontaires. Considérant l'ensemble de la période d'étude ces 3 sujets avaient des fréquences cardiaques maximales plus élevées que celles des autres volontaires et ceci bien que leurs fréquences cardiaques basales soient comparables à l'ensemble du groupe. Ces anomalies asymptomatiques et réversibles ont été considérées par les auteurs comme bénignes.

Weiskopf *et al.* [397] ont démontré, chez 9 volontaires sains, qu'une diminution d'[Hb] jusqu'à des valeurs de $5\text{-}6 \text{ g.dL}^{-1}$ s'accompagne de l'apparition de troubles cognitifs et de la mémoire.

- *Etudes chez le patient opéré*

On dispose d'études rétrospectives étudiant la mortalité en fonction de l'[Hb] préopératoire, mais ceci ne permet pas de distinguer si l'anémie est un indicateur de la gravité de la maladie ou une cause de mortalité par elle-même.

Rawstron n'a pas noté un nombre différent de complications postopératoires en comparant 145 patients dont [Hb] préopératoire était inférieure à 10 g.dL⁻¹ avec 412 patients dont [Hb] préopératoire atteignait ou dépassait cette valeur [398].

Les obstacles éthiques à la réalisation d'études dans lesquelles [Hb] serait abaissée jusqu'à atteindre des niveaux potentiellement dangereux obligent à se passer de telles études. Deux circonstances permettent néanmoins de se forger une opinion sur l'ordre de grandeur du seuil de danger relatif à l'anémie aiguë (*Tableau X*) : les sujets refusant toute transfusion par conviction personnelle et les résultats observés dans des pays peu développés dans lesquels l'approvisionnement en sang est aléatoire.

Tableau X : Valeurs limites de l'hémodilution dans la littérature.

Valeur limite de l'hémodilution	[Hb] (g.dL ⁻¹)	Ht (%)
Valeur la plus basse publiée avec survie sans transfusion (sous coma et hypothermie induits) [350]	1,4	3,7
Seuil critique du transport de l'O ₂ chez un patient (décédé à 1,6 g.dL ⁻¹) [341]	4	
Seuil peranesthésique d'apparition d'anomalies du segment ST chez des sujets ASA I ou II [399]	5	
Seuil périopératoire de surmortalité chez les témoins de Jéhovah non cardiaques dans la littérature (1970-1993) [362]	5	
Seuil à partir duquel la mortalité diminue par transfusion (Nigeria) [400, 401]	(≈ 6)	20
Seuil préopératoire à partir duquel apparaît une surmortalité chez les témoins de Jéhovah si le saignement dépasse 500 mL [402]	8	

L'analyse des facteurs associés à 238 morts maternelles à Zaria, au Nigeria, a montré que la transfusion n'était associée à une réduction de la mortalité qu'au-dessous d'un Ht de 20% [400, 401]. Au-dessus de 30%, apparaissait plutôt une augmentation de la mortalité, sans qu'il soit possible de distinguer si la transfusion jouait un rôle aggravant ou n'était qu'un signe témoignant de la perception d'une particulière gravité (*Figure 2*). Il est à noter qu'il n'y a pas eu de randomisation et que la part de hasard dans l'appartenance au groupe transfusé ou non tenait au caractère aléatoire de l'approvisionnement en sang.

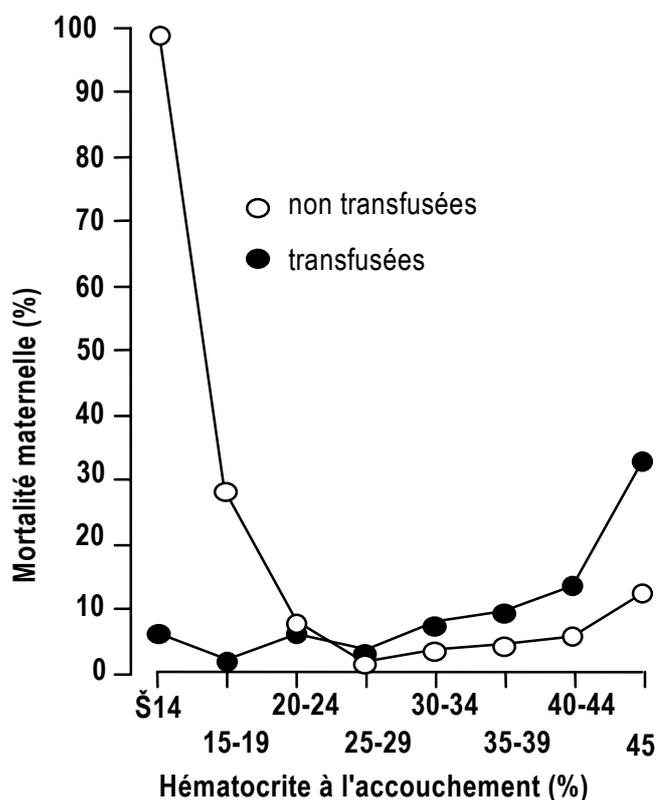


Figure 2 : Taux de mortalité maternelle à Zaria (Nigeria) en fonction de la concentration en Ht à l'accouchement, selon que les femmes ont été transfusées (cercles pleins) ou non (cercles vides). D'après Harrison, 1985 et 1988 [400, 401].

Viele et Weiskopf ont repris toute la littérature médicale sur les témoins de Jéhovah de 1970 à début 1993 [362]. En fonction de leurs critères (données biologiques exploitables, $[Hb] < 8 \text{ g.dL}^{-1}$, absence de transfusion, traitement postérieur à 1970), sur les 61 publications portant sur 4 722 sujets, ils n'ont pu en retenir que 54 portants sur 134 patients. En matière de survie à l'absence de transfusion, l' $[Hb]$ la plus basse a été retrouvée chez une accouchée néo-zélandaise de 37 ans qui a survécu à une concentration de $1,4 \text{ g.dL}^{-1}$ [350]. Son $[Hb]$ au sixième mois était de $10,8 \text{ g.dL}^{-1}$ et son maintien en survie a nécessité un coma barbiturique, une curarisation, une hypothermie, une ventilation contrôlée, un monitoring par sonde de Swan-Ganz et calcul continu de la consommation d' O_2 , une administration de fer par voie intraveineuse comme le recommande Dudrick [403]. La valeur d' Hb antérieurement la plus basse était de $1,8 \text{ g.dL}^{-1}$, également chez une jeune accouchée [404].

Inversement, les décès attribués à l'anémie sont associés, en l'absence de pathologie cardiaque, à des $[Hb]$ s'échelonnant entre $4,5 \text{ g.dL}^{-1}$ chez des sujets leucémiques [405, 406] et $1,6 \text{ g.dL}^{-1}$ chez un patient chirurgical anesthésié, curarisé, chez lequel la saturation du sang veineux mêlé était monitorée [341]. Il ressort de cette revue de la littérature, qu'en dehors de sujets opérés du cœur, les décès par anémie n'ont été observés qu'au-dessous d'une $[Hb]$ à 5 g.dL^{-1} [362]. Il est à noter qu'au-dessous de ce seuil, les survivants ont pour les deux tiers moins de 50 ans, alors que les deux tiers environ des sujets décédés de leur anémie ont plus de 50 ans.

Afin de rechercher si la valeur seuil de transfusion à 10 g.dL^{-1} était fondée, Carson *et al.* ont réalisé une régression logistique à partir des données de 125 témoins de Jéhovah opérés entre 1982 et 1985, en urgence ou de façon programmée. L' $[Hb]$ moyenne préopératoire des sujets décédés ($7,6 \text{ g.dL}^{-1}$) était significativement inférieur à celui des survivants ($11,8 \text{ g.dL}^{-1}$; $p < 0,002$) [402]. La régression logistique a fait ressortir deux facteurs indépendants reliés à la mortalité : une $[Hb]$ préopératoire inférieure à 8 g.dL^{-1} et une perte de sang peropératoire supérieure à 500 mL. Les Tableaux XI et XII résument les principales données de cette étude.

La même équipe a analysé ces données sur 113 patients opérés de façon programmée entre 1981 et 1986, dont 65 avaient été inclus dans l'étude précédente [407]. Quatre-vingt-treize avaient une $[Hb]$ préopératoire de 10 g.dL^{-1} ou plus, 20 avaient une concentration comprise entre 6 et 10 g.dL^{-1} . Dans le premier groupe, 3 patients sont décédés (3,2%), 1 dans le second (5%). Aucune mortalité n'est apparue lorsque les pertes sanguines étaient inférieures à 500 mL, quelle

que fût l'[Hb] préopératoire. Indépendamment de cette [Hb] préopératoire, un saignement supérieur à 500 mL était associé à une mortalité supérieure. On doit toujours remarquer qu'il est impossible de distinguer dans la mortalité associée au saignement quelle est la part qui revient à la sévérité de la chirurgie, mais on peut retenir qu'il n'y a pas eu de mortalité associée à une [Hb] préopératoire aussi basse que 6 g.dL⁻¹ dès lors que le saignement peropératoire n'a pas dépassé 500 mL, en chirurgie réglée. Le *Tableau XIII* résume les principaux résultats de cette étude.

Tableau XI : [Hb] préopératoire et mortalité périopératoire d'après Carson, 1988 [402].

[Hb] préopératoire (g.dL ⁻¹)	Proportion de décès durant l'hospitalisation * (%)	
0 - 6	8/13	(61,5%)
6,1 - 8	3/9	(33,3%)
8,1 - 10	0/18	(0)
> 10	6/85	(7,1%)

* Différence significative ($p < 0,001$)

Tableau XII : [Hb] préopératoire, saignement peropératoire et mortalité périopératoire d'après Carson, 1988 [402].

[Hb] préopératoire (g.dL ⁻¹)	Pertes sanguines Peropératoires (mL)	Proportion de décès durant l'hospitalisation (%)
0 - 8	< 500	6/16 (37,5%)
	500 - 2 000	3/4 (75%)
> 8	< 500	0/59 (0)
	500 - 2 000	3/32 (9,4%)
	> 2 000	3/7 (42,9%)

Tableau XIII : Mortalité, [Hb] préopératoire et pertes sanguines d'après Spence, 1990 [407].

	Décès / Total (%)	
[Hb] préopératoire *		
> 10 g.dL ⁻¹	3/93	(3,2%)
6 - 10 g.dL ⁻¹	1/20	(5%)
Pertes sanguines ‡		
> 500 mL	4/54	(7,4%)
< 500 mL	0/59	(0)
[Hb] préopératoire et pertes sanguines ‡		
> 10 g.dL ⁻¹ + > 500 mL	3/44	(6,8%)
> 10 g.dL ⁻¹ + < 500 mL	0/49	(0)
6 - 10 g.dL ⁻¹ + > 500 mL	1/10	(10)
6 - 10 g.dL ⁻¹ + < 500 mL	0/10	(0)

* $p > 0,25$; ‡ $p < 0,025$

Certaines remarques doivent être faites sur ce type d'études :

- Les grandes séries africaines, si elles éclairent sur la tolérance humaine à l'hémodilution en dehors de techniques sophistiquées, ne correspondent pas au niveau d'exigence de sécurité dans notre société. De plus, l'existence d'une anémie chronique préalable à l'accident aigu est vraisemblable, du fait de sa nature endémique dans ces pays.
- Les séries de témoins de Jéhovah sont limitées et portent sur des sujets ayant accepté une augmentation du risque vital en rapport avec l'absence de transfusion. Ainsi, les taux de mortalité périopératoire de 61% et 33%, pour les [Hb] préopératoires inférieures à 6 g.dL⁻¹ ou compris entre 6,1 et 8 g.dL⁻¹ respectivement, sont inacceptables en dehors de ce contexte.
- Les survies observées malgré des [Hb] très basses sont associées à des soins périopératoires particuliers (hypothermie, poursuite de la sédation et curarisation sous ventilation en postopératoire) qui comportent leur propre morbidité et mortalité. La surveillance par mesure de la $S\bar{V}O_2$, dont la fiabilité a été validée pour les taux bas d'Ht

[408], est particulièrement indiquée pour juger de la tolérance de ces anémies extrêmes. Là encore, lorsqu'un tel monitoring n'est pas par ailleurs nécessaire, il convient de prendre en compte la morbidité propre au cathétérisme cardiaque, et de la comparer avec celle de la transfusion pour juger du meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient.

On peut néanmoins déduire de ces données qu'il est certainement dangereux de descendre au-dessous de valeurs de l'ordre de 4 à 6 g.dL⁻¹ en périopératoire chez l'homme sain. Si ces données justifient l'absence de transfusion « systématique » avant que ces seuils soient atteints, elles n'indiquent pas quelle valeur seuil serait sans danger chez l'adulte jeune non pathologique. Ces incertitudes expliquent que les valeurs indiquées dans les conférences de consensus comportent une certaine marge de sécurité par rapport aux valeurs les plus basses de la littérature et soient constamment associées à des réserves fondées sur le jugement clinique, même si celui-ci n'est pas défini. Une autre explication et d'autres réserves viennent du fait que ces valeurs ne sont pas valables en cas de pathologie, et qu'il n'est pas toujours aisé de faire la part entre les sujets totalement sains et les sujets pathologiques.

2.4.2. Limites acceptables de l'hémodilution chez les sujets pathologiques

Toutes les pathologies n'orientent pas les limites acceptables de l'hémodilution dans le même sens.

- *Anémie chronique*

L'existence d'une anémie chronique améliore la tolérance à l'anémie, ce qui doit être pris en considération dans les seuils décrits de tolérance.

Brimacombe décrit un cas de survie malgré une [Hb] à 1,4 g.dL⁻¹, mais la patiente avait une concentration de base à 10,8 g.dL⁻¹ donc un certain degré d'anémie chronique [350].

De même, les articles de l'équipe de Spence sur les témoins de Jéhovah montrent qu'une [Hb] préopératoire à 8 g.dL⁻¹ pouvait être toléré [402, 407]. Le fait que l'anémie fût préalable à la chirurgie laisse la place à des anémies d'installation ancienne.

- *Patients en soins intensifs*

Un seul travail de grande ampleur a étudié les risques potentiels de l'anémie et les bénéfices éventuels de la transfusion sanguine dans une étude contrôlée randomisée incluant plusieurs centaines de patients admis en unité de soins intensifs. Cette étude a comparé deux politiques transfusionnelles, une approche restrictive et une stratégie libérale. Un collectif de 838 malades normovolémiques ont été inclus après la réanimation initiale lorsque leur [Hb] était inférieure à 9 g.dL⁻¹ dans les 72 heures suivant leur admission en soins intensifs. Dans le groupe restrictif, 418 malades ont été transfusés quand leur [Hb] était inférieure à 7 g.dL⁻¹ en visant à maintenir l'[Hb] entre 7 et 9 g.dL⁻¹. Dans le groupe libéral, 420 malades ont été transfusés lorsque leur [Hb] était inférieure à 10 g.dL⁻¹ en maintenant une [Hb] entre 10 et 12 g.dL⁻¹. La mortalité à 30 jours était similaire dans les deux groupes (18,7 vs 23,3%, p = 0,11). Cependant, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe restrictif chez les malades ayant un score APACHE II inférieur à 20 (8,7 vs 16,1%, p = 0,03) et chez les malades âgés de moins de 55 ans (5,7 vs 13%, p = 0,02). D'autre part, la mortalité au cours de l'hospitalisation était significativement plus faible dans le groupe restrictif (22,2 vs 28,1%, p = 0,05). En revanche, chez les malades ayant une pathologie cardiaque clinique la mortalité n'était pas significativement différente entre les deux groupes (20,5 vs 22,9%, p = 0,69). Les auteurs concluent qu'une politique transfusionnelle restrictive est au moins aussi efficace qu'une stratégie libérale chez les malades admis en réanimation.

Sur la base de ces résultats, il peut être recommandé que les patients de réanimation soient transfusés quand leur [Hb] diminue au-dessous d'une valeur seuil de 7 g.dL⁻¹ pour maintenir cette [Hb] entre 7 et 9 g.dL⁻¹. La diversité des malades inclus dans cette étude suggère que ces conclusions puissent être étendues à la plupart des patients de soins intensifs à l'exception toutefois des patients ayant une symptomatologie coronaire qui nécessitent des études complémentaires. L'application de ces résultats au contexte opératoire et aux hémorragies aiguës ne peut être envisagée qu'après la réalisation d'études complémentaires.

- *L'opéré cardiovasculaire*

C'est à une réduction de tolérance qu'aboutit un grand nombre de pathologies, au premier rang desquelles les pathologies cardiaques. Comme pour le sujet sain, les études cliniques tirent plus leur intérêt de la confirmation qu'elles apportent aux données physiologiques, qu'à leur propre rigueur méthodologique.

- Etudes montrant une mauvaise tolérance de l'anémie chez le cardiaque

Rao *et al.* ont réalisé des mesures hémodynamiques et électrocardiographiques chez 28 patients anesthésiés pour pontage aorto-coronaire, avant et 5 min après le retrait de 10 mL.kg⁻¹ de sang remplacés par 30 mL.kg⁻¹ de Ringer-lactate [409]. Ils ont trouvé que l'hémodilution n'était bien tolérée que chez les sujets dont la PTDVG était inférieure à 15 mmHg. Chez les autres, le débit cardiaque chutait en moyenne, avec parfois apparition de modifications électrocardiographiques de type ischémique.

Rao et Montoya ont étudié 48 patients lors de l'hémodilution intentionnelle sous anesthésie générale avant pontage aorto-coronaire [410]. Ils ont été répartis en deux groupes selon leur fonction ventriculaire gauche : celle-ci n'était pas altérée chez 21 patients (PTDVG = 12 ± 2 mmHg, fraction d'éjection = 64 ± 8%, pas de dyskésie segmentaire échocardiographique), alors qu'elle l'était chez 27 (PTDVG = 18 ± 2 mmHg, fraction d'éjection = 39 ± 10%, dyskésie segmentaire chez 24 patients sur 27). L'[Hb] est passée dans les deux groupes approximativement de 14 g.dL⁻¹ à 9,5 g.dL⁻¹, cependant que le sang retiré était remplacé par une quantité double d'un soluté de Ringer. Dans les deux groupes la fréquence cardiaque a augmenté. Dans le groupe sans altération ventriculaire gauche, le débit cardiaque a augmenté, la pression artérielle n'a pas changé et aucune modification électrocardiographique n'est apparue. Dans l'autre groupe, le débit cardiaque a chuté significativement, ainsi que la pression artérielle, et un sous-décalage du segment ST a été observé chez 6 patients sur 27 (22%, p < 0,01). La conclusion est que l'hémodilution chez le coronarien n'est pas supportée de la même façon selon l'existence ou l'absence d'altérations de la fonction ventriculaire gauche [410]. Il n'est pas possible de juger si cet article inclut ou non les données du résumé précédemment cité [409].

Weisel *et al.* ont étudié les performances hémodynamiques de deux groupes de patients selon qu'ils recevaient des cristalloïdes (n = 14) ou des colloïdes (n = 13) pour maintenir la normovolémie dans les suites de chirurgie cardiaque [411]. Tous étaient transfusés si [Hb] était inférieure à 7 g.dL⁻¹. Il existait une corrélation directe entre [Hb] et l'extraction myocardique d'O₂ (r = 0,71 ; p < 0,001) et des lactates (r = 0,69 ; p < 0,01). En postopératoire immédiat, une extraction normale des lactates (> 2 mg.dL⁻¹), de l'O₂ (> 6 mL.dL⁻¹) et un contenu normal en O₂ du sinus coronaire (> 7 mL.dL⁻¹) n'étaient obtenus que pour une valeur d'[Hb] supérieure à 10 g.dL⁻¹. Il n'y a pas eu de mortalité liée à l'anémie, mais les index fins ont mis en évidence le danger potentiel de celle-ci chez ce type de patients.

Hogue *et al.* [412] ont conduit une étude reprenant les résultats de deux études publiées par ailleurs et comparant l'EPO à la transfusion autologue programmée ou à l'hémodilution normovolémique. Au total, 190 malades ont été étudiés par monitoring continu de l'ECG, une semaine avant la chirurgie, pendant la chirurgie et 24 heures après l'intervention. Au total, 61 (34%) des 181 malades évaluables ont présenté des épisodes d'ischémie myocardique. Les malades ayant un hématoците inférieur à 28% après la chirurgie avaient une probabilité plus grande de présenter des épisodes d'ischémie myocardique. Après ajustement pour les autres facteurs de risque, un hématoците inférieur à 28%, une tachycardie et les facteurs de risques cardiovasculaires étaient les trois prédicteurs du risque de survenue d'épisodes d'ischémie myocardique. Les auteurs concluent qu'un hématoците inférieur à 28% est un facteur de risque indépendant d'ischémie myocardique au cours de la chirurgie non cardiaque. Pour éviter la survenue de complications cardiaques, un seuil transfusionnel plus élevé, une meilleure surveillance de la tachycardie et un monitoring pour la détection de l'ischémie myocardique sont nécessaires.

- Etudes montrant une bonne tolérance de l'anémie chez le cardiaque

Johnson *et al.* ont étudié les suites de chirurgie de revascularisation myocardique. Le taux d'Ht peropératoire moyen était de l'ordre de 22%. Aucune différence de morbidité/mortalité n'est apparue, selon que les patients étaient transfusés en postopératoire de façon « libérale » (Ht moyen = 32%) ou « restrictive » (Ht moyen = 25%). La conclusion est que la décision de transfusion doit reposer, là encore, plus sur une analyse clinique que sur un taux spécifique d'Ht [413].

Bush *et al.* [414] ont réalisé une étude prospective randomisée chez 99 malades devant bénéficier d'une intervention pour chirurgie de l'aorte abdominale sous-rénale comparant deux seuils transfusionnels 9 vs 10 g.dL⁻¹. Les [Hb] étaient bien statistiquement différentes entre les deux groupes : 11,0 ± 1,2 vs 9,8 ± 1,3 g.dL⁻¹. Il n'a été observé aucune

différence significative concernant la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire postopératoire. Les auteurs concluent qu'un seuil transfusionnel de 9 g.dL^{-1} peut être appliqué sans risque d'augmenter la morbidité ou la mortalité postopératoire chez les malades opérés de l'aorte abdominale sous-rénale.

Bracey *et al.* [415] ont réalisé une étude randomisée pour déterminer si le seuil transfusionnel modifiait la morbidité ou la mortalité après chirurgie pour pontage aorto-coronaire. Un collectif de 428 malades consécutifs devant subir une chirurgie pour pontage aorto-coronaire ont été prospectivement randomisés en deux groupes : 212 ont été transfusés si leur [Hb] était inférieure à 8 g.dL^{-1} et 216 ont été transfusés selon le protocole institutionnel quand l'[Hb] était inférieure à 9 g.dL^{-1} . Les deux groupes de malades sont comparables selon leurs données préopératoires et peropératoires. Le nombre de CGR transfusés est significativement différent entre les deux groupes ($0,9 \pm 1,5$ vs $1,4 \pm 1,8$ unités, $p = 0,0005$). Aucune différence significative de morbi-mortalité n'a été observée et l'évaluation individuelle de la tolérance fonctionnelle de l'anémie n'a pas montré de différence significative entre les groupes. Les auteurs concluent que dans le contexte de pontage aorto-coronarien, un seuil transfusionnel de 8 g.dL^{-1} ne modifie pas la morbidité et la mortalité postopératoire.

Hebert *et al.* [416] ont publié récemment les données d'un sous-groupe de malades ayant une pathologie cardiovasculaire admis en unité de soins intensifs. Ces malades étaient inclus dans une étude plus large contrôlée randomisée précédemment publiée [417]. De l'étude initiale comportant 838 malades, 357 malades ayant une pathologie cardiovasculaire ont été inclus après la réanimation initiale lorsque leur [Hb] était inférieure à 9 g.dL^{-1} dans les 72 heures suivant leur admission en soins intensifs. Dans le groupe restrictif, 160 malades ont été transfusés quand leur [Hb] était inférieure à 7 g.dL^{-1} en visant à maintenir l'[Hb] entre 7 et 9 g.dL^{-1} . Dans le groupe libéral, 197 malades ont été transfusés lorsque leur [Hb] était inférieure à 10 g.dL^{-1} en maintenant une [Hb] entre 10 et 12 g.dL^{-1} . Les caractéristiques des malades étaient comparables entre les deux groupes. La concentration de l'hémoglobine était significativement différente ($8,5 \pm 6,2$ vs $10,3 \pm 6,7 \text{ g.dL}^{-1}$). Les malades du groupe restrictif ont reçu significativement moins de CGR ($2,4 \pm 4,1$ vs $5,2 \pm 5,0$ unités). L'aggravation du score de défaillance multiviscérale est plus faible dans le groupe restrictif que dans le groupe libéral ($0,2 \pm 4,2$ vs $1,3 \pm 4,4$). La mortalité a été identique dans les deux groupes y compris la mortalité à 30 jours (23% vs 23%). Chez les 257 malades ayant une insuffisance coronaire, la mortalité tend à être plus élevée (non significatif) dans le groupe restrictif que dans le groupe libéral. Les auteurs concluent qu'une stratégie transfusionnelle restrictive paraît sûre chez la plupart des malades ayant une pathologie cardiovasculaire. Toutefois, aucune conclusion ne peut être effectuée chez les malades ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde.

- Etude suggérant une mauvaise tolérance d'un hématoците élevé chez le cardiaque

Spiess *et al.* [418] ont étudié la relation entre l'hématocrite d'entrée en réanimation après chirurgie pour pontage aorto-coronaire et la fréquence des complications cardiaques postopératoires. Pour réaliser cette étude, les données de 2202 patients qui n'avaient pas été spécifiquement entrées dans la base de données dans le but de réaliser cette étude, ont été utilisées. Selon la valeur de l'hématocrite à l'entrée en réanimation, immédiatement après la chirurgie pour pontage aorto-coronaire, les malades ont été répartis en trois groupes : hématoците élevé ($\geq 34\%$), hématoците moyen (25 à 33%) et hématoците bas ($\leq 24\%$). Dans le groupe ayant l'hématoците le plus élevé, la fréquence des infarctus postopératoires est significativement plus élevée que dans les autres groupes (8,3% vs 5,5% et 3,6% respectivement dans les groupes hématoците moyen et bas, $p < 0,003$). De même la fréquence des dysfonctions ventriculaires gauches est significativement plus élevée dans le groupe hématoците élevé (11,7%) que dans les groupes hématoците moyen (7,4%) ou bas (5,7%). La mortalité postopératoire est plus élevée dans le groupe hématoците élevé (8,6%) que dans les groupes hématoците moyen (4,5%) ou bas (3,2%). Dans l'analyse multivariée, l'hématoците élevé est le facteur prédictif le plus significatif indiquant la survenue d'une complication postopératoire. Les auteurs concluent qu'un hématoците postopératoire élevé est associé à un risque plus élevé d'infarctus postopératoire et qu'en conséquence il n'y a aucun fondement à vouloir recommander un seuil transfusionnel plus élevé chez les malades opérés d'un pontage coronaire.

- Etudes suggérant d'éventuels effets délétères de la transfusion chez le cardiaque

Deux études de type rétrospectif méritent d'être mentionnées car elles abordent un problème essentiel qui est celui de distinguer les effets de l'anémie de ceux de la transfusion proprement dite, dans le sens où la transfusion pourrait également avoir des effets délétères en rapport soit avec le vieillissement des globules rouges conservés (problème de l'âge du sang) soit avec les leucocytes ou les cytokines contenues dans les CGR conservés. Une étude prospective randomisée comparant des CGR déleucocytés par filtration à des CGR appauvris en leucocytes doit également être discutée.

Hardy *et al.* [419] ont effectué une étude rétrospective portant sur 2 661 malades consécutifs, opérés cardiaques, valvulaires ou coronariens, et ont étudié les facteurs prédictifs des principales complications postopératoires incluant les complications cardiaques. L'[Hb] la plus basse est associée statistiquement à la durée la plus longue d'hospitalisation et à la fréquence la plus élevée des complications abdominales et rénales mais n'est pas un facteur prédictif de l'infarctus myocardique postopératoire des complications pulmonaires ou de la mortalité. L'incidence des complications augmente avec le nombre de transfusions indépendamment de l'[Hb]. Les auteurs concluent que l'[Hb] minimale est statistiquement associée à certaines complications (rénales et abdominales) mais n'est pas un facteur prédictif d'autres complications (cardiaques et pulmonaires). De plus, pour les complications significativement associées au degré d'anémie postopératoire, il n'est pas possible de distinguer les effets de l'anémie *per se* de ceux de la transfusion.

Sprung *et al.* [420] ont effectué une étude cas-témoin incluant sur un collectif de 6 948 malades, 107 malades ayant présenté un infarctus du myocarde postopératoire et ont apparié ces malades à 107 témoins ayant des caractéristiques identiques. L'analyse multivariée a permis d'identifier des facteurs prédictifs des complications cardiaques. L'existence d'une insuffisance coronaire clinique et/ou d'une pathologie valvulaire sont les deux prédicteurs de l'infarctus du myocarde postopératoire. La présence d'une insuffisance ventriculaire gauche et le nombre d'unités transfusées sont les deux principaux facteurs prédictifs de la mortalité cardiaque. Toutefois, dans cette étude, comme dans d'autres de ce type, il est impossible de distinguer les effets du saignement de ceux de l'anémie et de la transfusion. En dépit du grand nombre de cas étudiés, il n'est donc pas possible d'en retirer des recommandations.

Enfin, il convient de mentionner l'étude de Van de Watering *et al.* [421] qui ont étudié environ 900 malades opérés d'une chirurgie cardiaque et ayant été randomisés pour être transfusés soit avec des CGR appauvris en leucocytes (n = 306), soit avec des CGR déleucocytés par filtration immédiatement avant la transfusion (n = 305), soit avec des CGR déleucocytés par filtration avant le stockage (n = 303). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la durée d'hospitalisation ou la survenue de complications cardiaques ou infectieuses postopératoires. Cependant, on note une tendance à observer moins de complications cardiaques et infectieuses chez les malades ayant reçu des CGR déleucocytés par filtration. La mortalité à 60 jours est significativement plus faible dans les groupes ayant reçu des CGR déleucocytés par filtration avant la transfusion (3,6%) ou avant le stockage (3,3%) par rapport au groupe ayant reçu des CGR appauvris en leucocytes (7,8%, p = 0,015). Les auteurs concluent qu'en chirurgie cardiaque, particulièrement lorsqu'une transfusion de plus de 3 CGR est nécessaire, l'utilisation de CGR déleucocytés par filtration peut diminuer la mortalité postopératoire.

Cette étude est un argument supplémentaire pour suggérer qu'indépendamment du degré d'anémie postopératoire, la transfusion puisse avoir des effets propres bénéfiques ou délétères.

2.4.3. Limites acceptables de l'hémodilution en fonction de l'âge

- En dehors de la néonatalogie, il semble que la tolérance de l'enfant sain à l'hémodilution, c'est à dire à l'anémie aiguë normo- ou hypervolémique, soit la même que celle de l'adulte jeune sain. Plusieurs études cliniques ont aidé à percevoir les limites de l'hémodilution normovolémique chez l'enfant.

Chez des enfants âgés de 3,4 à 19,9 ans, opérés du rachis, Haberkern *et al.* [422] ont réalisé une hémodilution normovolémique sous hypothermie et hypotension contrôlée. L'Ht était abaissé à 20-25% après l'induction anesthésique, et le sang n'était retransfusé que lorsque l'Ht passait au-dessous de 12-14% ou en fin d'intervention. La saturation en O₂ du sang veineux mêlé (S \bar{v} O₂) a chuté lorsque l'Ht s'abaissait en dessous de 20%, mais il n'est apparu ni augmentation de la concentration de lactates ni acidose métabolique.

Chez des enfants âgés de 1 à 17 ans, anesthésiés pour un prélèvement de moelle, Perez De Sa [423] a noté également une chute de la S \bar{v} O₂ à la fin du prélèvement médullaire, alors que l'Ht était en moyenne à 18 ± 3% ; mais les concentrations de pyruvate et de lactate restaient dans les limites de la normale.

Dans une étude rétrospective portant sur 110 enfants témoins de Jéhovah, âgés de 6 mois à 12 ans (5,2 à 42,3 kg), opérés de cardiopathie sous circulation extra-corporelle (CEC), un seul décès était directement imputable à l'absence de transfusion sanguine [424]. Dans une autre étude réalisée en chirurgie cardiaque chez des enfants âgés de 1,5 à 17 ans (9,1 à 63 kg), l'Ht a été abaissé de 47,3% en préopératoire à 34,6% à la fin de l'hémodilution normovolémique, puis à 17,9% au cours de la CEC, sans complication [425].

En conclusion, il semble que l'enfant, dont l'affinité de l'Hb pour l'O₂ est moins élevée que chez l'adulte puisse maintenir un métabolisme cellulaire en aérobose pour des chiffres d'Ht aussi bas que 15% grâce à un accroissement de l'extraction tissulaire en O₂.

- Il n'existe pas d'étude spécifique chez le sujet âgé. Les conférences de consensus qui abordent le thème tendaient à faire les mêmes recommandations que chez le sujet coronarien en raison de la plus grande fréquence de cette pathologie avec l'âge. Toutefois, deux études rétrospectives, effectuées avec une méthodologie rigoureuse apportent des informations aidant à définir à partir de données épidémiologiques le seuil transfusionnel chez des vieillards ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique.

Carson *et al.* [426] ont étudié les effets de la transfusion périopératoire sur la mortalité à 30 et 90 jours dans le cadre d'un travail rétrospectif effectué dans 20 hôpitaux américains pour la période 1983-1993. Un total de 8 787 malades consécutifs âgés de plus de 60 ans hospitalisés pour fracture du col du fémur ont été inclus dans l'étude. Le seuil transfusionnel a été défini comme l'[Hb] la plus basse avant la première transfusion chez les malades transfusés et le plus bas pendant la période de l'étude chez les malades non transfusés. La mortalité globale à 30 jours est 4,6% (IC 95%, 4,1-5,0%) et à 90 jours 9,0% (8,4-9,6%). Au total, 42% (n = 3 699) des malades ont été transfusés. Parmi les malades ayant une [Hb] entre 8 et 10 g.dL⁻¹, 55,6% ont été transfusés, alors que 90,5% des malades ayant une [Hb] inférieure à 8 g.dL⁻¹ ont reçu une transfusion. La transfusion n'a pas modifié le risque de mortalité postopératoire après ajustement pour certaines covariables comme l'[Hb], la pathologie cardiovasculaire et quelques autres facteurs de mortalité, l'odds ratio est de 0,96 (IC 95%, 0,74 – 1,26) pour la mortalité à 90 jours et 1,08 (IC 95%, 0,90 – 1,29) pour la mortalité à 30 jours. Les auteurs concluent que la transfusion périopératoire ne modifie pas la mortalité lorsque l'[Hb] est comprise entre 8 et 10 g.dL⁻¹. Pour des [Hb] inférieures à 8 g.dL⁻¹, 90,5% ayant été transfusés, aucune conclusion quant à la modification du risque de mortalité par la transfusion n'a été faite.

Carson *et al.* [427] ont réalisé une étude pilote, contrôlée, randomisée, chez 84 malades devant subir une intervention de chirurgie orthopédique pour fracture du col du fémur et ayant une [Hb] inférieure à 10 g.dL⁻¹ ont été randomisés en deux groupes. Dans le groupe 1, la transfusion a été effectuée en cas de survenue de symptômes en rapport avec l'anémie ou si [Hb] était inférieure à 8 g.dL⁻¹. Dans le groupe 2, les malades ont été transfusés au moment de la randomisation et ensuite pour maintenir [Hb] à 10 g.dL⁻¹. Au moment de l'inclusion, [Hb] était de 9,1 ± 0,6 g.dL⁻¹. Après randomisation [Hb] était en moyenne plus élevée de 1 g.dL⁻¹ dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Le nombre de CGR reçus par les malades du groupe 1 était significativement plus faible que celui des malades du groupe 2. A 60 jours, la mortalité ou l'incapacité à se déplacer sans assistance était de 39% dans le groupe 1 et de 45% dans le groupe 2 (NS). A 60 jours, la mortalité était de 11,9% dans le groupe 1 et de 4,8% dans le groupe 2. Les auteurs concluent que la diminution du seuil transfusionnel est une technique efficace et économique de produits sanguins. Cependant, cette étude n'a pas la puissance statistique pour comparer la morbidité et la mortalité de ces deux stratégies transfusionnelles.

La seule étude abordant l'effet de [Hb] sur la durée d'hospitalisation a été faite à la Mayo Clinic entre 1989 et 1990 chez 332 sujets âgés de 71 ans en moyenne, opérés d'une prothèse totale de hanche pour pathologie dégénérative [428]. En moyenne la durée d'hospitalisation était un peu supérieure à 10 jours et [Hb] était compris entre 8 et 14 g.dL⁻¹, avec une moyenne à 10,7 g.dL⁻¹. S'il a été retrouvé des différences significatives de durée d'hospitalisation en fonction de l'âge ou du chirurgien, il n'en a pas été trouvé en relation avec l'[Hb] en préopératoire ou au départ de l'hôpital. Avec ces valeurs d'hémoglobininémie, il n'y a donc pas d'argument pour transfuser afin de raccourcir l'hospitalisation.

2.4.4. Situations évolutives

L'ensemble de ce qui a été indiqué précédemment sous-entend la normovolémie, mais également une certaine stabilité de la situation. En cas de saignement massif, l'urgence veut que soient simultanément administrés des CGR et des substituts du plasma. Ce n'est qu'une fois l'hémostase chirurgicale faite qu'il sera possible d'affiner les apports. Le monitoring de l'[Hb] en salle d'opération ou, à défaut, celui de l'Ht est souhaitable, y compris dans ces cas, mais on ne peut attendre dans ces circonstances que des approximations grossières. Ainsi, la différence de mortalité constatée entre l'étude de Carson *et al.* [402] et celle de Spence *et al.* [407] provenant du même groupe de patients s'explique par le fait que les urgences avaient été exclues de la seconde étude. Rappelons (*Tableaux XI et XIII*) que la mortalité hospitalière était de 5% pour une chirurgie réglée chez des sujets non transfusés ayant une [Hb] comprise entre 6 et 10 g.dL⁻¹ alors qu'elle était de 33% pour une [Hb] entre 6 et 8 g.dL⁻¹ pour tout type de chirurgie, urgences non exclues. Les seuils tolérables d'hémodilution ne sont pas les mêmes pour la chirurgie urgente et la chirurgie programmée.

2.4.5. Limites de l'hémodilution en fonction des différentes phases de la période périopératoire

- *En préopératoire*

Deux éléments sont à prendre en considération : la situation présente du patient et l'évaluation des événements à venir. Lorsqu'il existe des signes préopératoires de mauvaise tolérance, que l'anémie soit aiguë ou chronique, la situation ne se distingue pas de ce qui est indiqué par ailleurs (cf. anémie chronique ou aiguë). La prévision d'une intervention hémorragique et/ou de suites opératoires comportant des contraintes métaboliques fait prévoir la nécessité d'une transfusion. Celle-ci est fréquemment nécessaire lorsque l'[Hb] préopératoire est inférieure à 8 g.dL⁻¹ et le saignement peropératoire supérieur à 500 mL. Mais il n'existe pas de données permettant de préférer une transfusion préopératoire à une prescription adaptée aux événements tels qu'ils surviennent. L'âge, l'état supposé des coronaires et de la fonction ventriculaire gauche sont les principaux facteurs de la décision.

En l'absence de signes préopératoires de mauvaise tolérance, il n'existe pas de donnée justifiant une modification du seuil transfusionnel en cas d'intervention mineure non hémorragique, du seul fait de l'intervention ou de l'anesthésie.

- *En peropératoire*

La baisse de la consommation d'O₂ et la surveillance étroite exercée par l'anesthésiste-réanimateur font que des [Hb] basses, c'est-à-dire de l'ordre de 7 g.dL⁻¹, sont généralement bien tolérées par les sujets jeunes sans pathologie médicale ou anémiques chroniques bien compensés. Lorsque les valeurs plus basses sont envisagées ou ces mêmes valeurs chez des sujets pathologiques, le monitoring de la $S\bar{v}O_2$ peut être recommandé. Chez le sujet coronarien des concentrations inférieures à 8 g.dL⁻¹ peuvent être mal supportées, une détection de l'ischémie myocardique par monitoring du segment ST est recommandée.

- *En postopératoire*

Deux facteurs sont à prendre en considération. D'une part la contrainte métabolique est plus élevée, d'autre part la surveillance est généralement moins rapprochée qu'au bloc opératoire au fur et à mesure que le temps passe.

Schématiquement deux attitudes sont possibles : soit adapter les traitements et la surveillance au niveau d'hémodilution, soit adapter le niveau d'hémodilution aux possibilités de la thérapeutique et de la surveillance. Ainsi, l'absence de frisson obtenu par le maintien de la normothermie ou la poursuite de l'anesthésie, et la surveillance en soins intensifs peuvent autoriser des taux d'hémodilution comparables à ceux du peropératoire, lorsque l'évolution reste non compliquée. A l'opposé, la prévision d'un frisson ou d'une fièvre, d'une agitation, une surveillance ordinaire en salle peuvent faire préférer une [Hb] moins basse.

Dans le cas de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, de l'angor instable et de l'insuffisance ventriculaire gauche, il apparaît raisonnable de rester au-dessus du seuil de 10 g.dL⁻¹. Chez le sujet coronarien, des concentrations inférieures à 8 g.dL⁻¹ peuvent être mal supportées. La transfusion est adaptée au débit du saignement observé, de façon à maintenir [Hb] supérieure au seuil. Une détection de l'ischémie myocardique par monitoring du segment ST est recommandée.

Ces recommandations sont valables également pour la femme enceinte et les enfants âgés de plus de 2 ans.

Dans la mesure où la complexité des situations rencontrées laisse une grande marge d'appréciation au clinicien, seule une évaluation rétrospective de la justification de la transfusion est possible. Pour la permettre, il est nécessaire que le dossier médical comporte la mention, non seulement des produits transfusés, mais également du motif de cette transfusion.

2.5. METHODES D'EPARGNE DE LA TRANSFUSION HOMOLOGUE

Les alternatives à la transfusion regroupent certaines méthodes thérapeutiques dont le but est d'éviter ou de limiter la transfusion de sang homologue. Ces méthodes incluent la transfusion autologue programmée, l'EPO, l'hémodilution aiguë normovolémique, la récupération peropératoire et postopératoire, le traitement martial et les transporteurs d'oxygène. La plupart de ces méthodes ont démontré leur efficacité. Le problème est d'en définir les indications appropriées. Aujourd'hui, on estime que les indications reposent sur la définition la plus précise possible des besoins transfusionnels individuels. Ceci suppose d'estimer les pertes sanguines prévisibles pour une intervention chirurgicale

donnée et de définir pour un malade donné les pertes sanguines qui peuvent être tolérées sans une transfusion sanguine. Les techniques alternatives ne sont indiquées que lorsque les pertes prévisibles dépassent les pertes tolérables sans transfusion. L'indication précise d'une technique par rapport à une autre dépendra du délai avant l'intervention chirurgicale et de l'efficacité que l'on peut attendre de la technique pour l'intervention chirurgicale envisagée.

2.5.1. Transfusion autologue de globules rouges

2.5.1.1. Transfusion autologue programmée (TAP)

- *Les différentes techniques*

La transfusion autologue « programmée » (TAP) ou « différée » est la transfusion au malade, en per- et en postopératoire de son propre sang, qu'il a déposé au site transfusionnel dans les semaines qui précèdent l'intervention chirurgicale. Les deux techniques sont résumées dans le *Tableau XVI*.

Tableau XVI : Techniques de la transfusion autologue programmée.

Prélèvements séquentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Un prélèvement par semaine (le plus souvent) - Dernier prélèvement ≥ 72 heures avant l'intervention chirurgicale - Séparation du sang total en CGR (durée de conservation : 35-42 jours en solution adénine) et PFC - Technique des « sauts de grenouille » possible si $> 4-5$ unités - Mêmes contrôles que pour le don homologue (sérologies, transaminases)
Prélèvement par érythrocytaphérèse	<ul style="list-style-type: none"> - Un seul prélèvement de 2 à 3 unités de CGR environ 3 semaines avant l'intervention - Prélèvement sélectif de globules rouges sur un séparateur de cellules avec restitution simultanée du plasma et de la couche leucoplaquettaire au patient. - Compensation volémique des globules rouges prélevés par un substitut colloïdal.

Les deux méthodes ont en commun des contre-indications identiques, des prélèvements effectués dans un site transfusionnel et une autorisation de conservation sur SAGM de 42 jours. Dans certaines situations immuno-hématologiques très rares, telles des polyimmunisations complexes ou la présence d'antigènes publics, il est possible d'envisager des prélèvements plus de 6 semaines avant la date prévue pour l'intervention et de conserver les CG par congélation.

Les deux méthodes diffèrent en plusieurs points : l'érythrocytaphérèse ne demande au patient qu'un seul déplacement au site préleveur ; elle nécessite d'avoir une hémoglobémie supérieure ou égale à 13 g.dL^{-1} et un volume sanguin total supérieur ou égal à 3 L (soit un poids $\geq 45 \text{ kg}$) pour autoriser le prélèvement, alors que le seuil permettant une TAP séquentielle est moindre (11 g.dL^{-1}) ; elle ne permet pas la mise en réserve de plasma frais congelé.

Pour les interventions chirurgicales où une transfusion est probable, le sang autologue peut constituer tout ou partie des apports transfusionnels. La TAP n'élimine évidemment pas l'éventualité d'une transfusion homologue si nécessaire. Elle ne peut et ne doit donc pas être présentée au malade comme une garantie de non-exposition au sang homologue. On peut toutefois escompter que la TAP diminue les risques résiduels de la transfusion homologue en diminuant le nombre d'unités homologues transfusées.

- *Efficacité sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue*

La capacité de la TAP à réduire l'exposition à la transfusion homologue est conditionnée par la quantité de globules rouges régénérés par le patient. Habituellement, les malades arrivent à l'intervention avec une réserve de sang autologue de 2-4 unités, et une hémoglobémie qui n'est abaissée que de $1-2 \text{ g.dL}^{-1}$ par rapport aux valeurs précédant la TAP. L'efficacité de la TAP sur la réduction de l'exposition à la transfusion allogénique est validée par des études prospectives randomisées, en fait peu nombreuses. Une méta-analyse du groupe « International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators » a repris six études randomisées rassemblant 933 patients opérés d'une tumeur colique, d'une résection hépatique ou d'une arthroplastie totale de hanche [429]. La TAP réduit l'exposition à la transfusion allogénique (OR : 0,17 ; IC à 95% = 0,08-0,32). Il existe par ailleurs de nombreuses études prospectives non randomisées ou rétrospectives avec un groupe contemporain sans TAP concluant à l'efficacité de la méthode.

A partir d'une enquête réalisée sur l'ensemble des anesthésies en France [430], il a été mis en évidence une réduction par un facteur de 4,4 (IC à 95% : 2,2-8,8) de la transfusion homologue en cas d'utilisation de la TAP pour les arthroplasties de hanche et de genou [431]. Ainsi, études contrôlées comme enquête sur l'ensemble du pays ont fourni des résultats hautement significatifs et du même ordre de grandeur.

L'objet du débat est son champs d'application, compte tenu de ses inconvénients.

- *Inconvénients de la TAP*

- Incidents liés aux prélèvements autologues

Environ 2 à 5% des sujets sains donateurs de sang présentent des réactions vaso-vagales avec nausées, bradycardie et hypotension. Dans une large étude, le taux de réactions est de 4,3% pour les prélèvements de sang autologue, contre 2,7% pour des dons habituels [432]. Des complications plus graves ont été rapportées de façon anecdotique : hypotension sévère, convulsions, infarctus cérébral. Selon des informations de la Croix Rouge américaine, environ un patient sur 16 000 par an nécessiterait une hospitalisation à la suite du prélèvement de sang autologue [433]. Il n'existe pas d'étude permettant d'évaluer précisément une sous-population à haut risque, d'où pourraient émerger des contre-indications scientifiquement fondées. Les contre-indications classiques à la TAP font l'objet d'un consensus professionnel, à partir de ce qui apparaît « raisonnable ». Les spéculations concernent particulièrement les sujets ayant une maladie cardiaque ou vasculaire. Le risque est perçu de façon variable selon les auteurs.

Dans une étude non contrôlée du retentissement hémodynamique du prélèvement autologue dans une population considérée à risque, Spiess *et al.* relèvent 22% d'hypotension systolique, 5,4% de tachycardie, 2,2% de syncopes et concluent à la prudence chez de tels sujets [434]. A l'opposé, d'autres auteurs n'ont pas trouvé une fréquence accrue de ce type d'accident chez les sujets dont la pathologie cardiaque est stable [435, 436]. Ainsi, une étude a montré que 99% des prélèvements de sang autologue étaient effectués sans aucun incident dans une population de 559 malades ayant une maladie cardio-vasculaire « stable » [432]. Dans une autre étude [437], la TAP a été effectuée chez 79 candidats à un remplacement valvulaire aortique et une syncope nécessitant une hospitalisation de 24 heures a été relevée. La nature de ce collectif est imprécise mais il comporte une majorité de sténoses aortiques avec une surface médiane de 0,7 cm².

Ailleurs, en dépit de l'interruption du programme de TAP chez 12,2% des sujets pour cause d'aggravation d'un angor, Britton *et al.* ont mis en doute la relation entre le programme de prélèvements et l'aggravation de la symptomatologie [438]. Il n'existe pas de consensus quant à la nécessité d'interrompre la prise de médicaments pouvant altérer la capacité de l'organisme à s'adapter à une réduction brutale de la volémie : l'arrêt des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion relève de la prudence. De même, il est difficile d'établir l'efficacité de mesures destinées à éliminer ou réduire les complications du prélèvement (monitorage cardio-circulatoire, prélèvement « lent » sans garrot, expansion volémique simultanée par cristalloïdes) recommandées par certains [434].

En conclusion, compte tenu de la faiblesse des risques de la transfusion allogénique dans l'état actuel des connaissances, les études disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour affirmer que la TAP comporte moins de risques. Il est raisonnable de considérer que le prélèvement de sang autologue comporte un risque chez un patient ayant une pathologie cardio-vasculaire. Il apparaît faible, mais justifie de reposer la question de la validité de l'indication de la TAP chez ce patient.

- Augmentation de la probabilité d'une transfusion

Il est indéniable que les sujets ayant suivi un programme de TAP ont, en moyenne, une [Hb] préopératoire plus basse que les sujets n'en ayant pas suivi. Si l'exposition à une transfusion allogénique est réduite, l'exposition totale à la transfusion est plus élevée si l'on ajoute les unités autologues aux unités allogéniques [429, 439]. Certains risques en sont majorés :

- Risque d'erreur d'attribution : bien que faible, le risque d'erreurs mérite d'être mentionné car il n'est pas nul, au même titre que pour la transfusion allogénique.
- Risque infectieux : quelques cas isolés de transmission de bactéries (*Serratia liquefaciens*, *Yersinia enterocolitica*) ont été rapportés.

- Risque lié au report de l'intervention

Le délai nécessaire à la TAP peut conduire à retarder une intervention considérée comme non urgente. Le risque qui en découle, notamment en cas de chirurgie carcinologique ou cardio-vasculaire, est inconnu et difficile à évaluer.

- Coût élevé

Le prix de revient des concentrés autologues est supérieur à celui des concentrés allogéniques : surcoût de temps, circuits spécifiques, déplacement des patients, frais de transport pour les concentrés prélevés à distance. En fait, le surcoût est surtout lié aux prélèvements excédentaires non transfusés au malade et jetés. Des études nord-américaines de coût/utilité de la TAP par la technique des QALY ont pris en compte le pronostic et le coût du traitement des complications connues de la transfusion homologues [440-442]. Compte tenu du faible risque résiduel de la transfusion allogénique aujourd'hui, les études concluent à un coût considérable de la TAP. Ce point soulève des questions dépassant le cadre de recommandations pour la pratique clinique. Il est l'objet de vives controverses. Parmi les solutions proposées pour réduire ce coût, la moins contestée consiste à éviter de trop prélever, en optimisant les prélèvements à la probabilité de transfusion. Cette démarche a fait l'objet d'évaluations et doit être prise en compte dans des recommandations pour la pratique clinique.

- *Indications et contre-indications de la TAP*

Elles doivent prendre en compte le malade et le type d'intervention

Tout malade peut bénéficier en principe d'une TAP en l'absence des contre-indications résumées dans le *Tableau XVII*.

Tableau XVII : Contre-indications à une TAP liées au malade.

Exposant à un risque pour le malade	<ul style="list-style-type: none"> - Hb < 11g.dL⁻¹* ou Ht < 33% (contre-indication à la mise en route ou à la poursuite du programme) - Maladie infectieuse évolutive (urinaire, dentaire ou autre...) - Malades porteurs de sonde urinaire à demeure - Cardiopathie incluant : <ul style="list-style-type: none"> Angor instable Crise angineuse dans les 8 jours précédents Rétrécissement aortique serré Cardiopathie cyanogène - Artériopathie cérébrale occlusive sévère
Exposant à un risque pour la collectivité	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets porteurs de marqueurs viraux directs
Refus du malade	<ul style="list-style-type: none"> - Raisons personnelles, - Raisons religieuses (Témoins de Jéhovah)

* 13g.dL⁻¹ pour l'érythrocytaphérèse

En dehors des limites imposées dans le *Tableau XVII*, une pathologie cardiaque n'est pas en soi une contre-indication.

Il est possible d'effectuer une TAP en cas de pathologie cancéreuse en l'absence d'anémie ; toutefois, la TAP ne doit pas retarder une intervention jugée nécessaire à court terme.

- En obstétrique

La grossesse n'est pas une contre-indication de la TAP, mais son utilisation est un sujet de controverse [443, 444]. La TAP pourrait en effet provoquer une hypovolémie transitoire, une souffrance fœtale aiguë, des avortements au cours du premier trimestre [445] et des accouchements prématurés au cours du troisième trimestre de la grossesse [446]. De plus, le recours à la TAP est fortement discuté en raison du caractère difficilement prévisible des hémorragies du péripartum et de la très faible incidence de la transfusion sanguine en obstétrique qui rendraient le rapport bénéfique/risque de cette technique inacceptable.

Concernant les effets indésirables, il s'agit avant tout de malaises vagues. Kruskall *et al.* ont relevé une réaction vagale mineure sur 61 dons chez 39 parturientes au troisième trimestre ; le monitoring fœtal n'a mis en évidence aucun retentissement du don [16]. McVay *et al.* ont relevé 2,1% de réactions vagues mineures sur 341 dons, fréquence peu différente de celle observée dans la population générale de donneurs de sang. Dans cette série de 272 parturientes, la mortalité et la morbidité infantiles n'étaient pas plus élevées que dans la population générale [447]. Le nombre de patientes incluses dans les travaux concernant la TAP est très souvent insuffisant pour évaluer correctement l'incidence des complications materno-fœtales.

Une étude française [448] portant sur 300 patientes, soit 13,6% des 2 202 femmes ayant accouché dans l'année 1993 confirme que l'incidence des syncopes vaso-vagales au cours du don du sang est faible (1,1%), comparable à celle rapportée pour une transfusion homologue.

Aucune anomalie du rythme cardiaque fœtal n'a été rapportée lors de dons effectués au cours du troisième trimestre de la grossesse. De même, l'évolution de l'hémodynamique materno-fœtale en orthostatisme ne semble pas modifiée par une TAP de 450 mL au cours du troisième trimestre. Il n'apparaît pas d'hypotension artérielle maternelle ni de défaillance circulatoire chez le fœtus [449]. La surveillance du devenir des enfants montre que la TAP n'induit aucune altération de leur état clinique [445, 447].

Toutefois, l'application de la TAP en obstétrique est limitée par :

- L'anémie :

Dans l'étude de Kruskall, 8/48 parturientes n'ont pu être incluses dans le programme de TAP en raison d'un Ht inférieur à 34%. La majorité d'entre elles (54%) n'ont pu donner qu'une unité [446]. La moyenne des dons dans l'étude de McVay est de 1,2 unité [447]. Il est important d'intensifier la supplémentation systématique en fer. Le don d'une unité sanguine augmente les besoins en fer de la femme enceinte d'environ 200 mg [450].

- Le faible nombre de CGR prélevés :

Un seul chez 54 à 75% des patientes [446, 447] et 84% dans l'étude française [448].

- La faible probabilité de transfusion en péripartum et la difficulté de prévision :

La fréquence observée de l'utilisation des unités autologues est de 7,7% pour Kruskall [446] et 11% pour McVay [447]. Les auteurs de ces deux études soulignent que la disponibilité d'unités autologues a alimenté l'indication de la transfusion et que des critères plus restrictifs auraient été appliqués pour la transfusion homologue. L'indication la plus fréquente a été le placenta praevia [447]. Une étude rétrospective de 14 267 accouchements (à l'exclusion des placenta praevia) montre que 1,1% des parturientes sont transfusées avec une moyenne de 2,9 CGR. Les facteurs de risque transfusionnel sont dans l'ordre : prééclampsie, grossesse multiple, césarienne programmée et nulliparité. Les auteurs de cette étude concluent que le recours à une transfusion ne peut être prédit avec suffisamment de précision pour justifier la mise en œuvre d'une TAP [443].

En conclusion, la TAP est possible chez la femme enceinte et n'a que peu de retentissements délétères pour la mère et l'enfant. Toutefois, les indications transfusionnelles obstétricales sont rares et difficilement prévisibles en dehors du placenta accreta ou praevia recouvrant. De plus, les hémorragies en péripartum nécessitent souvent plusieurs unités et une transfusion homologue de complément est le plus souvent nécessaire.

L'indication à la TAP est à envisager en cas de placenta accreta ou praevia recouvrant, de groupe sanguin rare, d'allo-immunisation et d'incompatibilité fœto-maternelle. La supplémentation martiale doit être précoce.

- En pédiatrie

La TAP est officiellement autorisée chez l'enfant depuis 1990 (circulaire du 3 Juillet 1990, puis circulaire DGS/DH/AFS n°97/57 du 31 janvier 1997). En pratique, la TAP est très utilisée chez l'adolescent pour la chirurgie de la scoliose. Cette pratique ne comporte pas de particularités par rapport à l'adulte. Le nombre de CGR prélevés n'excède en général pas 3 pour ce type de chirurgie. Les séries pédiatriques de la littérature sont toutes rétrospectives sans groupe témoin autre qu'historique. En fait, la réalisation de la TAP s'étend aux enfants plus jeunes. La limite inférieure de poids proposée pour discuter l'indication est de 10 kg. En pratique, la TAP est difficile à effectuer en dessous d'un poids de 15-20 kg en raison des difficultés d'abord veineux. Pour les enfants les plus jeunes, la TAP est réalisée dans le cadre d'une hospitalisation ambulatoire permettant l'apport de cristalloïdes et/ou de colloïdes pendant le prélèvement. Chez les enfants plus grands, la TAP est effectuée sans compensation volémique (soustraction de 7 mL.kg⁻¹ soit 10% de la masse sanguine)⁶. Les contre-indications de la TAP chez l'enfant sont les mêmes que celles de la TAP chez l'adulte.

La réalisation d'une TAP chez un mineur nécessite l'obtention du consentement parental⁷.

- L'âge avancé n'est pas, en soi, une contre-indication à la TAP

Il convient toutefois de souligner que :

- les avantages de la TAP diminuent avec l'espérance de vie, ce qui doit inviter à une réflexion sur son bien-fondé ;
- l'anémie devient fréquente avec l'âge et sa correction difficile [451].

En raison des ses inconvénients (contraintes liées aux prélèvements et incidents), la TAP n'est pas indiquée en cas de chirurgie à faible risque hémorragique. Elle n'est pas indiquée en cas de chirurgie non programmable, sauf à titre exceptionnel et nécessitant alors la congélation des produits (exemple : transplantation hépatique chez un sujet ayant un phénotype érythrocytaire rare).

D'une façon générale, la TAP est indiquée dans les situations conjuguant :

- une chirurgie élective, programmée avec un délai de 3 à 6 semaines ;
- des pertes sanguines prévisibles et excédant 1 000 à 1 500 mL (soit 20 à 30% du volume sanguin total).

Sont de bons exemples : la chirurgie orthopédique (hanche, genou, chirurgie étendue du rachis), la chirurgie cardiaque, la chirurgie vasculaire majeure, certains types de chirurgie plastique (plasties abdominales ou mammaires), de neurochirurgie (malformations artério-veineuses, méningiomes). Les indications obstétricales sont surtout constituées par les placentas praevia et accreta.

Il est difficile de faire des recommandations très générales sur un chiffre de CGR autologues nécessaires pour une intervention donnée. En effet, les déterminants de l'abondance des pertes sanguines chirurgicales sont multiples pour un type d'intervention (opérateur, techniques utilisées, nature de la maladie et de la population opérée, etc.), ce qui conduit à des variations inter- et intrahospitalières. En revanche, il est indispensable que chaque centre effectue une évaluation aussi précise que possible du profil des besoins transfusionnels dans chaque type de chirurgie pratiquée en routine, de façon à ajuster la TAP à sa pratique et à en optimiser le rapport bénéfice/inconvénients. Des exemples de ce type d'approche du chiffre optimal de CGR autologues ont été publiés en chirurgie orthopédique. En cas de variations considérables pour un type donné d'intervention, une analyse des facteurs de risque transfusionnel est recommandée.

⁶ La circulaire DGS/AFS/DH n°97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie précise au sujet de la TAP chez l'enfant : « La quantité prélevée ne doit pas dépasser 10 mL.kg⁻¹ lorsqu'il n'y a pas de compensation volémique et 12 mL.kg⁻¹ en cas de compensation volémique et la quantité de solution anticoagulante sera adaptée en fonction du volume à prélever. »

⁷ La circulaire DGS/AFS/DH n°97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie précise : « En chirurgie pédiatrique, conformément à l'article L. 666-5 du code de la santé publique, les deux titulaires de l'autorité parentale signent un formulaire de consentement libre et éclairé après avoir été informés sur les modalités de la transfusion autologue programmée, l'utilité des examens préalables aux prélèvements, les modalités de transfert des poches et la possibilité de transfusion homologues en cours d'intervention. »

Les indications doivent être modulées en fonction de facteurs modifiant le rapport bénéfice/risque de la TAP :

- l'espérance de vie : le délai entre une contamination virale éventuelle et le développement d'une maladie fait que le bénéfice escompté de la TAP n'a de sens que pour des espérances de vie supérieures ou égales à une dizaine d'années.
 - des problèmes particuliers de transfusion homologue peuvent augmenter le rapport bénéfice/inconvénients de la TAP : disponibilité en sang homologue compatible dans un système de groupes sanguins rares, risque d'une allo-immunisation transfusionnelle.
- *Erythropoïétine et TAP*
 - TAP et anémie modérée

La TAP a fait l'objet de nombreuses évaluations dont certaines ont fait appel à une méthodologie convenable, permettant d'établir l'efficacité de cette technique en termes de réduction de l'exposition à la transfusion homologue. La réalisation d'une TAP nécessite un délai 2 à 5 semaines pour recueillir 2 à 4 CGR. Les premiers travaux chez le babouin [452] ont démontré que l'EPO permettait le recueil de 10 unités de sang autologue sur une période de 5 semaines. Goodnough *et al.* [453] ont confirmé chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique programmée, la possibilité d'augmenter le nombre d'unités prélevées, seulement 5% des patients traités comparés à 30% des malades du groupe placebo étant incapables d'effectuer au moins 4 dons. Cependant, les besoins transfusionnels étant généralement couverts par 3 unités, la différence de dons n'a pas eu d'impact sur le nombre de patients exposés à la transfusion homologue. A partir de ces données initiales, on peut supposer que l'administration d'EPO peut être utile chez les malades ayant des besoins transfusionnels très élevés ou ayant une anémie modérée avant l'inclusion dans le protocole de TAP.

De fait, chez les malades bénéficiant d'une chirurgie orthopédique, l'anémie préopératoire est la principale cause d'exposition à la transfusion homologue. Une première étude a été conduite par Mercuriali *et al.* [454] chez 50 femmes ayant une anémie modérée et devant bénéficier d'une prothèse totale de hanche. Les malades traités par EPO ont été capables de donner une plus grande quantité de sang autologue et ont reçu moins de CGR homologues. Dans cette étude le traitement par le fer était un facteur essentiel. Notamment, l'administration de fer intraveineux s'est avérée être un facteur critique de la réussite du traitement par l'EPO. D'autres essais ont révélé que l'augmentation de l'hématocrite induite par l'EPO est directement corrélée à la ferritinémie, confirmant l'importance d'une supplémentation martiale chez les malades ayant une anémie modérée lorsqu'ils sont inclus dans un programme de TAP.

Les premiers résultats de Mercuriali ont été confirmés par Price *et al.* chez des malades devant subir une chirurgie orthopédique et ayant une anémie modérée [455]. La collecte de sang autologue a été significativement augmentée dans le groupe traité par l'EPO. Une transfusion homologue a été nécessaire chez 31% des malades placebo et seulement chez 20% des malades traités. Une régression logistique a confirmé que le traitement par l'EPO était statistiquement le facteur le plus important pour réduire l'exposition à la transfusion homologue.

En conclusion, chez les malades ayant une anémie modérée (sans maladie médullaire primitive ni carence martiale), l'EPO permet d'augmenter le nombre de dons autologues et de diminuer la transfusion homologue. Ces éléments ont permis de valider l'indication de l'EPO dans le cadre de la transfusion autologue. La supplémentation martiale est un facteur essentiel permettant à l'érythropoïèse de disposer d'un apport de fer suffisant pour une production érythrocytaire optimale dans ces conditions de stimulation, et par conséquent, de réduire généralement la posologie de l'EPO.

- TAP et chirurgie cardiovasculaire

Les études multicentriques européennes et américaines ont montré que les besoins transfusionnels des opérés cardiaques pouvaient être couverts dans 95% des cas par la disponibilité de 2 à 4 CGR [456]. Par conséquent, la mise en place d'un programme de TAP peut être particulièrement intéressant pour ces patients. Toutefois, la diminution d'[Hb] induite par les prélèvements répétés peut être délétère chez les patients ayant une cardiopathie sévère. Dans ce contexte, l'EPO peut être un traitement intéressant pour maintenir l'[Hb] au cours du programme de TAP.

Watanabe *et al.* [457] ont été les premiers à utiliser l'EPO dans cette indication en montrant qu'un prélèvement de 400 mL de sang autologue 2 semaines avant l'intervention chirurgicale pouvait être compensé par l'administration d'EPO intraveineuse. L'administration de fer intraveineux est dans cet essai un facteur important modulant l'efficacité de l'EPO. Dans un essai similaire [458], les mêmes auteurs ont comparé l'administration sous-cutanée et intraveineuse d'EPO

montrant que la voie sous-cutanée, 2 injections de 600 UI.kg⁻¹, est parfaitement adaptée pour réaliser un programme de TAP visant à obtenir 2 dons en 2 semaines tout en maintenant l'[Hb]. Ces études préliminaires n'incluaient pas un nombre suffisant de patients pour démontrer une efficacité en termes de réduction de la transfusion homologue. Des essais complémentaires étaient donc nécessaires.

Hayashi *et al.* [459] ont conduit un essai multicentrique en double aveugle incluant 114 malades devant subir une chirurgie pour pontage aorto-coronaire comparant deux doses d'EPO à un placebo. Dans le groupe placebo, 79% des malades ont pu effectuer les 2 dons autologues, comparativement à 93% dans le groupe traité par la dose faible d'EPO et 100% dans le groupe traité par la dose forte. Une différence significative est observée quant à l'exposition à la transfusion homologue : 62% des malades placebo n'ont pas reçu de sang homologue versus 89% dans le groupe traité par la faible dose d'EPO et 90% dans le groupe traité par la forte dose. Cette étude montre que l'administration d'EPO sous-cutanée, une fois par semaine pendant 3 semaines facilite un programme de TAP, maintient l'[Hb] et diminue l'exposition à la transfusion homologue chez des opérés cardiaques. Kulier *et al.* [460] ont confirmé qu'avec un schéma thérapeutique très simple, l'administration de 400 UI.kg⁻¹ une fois par semaine pendant 4 semaines facilite la réalisation d'une TAP. Par rapport au groupe placebo, les malades du groupe traité pouvaient effectuer sans problème 4 dons sans diminuer leur [Hb]. Les patients traités ont reçu significativement moins de CGR homologues que les malades témoins.

Konishi *et al.* [461] ont étudié avec un schéma thérapeutique différent des patients sévèrement anémiques ayant une [Hb] préopératoire inférieure à 10 g.dL⁻¹. On peut affirmer que faute d'une correction de l'anémie tous ces patients auraient nécessité une transfusion sanguine au décours de la chirurgie cardiaque. Ces malades ont été traités de façon prolongée, jusqu'à 12 semaines, par de petites doses d'EPO. Ce traitement a permis de remonter l'[Hb] de 9,4 à 12,7 g.dL⁻¹ et 8 des 10 malades ont effectué au moins un don autologue. Toute transfusion homologue a pu être évitée chez ces patients à l'exception d'un seul qui n'a pas pu poursuivre le traitement par l'EPO, l'intervention chirurgicale étant devenue urgente. Cette étude suggère qu'un traitement par l'EPO permet de corriger une anémie même sévère à condition d'administrer le traitement sur une période plus prolongée.

2.5.1.2. Transfusion autologue peropératoire

Les contraintes logistiques de la TAP ont stimulé un intérêt pour les techniques de transfusion autologue peropératoire.

- *Transfusion autologue après hémodilution normovolémique intentionnelle préopératoire (HDNI)*
 - Technique

L'HDNI est la soustraction délibérée de sang total immédiatement avant l'intervention chirurgicale, accompagnée de l'administration simultanée de solutés cristalloïdes et/ou colloïdes de façon à respecter une volémie constante (voire augmentée). Le mécanisme par lequel l'HDNI parviendrait à réduire l'exposition à une transfusion de sang homologue serait une diminution de la perte érythrocytaire, le sang épanché au cours de l'intervention ayant un Ht plus bas.

Cette technique doit être distinguée d'une hémodilution simple passive, dite « au fil de l'eau », qui consiste en la compensation incomplète des pertes érythrocytaires chirurgicales en fonction d'un objectif d'Ht minimal prédéfini au décours de l'intervention. Elle doit aussi être distinguée de l'hémodilution hypervolémique, basée sur le même principe, mais qui ne s'accompagne d'aucune soustraction sanguine ni transfusion autologue. Une variante technique de l'HDNI fait appel à une érythrocytaphérèse sur séparateur de cellules avec restitution du plasma et de la couche leucoplaquettaire, qui est alors réalisée en préopératoire au niveau du site transfusionnel⁸.

L'HDNI est effectuée en salle d'opération, de préférence chez un malade anesthésié. Certains préfèrent l'effectuer la veille, ou immédiatement avant l'anesthésie, pour éviter la réinjection d'agents anesthésiques et de curares accompagnant la restitution du sang collecté. Le prélèvement par érythrocytaphérèse est fait, en général, dans les 48-72 heures avant l'intervention. Lorsqu'une anesthésie régionale rachidienne est associée à l'anesthésie générale, l'hémodilution ne doit être effectuée qu'après stabilisation hémodynamique. Le sang total est recueilli par gravité à partir d'un abord artériel ou veineux dans une poche collectrice stérile contenant une solution anticoagulante. Ces unités

⁸ Rappelons, comme cela a déjà été signalé au niveau de la note 1, que la Circulaire DGS/AFS/DH n°97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie intègre l'érythrocytaphérèse dans la définition de la transfusion autologue programmée, car elle fait intervenir obligatoirement l'ETS pour la préparation, la qualification, l'étiquetage et la distribution des CGR. Nous la traitons ici dans le paragraphe « Transfusion autologue peropératoire » car, en pratique, elle relève de la même problématique.

doivent être soigneusement identifiées, numérotées et datées. Elles sont agitées périodiquement et conservées moins de 6 heures à température ambiante, ou à 4-8°C si l'intervention dure plus de 2 heures. Ce sang doit donc être utilisé en salle d'opération ou en salle de surveillance post-interventionnelle.

La compensation volémique est effectuée par des solutions cristalloïdes et/ou colloïdes. L'hémodilution est considérée comme modérée jusqu'à un Ht de 25%, et extrême si l'Ht est abaissé entre 15-20%. Il existe divers nomogrammes et formules pour déterminer le volume sanguin à prélever (VSP) en fonction de l'Ht initial (Ht_i), de l'Ht minimum acceptable ou Ht final (Ht_f), et du volume sanguin total estimé (VST). La formule de Gross est très utilisée :

$$VSP = VST (Ht_i - Ht_f) / (Ht_i + Ht_f) / 2$$

La mesure répétée *in situ* des [Hb] ou de l'Ht est nécessaire.

- Avantages

La méthode de l'HDNI rend disponible des unités de sang total autologue pouvant être transfusées en fin d'intervention, quand l'hémostase chirurgicale permet d'anticiper l'absence de saignement notable. Ces produits sont peu exposés aux lésions de conservation, réduisent le risque de contamination bactérienne, et diminuent le risque d'erreur d'attribution. Ils contiennent des facteurs de coagulation et des plaquettes pouvant être utiles dans certains types de chirurgie pour réduire le saignement postopératoire ; cela est vrai en cas de soustraction de sang total, mais pas de prélèvement par érythrocytaphérèse. L'HDNI constitue aussi une pratique particulièrement intéressante chez les patients pouvant présenter des pertes hémorragiques importantes difficilement prévisibles [462, 463].

- Efficacité

Des modèles mathématiques ont été développés pour estimer l'économie théorique de sang homologue que la technique peut laisser espérer [464-466]. A l'exception d'un seul [466], les auteurs de ces modélisations concluent à un intérêt limité. Ces contradictions ne sont qu'apparentes et ne tiennent pas tant à la nature du modèle choisi qu'aux objectifs fixés. Ainsi, en tenant compte du poids du sujet, de l'Ht initial et de l'Ht minimal tolérable, une de ces études montre qu'une économie de sang homologue est possible, mais elle est modeste ou obtenue au prix d'une hémodilution importante [465]. Par exemple, chez un malade de 70 kg ayant un Ht de 40%, une HDNI menée jusqu'à un Ht de 25% permet l'économie de 1,1 équivalent CGR. Ce chiffre est de 2 si elle est menée jusqu'à un Ht de 20%. Weiskopf fonde sa conclusion favorable sur des situations extrêmes : l'hémodilution conduite d'un Ht de 45 à 15% chez un sujet ayant un volume sanguin circulant de 5 L permet théoriquement d'épargner la transfusion de 8 CGR homologues [466]. Ces deux dernières études ont le mérite de souligner que le bénéfice obtenu par l'HDNI croît de façon disproportionnée avec la baisse d'Ht. L'économie de sang homologue suppose plusieurs conditions : d'une part, une hémodilution extrême chez un sujet ayant un volume sanguin et un Ht élevés, et, d'autre part, une intervention chirurgicale entraînant des pertes sanguines élevées, supérieures au volume de sang prélevé pour l'HDNI [467]. Ces données théoriques en font une technique lourde, comportant des risques qui en limitent l'application.

L'évaluation de l'impact de l'HDNI sur la réduction de l'exposition à la transfusion allogénique est délicate en raison des problèmes méthodologiques entâchant la grande majorité des travaux [468, 469] : comparaison à des contrôles historiques, faibles effectifs, inhomogénéité des interventions ou des opérateurs, absence de définition des critères et objectifs transfusionnels, utilisation conjointe de la TAP ou de récupération peropératoire, association à des techniques de réduction du saignement (médicaments, hypotension contrôlée, etc.). De plus, il existe une grande hétérogénéité dans le degré d'hémodilution recherché et, donc, dans les quantités de sang collecté. Une méta-analyse effectuée par le groupe « International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators » à partir des travaux cliniques publiés de 1966 à 1996 sur l'efficacité de l'HDNI ne retrouve, au sein de 1573 publications, que 24 études prospectives, contrôlées et randomisées, dont 9 seulement comportent un protocole transfusionnel clair [469]. Les résultats des diverses études sont contradictoires, et il en ressort une impression de grande hétérogénéité. Cette méta-analyse a conclu qu'il est impossible actuellement d'affirmer que l'HDNI est plus efficace que le simple abaissement du seuil transfusionnel pour diminuer le risque d'exposition au sang allogénique.

En chirurgie cardiaque, l'HDNI est utilisée depuis 20 ans. Le plus souvent, il s'agit d'HDNI modérée dont la finalité est surtout de disposer de sang frais en fin d'intervention pour traiter les désordres de l'hémostase primaire engendrés par la CEC. Il existe plusieurs études prospectives et randomisées avec des résultats contradictoires. Parmi les plus récentes, certaines concluent à l'absence d'utilité de la technique mais l'HDNI porte sur des volumes faibles, et c'est surtout l'effet « hémostatique » d'une réserve de sang frais qui est examiné. Pour Vedrinne *et al.* [470], cette HDNI modérée est significativement moins efficace que l'utilisation d'aprotinine pour réduire les besoins en sang homologue. Dans l'étude

de Petry *et al.* [471] où l'hémodilution est poursuivie jusqu'à un Ht de 20%, une diminution significative des quantités moyennes de CGR homologues et de la proportion de malades transfusés est observée par rapport à un groupe témoin sans traitement. Dans la méta-analyse de l'ISPOT, l'HDNI pourrait diminuer d'une unité la consommation de CGR en chirurgie cardiaque [26]. Une étude méthodologiquement satisfaisante (publiée depuis la méta-analyse) conforte ce résultat [472]. Avec pour objectif une hémodilution profonde (hématocrite de 18% lors de la CEC), elle montre que l'HDNI diminue le pourcentage des patients transfusés en CGR allogéniques (17% vs 52%), ainsi que le nombre d'unités par patient (0,28 vs 1,19 U). Dans cette étude, l'efficacité de l'HDNI apparaît liée à une réduction de la perte érythrocytaire, et non à un effet hémostatique de la mise à disposition en fin d'intervention d'unités de sang frais contenant des plaquettes et des facteurs de coagulation.

En ce qui concerne les autres chirurgies, de multiples expériences de l'HDNI ou de l'érythrocytaphérèse ont été rapportées en chirurgie orthopédique, urologique, pédiatrique, lors de résection hépatique, dans les prélèvements de moelle osseuse chez l'enfant ou en neurochirurgie. Les études basées sur une méthodologie acceptable sont très rares. Pour juger de l'efficacité de cette méthode, c'est à l'hémodilution passive qu'il faut, dans un premier temps, la comparer. Les travaux comparant d'emblée l'HDNI et la TAP dans un type de chirurgie où la proportion de patients transfusés est basse ne sont aucunement démonstratifs de l'intérêt de la méthode. Dans la méta-analyse de l'ISPOT, l'efficacité de l'HDNI est nulle en orthopédie [469], situation dans laquelle elle est la plus utilisée en France [473].

En conclusion, une méta-analyse effectuée par le groupe « International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators » [469] n'a pas permis de conclure à l'efficacité de la méthode (AOR de 1,6 avec un IC à 95% entre 0,8 et 3,2). De même, dans l'enquête déjà citée sur les pratiques anesthésiques en France [431], il n'a pas été retrouvé de lien entre transfusion peropératoire de sang homologue et HDNI (AOR de 2,2 avec un IC à 95% entre 0,9 et 5,8). Ainsi, comme pour la TAP, études contrôlées et études observationnelles ont fourni des résultats du même ordre de grandeur mais, contrairement à la TAP, sans résultat significatif.

- Risques

Le risque majeur de l'HDNI est celui de l'anémie aiguë profonde, surtout si la compensation des pertes volémiques est mal contrôlée, c'est-à-dire l'ischémie tissulaire, notamment myocardique, cérébrale et splanchnique. Ce risque est présent en cas d'hémodilution profonde qui requiert un monitoring hémodynamique soigneux. L'utilisation d'un cathéter de Swan-Ganz à fibres optiques permettant de mesurer la $S\bar{V}O_2$, donc d'évaluer l'extraction tissulaire d' O_2 , doit être recommandée en cas d'hémodilution extrême.

En cas de thrombopénie ($<100 \text{ G.L}^{-1}$), l'abaissement important de l'Ht pourrait perturber l'hémostase primaire et pourrait majorer les pertes sanguines peropératoires.

- Contre-indications

L'HDNI est contre-indiquée en cas d'anémie, d'hémoglobinopathie, d'anomalie de l'hémostase, dans les états septiques et lorsque les antécédents du patient risquent de compromettre l'adaptation de la fonction cardiaque à l'hémodilution (insuffisance cardiaque, sténose aortique, traitement en urgence par des bêtabloquants, insuffisance respiratoire sévère).

• Hémodilution isovolémique préopératoire chez l'enfant

Chez l'enfant, l'HDNI a été utilisée en chirurgie cardiaque et orthopédique, en neurochirurgie (chirurgie des craniosténoses), en chirurgie plastique et maxillo-faciale, pour les excisions greffes précoces des enfants brûlés et pour les prélèvements de moelle [474, 475].

L'HDNI chez l'enfant ne présente que des particularités techniques. La méthode est expliquée à l'enfant et à ses parents lors de la consultation d'anesthésie. Le bilan minimum à réaliser comporte une numération formule sanguine comprenant les plaquettes, un ionogramme sanguin, un dosage de l'urée et de la créatinine sanguines, un taux de prothrombine et un temps de céphaline activateur. On peut déterminer le volume sanguin prélevé par la formule de Gross, le volume sanguin total de l'enfant étant estimé par

$$VST = \text{Poids (g)}/13$$

ou en utilisant comme valeurs approximatives les chiffres suivants :

VST	Tranche d'âge
85 mL.kg ⁻¹	nourrisson
75-80 mL.kg ⁻¹	enfant
70-75 mL.kg ⁻¹	adolescent

Chez le grand enfant, il est possible de recourir à des abaques dérivées de la formule de Bourke :

$$\text{Volume prélevé} = VST \times \log_n Ht_i/Ht_f$$

$$\begin{aligned} VST &= (0,417 \times T^3 + 0,045 \times P) - 0,03 && \text{(garçon)} \\ &= (0,414 \times T^3 + 0,038 \times P) - 0,03 && \text{(fille)} \end{aligned}$$

T = taille en mètre

P = poids en kg

Chez l'enfant, l'HDNI est réalisée après l'induction anesthésique. Le monitoring comporte un électrocardiogramme, des mesures automatiques répétées de la pression artérielle, une oxymétrie de pouls. Le sang est recueilli par un cathéter court, au minimum 20G, posé sur une veine du pli du coude ou sur la veine saphène interne au pied. La quantité de sang prélevée est contrôlée en permanence par une pesée continue. La compensation plasmatique s'effectue simultanément sur un autre abord veineux, ou en alternance sur le même accès en cas de difficultés d'abord veineux. Exceptionnellement le prélèvement est effectué en artériel, et dans ce cas, il faut veiller à ne pas prendre de retard sur la compensation. Des mesures répétées de l'Ht ou de l'hémoglobine sont effectuées par microprélèvement. La procédure dure entre 15 et 30 minutes selon la quantité de sang prélevé et les difficultés techniques. L'heure et la date, le poids du prélèvement doivent figurer sur les poches qui sont numérotées par ordre de prélèvement. Une étiquette comporte le nom du patient, mais le groupe sanguin n'est jamais mentionné. La compensation du volume sanguin prélevé se fait soit par du Ringer-lactate soit par des solutions colloïdes en fonction de la quantité de sang que l'on désire prélever. Si la soustraction sanguine est importante, il est préférable d'utiliser des colloïdes pour limiter l'œdème interstitiel.

En conclusion, par rapport à une hémodilution simple passive, l'économie de sang homologue que l'HDNI peut laisser espérer est modeste au prix d'un abaissement important de l'hémoglobininémie. La validation de l'efficacité de cette approche d'économie de la transfusion homologue est insuffisante. L'HDNI ne peut constituer une alternative à la TAP. Son utilisation en complément d'autres techniques peut être envisagée en cas de chirurgie très hémorragique mais gagnerait à être évaluée par des études méthodologiquement rigoureuses. L'HDNI est une des seules techniques d'épargne de produits sanguins qu'acceptent les témoins de Jéhovah, à condition qu'elle soit effectuée en système fermé et sans compensation par de l'albumine humaine. Elle n'est pas indiquée dans des chirurgies à saignement modéré (< 50% du volume sanguin), sinon dans des circonstances particulières (par exemple groupes sanguins rares, allo-immunisation transfusionnelle). Cette technique demande vigilance, expérience et connaissance des perturbations physiologiques et des risques inhérents à l'hémodilution profonde. Elle est contre-indiquée chez les sujets ayant une tolérance réduite à l'abaissement de l'hémoglobininémie. La surveillance continue de la $S\bar{v}O_2$ est recommandée en cas d'hémodilution profonde. La surveillance de la concentration des facteurs de coagulation est souhaitable.

- *Transfusion autologue peropératoire après récupération du sang épanché*

Ce vocable s'applique à la récupération du sang épanché au niveau du site opératoire, mais peut être étendu à la récupération du sang dans des cavités naturelles en situations traumatiques (par exemple hémithorax). La récupération peropératoire est susceptible de fournir de grandes quantités de sang épanché.

- Aspects techniques [476]

Deux options sont disponibles, qui diffèrent par leur technologie, par les caractéristiques biologiques du produit sanguin disponible à la transfusion, les conséquences délétères potentielles conditionnant la quantité maximale tolérable de produit sanguin à transfuser, et par leur coût.

- Les systèmes simples de transfusion autologue du sang total épanché, avec filtration passive, sans lavage ni concentration (type I) :

Ils sont d'utilisation simple, rapide et relativement peu onéreux. Le sang épanché est aspiré sur un premier filtre, anticoagulé par du citrate et retransfusé à travers un second filtre (de 40 μm au plus). De nombreux facteurs influent sur la qualité, très variable, du sang récupéré : contact réduit avec les tissus sous-cutanés, faible dépression d'aspiration (< 100 mmHg) au fond de l'épanchement pour éviter au maximum l'interface air/sang, ligne d'aspiration courte avec anticoagulation en début. Les caractéristiques du sang récupéré sont en moyenne les suivantes : Ht \approx 30%, fonctions et survie érythrocytaires subnormales, [Hb] libre variable augmentant au fil du temps, absence de plaquettes fonctionnelles, présence de facteurs de coagulation activés, de produits de dégradation de la fibrine, de matériel thromboplastique et de débris cellulaires, de solution anticoagulante et, éventuellement, de solutions d'irrigation.

- Les systèmes de transfusion autologue informatisés, avec lavage et concentration (type II) :

Faisant appel à un dispositif plus complexe et plus onéreux, ils nécessitent éventuellement l'assistance d'un personnel technique. Les recommandations concernant les procédures d'aspiration sont les mêmes que pour les systèmes de type I. Le processus de lavage et concentration peut être séquentiel ou continu. L'anticoagulant peut être de l'héparine (30 UI.mL⁻¹ en début de ligne) ou du citrate (solution ACD, rapport 1/7). Le produit obtenu après lavage-concentration est quasi exclusivement constitué de globules rouges avec un Ht voisin de 50-60%. La qualité des globules rouges obtenus après anticoagulation par héparine en chirurgie orthopédique est bonne. Après anticoagulation par ACD, les globules rouges présentent des modifications de forme et de taille les rendant vulnérables aux contraintes osmotiques, une filtrabilité réduite et une diminution de leur capacité anti-oxydante [477]. L'[Hb] libre dans la poche de transfusion est variable : rapportée à l'Ht, elle est en moyenne 9 fois moins élevée qu'avec les systèmes de type I. Elle est proche de 170 mg.dL⁻¹ en chirurgie orthopédique où le type de saignement peropératoire expose à une hémolyse importante [477]. En fait, les systèmes de lavage-concentration basés sur la centrifugation en solution saline sont peu efficaces pour l'élimination de molécules de haut poids moléculaire ; c'est la dilution dans le « priming » du circuit qui est responsable des 9/10^{èmes} de l'élimination de l'Hb libre [477]. La fragilité plus grande des globules rouges récupérés après anticoagulation par le citrate rend compte de concentrations plasmatiques d'Hb libre plus élevées qu'en cas d'anticoagulation par héparine chez les malades de chirurgie orthopédique [477]. Il n'y a pas de plaquettes fonctionnelles. L'élimination des petites molécules (héparine, citrate) est bonne, de même que celle des facteurs activés de la coagulation, des produits de dégradation de la fibrine et des débris cellulaires. Le lavage n'élimine pas toute contamination bactérienne, retrouvée dans 15% des cas en chirurgie aseptique, mais celle-ci est sans conséquences cliniques [478].

- Risques potentiels

- Coagulopathie :

Les désordres de la coagulation peuvent relever de mécanismes très différents.

- Une dilution progressive des plaquettes et des facteurs de coagulation est possible en cas de réinjection de quantités importantes de sang récupéré.
- Une contamination par les solutions anticoagulantes a été soulevée pour l'héparine. Dans un contexte de désordres majeurs de la coagulation, le problème de la majoration possible des pertes sanguines par la récupération utilisée avec des solutions héparinées a été soulevé en transplantation hépatique [478]. Le lavage est considéré comme très efficace vis-à-vis de l'héparine et le risque est mal documenté, mais la présence résiduelle d'héparine après lavage a été observée, notamment quand sa concentration dans la ligne d'aspiration excède 20 000 UI.L⁻¹. Les quantités d'héparine circulante chez le patient augmentent probablement avec la quantité de sang autologue transfusé. L'aggravation des désordres de la coagulation qui peut en résulter chez un patient en insuffisance hépatique est très difficilement maîtrisable. C'est pourquoi une anticoagulation du sang recueilli par le citrate a été recommandée dans ce contexte [478].

- « Salvaged blood syndrom » : des observations de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et/ou de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ont été décrites après utilisation de transfusion autologue avec lavage, notamment en chirurgie aortique ou traumatologique [479]. Le lien de causalité entre la transfusion autologue et la survenue de CIVD est difficile à établir dans les cas rapportés. Dans certains de ces cas, le rôle joué par la pathologie (par exemple anévrisme aortique rompu), la transfusion homologue massive, un contexte d'insuffisance circulatoire n'éclaircit pas le jugement. Une activation chémo-mécanique des plaquettes et des leucocytes au niveau du bol de concentration-lavage a été évoquée [479], mais sa réalité a récemment été contestée.
- Des observations de CIVD avec saignement diffus et hémoglobinurie ont été décrites après transfusion autologue de quantités modérées de sang récupéré et lavé avec un dispositif ancien en chirurgie du rachis [356]. Les troubles de la coagulation sont attribués à la conjonction d'une hémolyse mécanique et d'un lavage inadéquat. Le non-respect des conditions d'utilisation du dispositif de transfusion autologue semble avoir joué un rôle dans ces cas [480].

En conclusion, l'incertitude sur le(s) mécanisme(s) de ces accidents rares mérite deux recommandations :

- la vigilance est de mise, de même que la nécessité de documenter parfaitement tout cas analogue,
- les conditions d'utilisation de ces dispositifs doivent impérativement être respectées.

- Insuffisance rénale :

La transfusion de grandes quantités de sang contenant des globules rouges hémolysés peut compromettre la fonction rénale. Ce risque est réduit par le lavage et par l'attention apportée aux facteurs favorisant l'hémolyse.

- Cancer :

L'utilisation de la récupération per-opératoire (RPO) au cours de la chirurgie carcinologique soulève la question du risque de dissémination, par le sang collecté et retransfusé, de cellules cancéreuses engendrant des métastases.

Les études *in vitro* montrent qu'il existe des cellules cancéreuses dans le sang récupéré au niveau du champ opératoire [481-483] ainsi que dans le sang centrifugé et lavé (*i.e.* le CGR autologue transfusé) [481, 483]. Une étude a montré que des cellules sont clonogènes en culture, et susceptibles d'induire des tumeurs chez la souris [481]. Ces données expérimentales suggèrent donc que des cellules tumorigènes peuvent être transfusées avec les CGR issus de la récupération peropératoire.

Deux techniques ont été étudiées dans le but d'éviter la réinjection de cellules tumorales viables. La première est la filtration du CGR autologue sur un filtre à déleucocyter de dernière génération (type Pall RC400®). Cette filtration ralentit beaucoup la transfusion (10 mL.min⁻¹). Elle ne permet pas d'exclure totalement le passage de certaines cellules, même si elle en réduit notablement le nombre. La deuxième solution est l'irradiation des CGR autologues, qui fait perdre aux cellules la possibilité de se diviser. Cette dernière serait efficace, mais nécessite un appareillage et un environnement spécifiques soumis à autorisation. Elle prolonge les délais de la transfusion, impose la rupture du système clos. En conclusion, il n'existe aucune solution qui soit à la fois efficace, facile à mettre en œuvre et permettant la retransfusion rapide du sang épanché en peropératoire.

L'influence de la retransfusion du sang épanché en chirurgie carcinologique sur la survie, la récurrence tumorale et l'apparition de métastases a fait l'objet de plusieurs études cliniques, dont les principales sont résumées dans le *Tableau XVIII*. Aucune n'est randomisée. La survie des patients traités, le taux de récurrence locale et le taux d'apparition de métastases sont comparés aux données publiées ou à une série locale historique. La durée d'observation va de 1 à 3 ans. Les résultats de toutes ces études suggèrent que l'utilisation d'une RPO ne majore pas le risque de dissémination métastatique et ne modifie pas la survie. Toutefois, compte tenu des insuffisances méthodologiques de ces études, il est impossible d'exclure une légère augmentation de ce risque.

Tableau XVIII : Etudes cliniques ayant inclus plus de 20 patients traités par RPO au cours de chirurgie carcinologique.

Auteur	Type d'étude	Nombre de malades traités	Localisation du cancer	Durée de suivi	Critère d'évaluation
Klimberg, 1986 [484]	Retrospective Littérature	49	Urologique	12-23 mois	Métastases
Zulim, 1993 [485]	Retrospective Littérature	39	Hépatique	36 mois	Survie Récidive
Connor, 1995 [486]	Retrospective Cas témoin	31	Utérine	24 mois	Récidives locales
Fujimoto, 1993 [487]	Prospective Cas témoin	54	Hépatique	36 mois	Récidives Métastases

Deux options peuvent actuellement être envisagées :

- La première est de considérer que la RPO ne doit pas être utilisée en chirurgie carcinologique tant que son innocuité n'a pas été établie par des études apportant un haut niveau de preuve. Le sang autologue réclame le même niveau d'exigence que le sang allogénique et le principe de précaution doit être invoqué. En pratique, la mise en place d'une étude randomisée incluant un nombre important de malades, seule susceptible de mettre en évidence une augmentation faible du risque, est de réalisation difficile et improbable [488].

- La seconde est de considérer que :

- Une proportion très faible de cellules tumorales injectées par voie veineuse sont susceptibles d'entraîner une greffe métastatique [489].

- Il peut exister déjà, en l'absence même de ré-injection de sang récupéré, un nombre très important de cellules tumorales « semées » dans la circulation par les tumeurs infiltrantes, notamment au cours de la manipulation chirurgicale [490, 491] ; la quantité résiduelle de cellules tumorales présentes dans un CGR autologue après centrifugation et lavage est vraisemblablement négligeable en regard de l'essaimage spontané ou provoqué par la chirurgie, surtout si un filtre à déleucocyter de dernière génération est utilisé.

- Par sa mise en œuvre rapide, un système de RPO avec lavage-concentration peut permettre de récupérer de grandes quantités de sang immédiatement disponible en chirurgie hémorragique et de fournir une épargne précieuse de sang allogénique. Ces arguments, conjointement à l'absence de démonstration d'une majoration claire du risque de dissémination métastatique, conduisent à estimer que l'utilisation d'une RPO est licite en chirurgie carcinologique [488, 492].

○ Infections :

Il concerne essentiellement les cas de contamination du champ opératoire. Aucun système de filtre ou de lavage n'a la possibilité d'éliminer totalement les bactéries. Des expériences cliniques limitées au cours de traumatismes abdominaux avec contamination par contenu intestinal suggèrent que la récupération n'a pas les conséquences dévastatrices que l'on pourrait craindre quand un lavage est effectué [493, 494]. Certains considèrent que les avantages offerts par la récupération en termes de disponibilité de sang prévalent sur un risque infectieux mal documenté [488]. Les données sont toutefois insuffisantes pour que l'usage de cette technique en milieu contaminé ne puisse être considéré comme une contre-indication relative.

○ Utilisation de colles biologiques :

Des expériences animales suggèrent que ces matériaux ne sont pas éliminés par lavage et qu'ils exposent à des thromboses intravasculaires parfois létales [495, 496].

- Efficacité

○ Situations extra-hospitalières ou d'urgence hémorragique vitale :

La récupération par des systèmes de type I très simples a été utilisée dans la réanimation extra-hospitalière des hémithorax traumatiques et s'est avérée manifestement salvatrice dans ces situations d'urgence vitale [497]. L'intérêt

évident de cette technique dans les situations d'exception ou de conflit [498] ne demande pas véritablement à être validé par une étude prospective randomisée, irréalisable et éthiquement contestable.

- Chirurgie réglée :

La récupération peropératoire a été largement utilisée dans des circonstances très variées, notamment en chirurgie cardiaque, vasculaire, orthopédique, plastique, traumatologique, de transplantation hépatique. Contrastant avec le nombre important d'expériences relatées et avec des volumes parfois considérables de sang récupéré et retransfusé, l'impact indépendant de la récupération peropératoire sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue est difficile à évaluer (voire à affirmer dans certains types de chirurgie où elle est d'utilisation courante). D'une façon générale, le simple fait de retransfuser du sang récupéré est considéré comme garantissant une diminution de la transfusion homologue, ce qui est un raccourci contestable.

Les problèmes méthodologiques déjà mentionnés pour l'HDNI perturbent l'analyse des résultats (comparaison à des séries contrôles historiques, absence de définition des critères et objectifs transfusionnels, intégration dans une « stratégie de transfusion autologue globale » avec utilisation conjointe de la TAP, de l'HDNI et de la récupération postopératoire). Il existe peu d'études prospectives randomisées ayant comparé des stratégies transfusionnelles différant seulement par l'appoint ou non de la récupération peropératoire seule dans différents types de chirurgie. La méta-analyse du groupe « International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators » ayant évalué l'impact de la récupération peropératoire en chirurgie cardiaque et orthopédique chez l'adulte ne comporte que 4 études concernant la récupération peropératoire sur les 28 études incluses [499]. L'efficacité croît avec l'abondance des pertes sanguines et varie selon le type de chirurgie. La chirurgie de l'aorte abdominale est, *a priori*, une bonne indication dans la mesure où le sang se collecte dans une cavité profonde et est, de ce fait, moins traumatisé par l'aspiration. Dans cette indication, une analyse a montré que si que les pertes récupérées sont inférieures à 750 mL, la mise en route de cette technique ne permet pas de réduire la consommation de sang allogénique [500]. Plusieurs études en chirurgie prothétique primaire de hanche concluent que la réduction de la consommation de sang allogénique par l'utilisation de l'autotransfusion peropératoire avec lavage est nulle ou marginale. En revanche, les reprises chirurgicales constituent de meilleures indications.

- Récupération de sang périopératoire chez l'enfant :

Jusqu'à une période récente, les dispositifs à usage unique (bols « pédiatriques » de 125 mL) étaient mal adaptés aux enfants de moins de 20 kg. En effet, la quantité minimale de sang qu'il faut récupérer pour obtenir un CGR de 125 mL à 50% d'Ht induit un retard transfusionnel qui n'est pas toujours compatible avec la faible volémie de l'enfant. Dans ces conditions, on ne peut par cette méthode prétendre éviter la transfusion homologue mais seulement en réduire le volume. Des évolutions récentes sur les bols de centrifugation (Bowl 70, BT55) devraient conduire à un réexamen de l'intérêt de la technique en chirurgie pédiatrique.

Dans la chirurgie du rachis, qui représente l'essentiel des études publiées en pédiatrie, l'intérêt de la récupération peropératoire du sang, seule ou associée à d'autres techniques d'économie de sang, est soulignée par de nombreuses équipes.

- Transfusion autologue peropératoire en obstétrique :

La technique est sans intérêt en cas de césarienne programmée sans risque hémorragique particulier, car le volume de sang pouvant être retransfusé est très faible [501]. La RPO avec lavage se discute en cas de césarienne potentiellement très hémorragique ou de situations où, pour des raisons immunologiques, il peut être difficile d'obtenir du sang compatible. Outre les conséquences immunologiques potentiellement délétères de la réinjection de globules rouges fœtaux, se pose alors le problème du risque d'embolie amniotique. Lors d'une césarienne, le sang récupéré est contaminé par des débris amniotiques et des cellules fœtales dont l'élimination par le lavage est controversée [501]. Aucune embolie amniotique n'a été observée, mais le nombre d'observations est réduit. L'utilisation d'une RPO avec lavage en cas de césarienne doit être assortie de précautions [502] : connaître le groupe sanguin maternel et fœtal, éviter la récupération avant l'extraction de l'ensemble foetoplacentaire, n'utiliser les globules rouges que si la quantité de sang récupérée a permis un bon remplissage du bol de centrifugation, augmenter le volume de liquide de lavage.

En conclusion, l'impact de la transfusion autologue peropératoire sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue est fonction de nombreuses variables dont seulement quelques-unes sont contrôlables et prévisibles. Il est logique de penser que cette technique est d'autant plus justifiée que la chirurgie est plus hémorragique, et que la

réalisation d'un programme de TAP est impossible ou ne peut parvenir pas à l'autosuffisance. Elle trouve ses meilleures indications en chirurgie cardiaque et vasculaire. Elle est controversée en cas de chirurgie néoplasique et en obstétrique. Elle est contre-indiquée en cas de champ opératoire infecté et en cas d'utilisation de colles biologiques. Les règles d'utilisation de ces techniques doivent être scrupuleusement respectées. Par extension, l'utilisation de systèmes simples de récupération est une technique de sauvetage documentée dans la réanimation préhospitalière des hémithorax traumatiques.

2.5.1.3. Autotransfusion postopératoire

Il a été montré que les globules rouges récupérés dans les drainages postopératoires sont viables et ont des capacités oxyphoriques conservées. La transfusion du sang recueilli dans les drainages postopératoires concerne depuis longtemps le recueil des pertes médiastinales en chirurgie cardiaque et a été adaptée depuis quelques années à la chirurgie prothétique de genou et de hanche. Les études effectuées en chirurgie orthopédique sont plus récentes, plus nombreuses et d'une façon générale mieux documentées que les études effectuées en chirurgie cardiaque.

Il existe de multiples dispositifs permettant d'aspirer, de stocker, et de retransfuser à travers un filtre de 40 µm le sang recueilli. Ils sont variables en niveau de perfectionnement et en coût. Il s'agit soit d'appareils de recueil peropératoire adaptés à un usage postopératoire, soit de systèmes conçus spécialement pour la période postopératoire. Les différences techniques portent sur les modalités d'aspiration (pompe péristaltique, pompe autonome ou aspiration par vide mural), l'anticoagulation ou non du recueil, l'existence ou non d'un lavage du recueil, la nature et la contenance du réservoir, les modalités de filtration et de retour au malade, et l'enchaînement plus ou moins automatisé de la séquence. La seule caractéristique qui est pertinente dans le présent rapport est l'existence ou non d'un lavage du sang recueilli.

- *Risques*

Les risques de la transfusion autologue postopératoire dépendent des caractéristiques biologiques du sang récupéré (dont certaines sont résumées dans le *Tableau XIX*) et de la quantité de sang retransfusé.

Tableau XIX : Caractéristiques du sang récupéré en chirurgie cardiaque et prothétique à partir des données moyennes disponibles des études analysées.

Chirurgie	Cardiaque	Orthopédique (genou, hanche)
Hématocrite (%)	20-25	23-34
Hémoglobine libre (g.L ⁻¹)	-	0,78-1,19
Fibrinogène (g.L ⁻¹)	0,1	< 0,1-0,2
D-dimères (µg.mL ⁻¹)	-	> 1000
Plaquettes* (10 ⁹ L ⁻¹)	63-68	60-72

* Capacités fonctionnelles vraisemblablement altérées

Le sang recueilli est incoagulable, sauf quand son débit est très abondant. Les facteurs de coagulation sont consommés au niveau de la plaie opératoire et le sang recueilli est typiquement quasi-exempt de fibrinogène et de facteurs II et V. L'utilisation d'une solution anticoagulante n'est d'ailleurs pas nécessaire. Le produit de drainage est très riche en produits de dégradation de la fibrine et les taux de D-dimères excèdent habituellement 1 000 µg.mL⁻¹. Par ailleurs, il contient de l'hémoglobine libre, des leucocytes activés et des débris divers.

- Risques potentiels
 - o Coagulopathie :

Deux éléments font redouter le risque de coagulopathie induite par la réinjection de sang récupéré au niveau de la plaie opératoire :

- les produits de dégradation de la fibrine peuvent induire des troubles de l'hémostase notamment en perturbant l'aggrégation plaquettaire,
- la réinjection de facteurs activés de la coagulation et de thromboplastine récupérés dans la plaie opératoire génère un risque de CIVD.

Dans une étude prospective randomisée en chirurgie cardiaque, Schaff *et al.* [503] observent de minimes différences entre le groupe de 11 patients ayant une retransfusion du sang non anticoagulé non lavé de drainage médiastinal ($1,9 \pm 0,4$ unités*) et le groupe de 6 sujets témoins. Les différences portent sur un taux de produits de dégradation de la fibrine plus élevé et un taux de fibrinogène un peu plus bas (mais normal) après autotransfusion. Il n'existe aucun stigmate de CIVD.

Stimulés par des observations non rapportées de coagulopathies après retransfusion de sang médiastinal, Griffith *et al.* [504] ont comparé sans randomisation deux groupes de patients ayant une autotransfusion (avec ou sans lavage) après chirurgie cardiaque. Chez les 19 patients ayant une retransfusion de sang médiastinal avec lavage, le profil de coagulation n'est différent des 21 patients bénéficiant d'un lavage que par un taux de produits de dégradation de la fibrine plus élevé. Il n'existe aucun stigmate de CIVD. Si les auteurs concluent qu'un lavage est préférable, leurs données ne confortent pas cette conclusion qui relève d'un *a priori* non documenté.

Faris *et al.* [505], en chirurgie prothétique de la hanche et du genou, rapportent des taux de produits de dégradation de la fibrine allant de 20 à $320 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ($115 \pm 83 \mu\text{g.mL}^{-1}$ *) une heure après retransfusion de la seconde unité (en moyenne, une unité équivaut à 450 mL) de sang récupéré non anticoagulé et non lavé chez 11 patients. Le lendemain, les taux de produits de dégradation de la fibrine sont équivalents aux taux mesurés avant transfusion. Il n'existe pas d'anomalies marquantes de la coagulation par ailleurs.

Rosencher *et al.* [506] ont mesuré les taux de D-dimères dans deux groupes de 10 sujets ayant été opérés d'une arthroplastie totale de genou après retransfusion de sang récupéré par deux systèmes différents (sans anticoagulation ni lavage) par comparaison à un groupe témoin sans autotransfusion postopératoire. Après réinjection du sang ($925 \pm 156 \text{ mL}^*$ avec le premier dispositif et $605 \pm 178 \text{ mL}^*$ avec le second) ayant des taux de D-dimères constamment supérieurs à $1\ 000 \mu\text{g.mL}^{-1}$, le taux systémique de produits de dégradation de la fibrine est significativement supérieur dans l'un des groupes ($89 \pm 99 \mu\text{g.mL}^{-1}$ * en moyenne) et atteint $306 \mu\text{g.mL}^{-1}$ chez un patient. Cette augmentation est très transitoire et, le lendemain de l'intervention, il n'existe pas de différence avec le groupe témoin. Il n'y a pas de majoration du saignement dans le groupe avec autotransfusion postopératoire. Par ailleurs, il n'existe pas de différences marquantes de la coagulation entre les groupes traités et le groupe témoin.

Ces études aux résultats similaires montrent que, pour des volumes de sang récupéré non anticoagulé et non lavé inférieurs ou égaux à 1 000 mL, il existe une augmentation des D-dimères; elle reste généralement modérée, transitoire et sans conséquence clinique évidente. Il n'existe pas de données sur les perturbations pouvant être entraînées par la réinjection de volumes supérieurs de sang récupéré non lavé, notamment après arthroplastie; toutefois, il existe un substratum pour penser qu'elle expose à un risque accru pouvant avoir des conséquences cliniques.

- Risques liés à la réinjection de substances pro-inflammatoires :

L'activation des leucocytes au cours du processus de récupération pourrait conduire à la production de médiateurs de l'inflammation et donc à leur injection lors de la retransfusion, notamment en l'absence de lavage.

L'activation du complément a été étudiée chez 18 malades opérés d'une arthroplastie totale de hanche ou de genou [507]. Une activation du complément avec formation d'anaphylatoxines C3a et C5a s'est produite dans le sang collecté. Toutefois, la transfusion de ce sang collecté non lavé, limitée à 500 mL dans cette étude, n'a pas entraîné d'élévation des concentrations plasmatiques de ces médiateurs. Aucune complication n'a été observée.

La libération de cytokines associée à la retransfusion de sang collecté a été étudiée chez 10 malades après arthroplastie totale de hanche [508]. Les volumes retransfusés étaient faibles (de 300 à 425 mL). Les concentrations de IL-1a, IL-1b, IL-4, IL8 et surtout IL-6 ont été augmentées dans le sang collecté, alors que les concentrations de TNF- α n'ont guère été modifiées. La retransfusion s'est accompagnée d'une élévation des concentrations d'IL6, mais pas des autres médiateurs. Aucune complication n'a été observée.

Ces études montrent que pour des volumes modérés (≤ 500 mL), l'augmentation des concentrations systémiques de ces médiateurs est nulle ou faible. La seconde étude alimente l'hypothèse que la retransfusion de volumes importants de sang collecté non lavé peut conduire à l'injection de quantités importantes de médiateurs de l'inflammation pouvant avoir des conséquences cliniques. Le lavage, qui permet de réduire ces concentrations, pourrait être alors indiqué.

* moyenne \pm DS

- Graisse et fragments osseux en chirurgie orthopédique :

Il y a indéniablement présence, dans le sang retransfusé sans lavage, de particules notamment lipidiques d'une taille de 10-20 μm passant le barrage des filtres de 40 μm . Elles soulèvent la question de leurs conséquences cliniques, notamment pulmonaires, et celle de la nécessité d'un lavage. Des complications en relation possible avec la réinjection de telles particules n'ont pas été rapportées dans les séries évaluant l'efficacité et les effets secondaires de la méthode sans lavage en chirurgie orthopédique.

L'étude prospective randomisée de Rosencher *et al.* en chirurgie prothétique de genou a étudié les conséquences de la retransfusion sans lavage de quantités inférieures ou égales à 1 000 mL de sang récupéré par deux systèmes différents sur la PaO_2 et le lipidogramme [506]. Il n'existe pas de réduction de la PaO_2 (témoin le plus sensible d'une embolie graisseuse) ni d'anomalies marquantes du lipidogramme dans les groupes traités par rapport au groupe témoin sans autotransfusion.

Actuellement, il n'existe donc pas d'évidence que, dans des limites de 1 000 mL, la retransfusion sur filtre de 40 μm de sang drainé en chirurgie orthopédique prothétique génère des complications liées à la réinjection de particules lipidiques ou de débris osseux.

- Ciment en chirurgie orthopédique :

Le passage intravasculaire de méthylméthacrylate utilisé pour le cimentage des prothèses est susceptible d'entraîner une hypotension artérielle par vasodilatation.

Healy *et al.* [509] ont quantifié les concentrations de monomères de méthylméthacrylate (MMM) dans le sang drainé et, après retransfusion sans lavage, dans le sang systémique de malades opérés d'une prothèse cimentée de hanche ($n = 10$) et de genou ($n = 15$). Dans le sang récupéré, la concentration de MMM est maximale dans les premières minutes, et toujours inférieure à 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (concentration n'entraînant pas d'hypotension chez l'animal). Les concentrations systémiques de MMM ne sont pas détectables. Une lacune notable de cette publication est l'absence d'information sur les quantités de sang retransfusé.

- Risque infectieux :

La contamination du liquide de drainage ou du sang réinjecté par des manipulations, serait lourde de conséquences en chirurgie prothétique cardiaque ou orthopédique. Il est réduit par l'utilisation de systèmes clos (rappelons que l'introduction d'anticoagulants n'est pas nécessaire). Les études effectuées (*Tableau XX*) montrent que le risque infectieux est extrêmement faible avec les dispositifs actuellement utilisés. La présence de micro-organismes est rarement retrouvée, quantitativement faible et habituellement sans signification clinique.

Tableau XX : Données bactériologiques dans quelques études de l'autotransfusion postopératoire.

Auteur	Chirurgie	Nb Prélèvements positifs / unités prélevées	Microorganisme(s) Commentaires
Thurer, 1979 [510]	Cardiaque	3/54	1 Diphtéroïde + 2 BGN non identifiés unités transfusées sans conséquences cliniques
Schaff, 1978 [503]	Cardiaque	6/36	4 Diphtéroïdes, 1 <i>Candida</i> , 1 <i>E. Coli</i> unités transfusées sans conséquences cliniques
Faris, 1991 [505]	PTH+PTG	1/100	Entérocoque Pas de conséquences cliniques
Slagis, 1991 [450]	PTH+PTG (lavage)	2/51	<i>Staph. epidermidis</i> Pas de conséquences cliniques
Heddle, 1992 [511]	PTG	1/82	Entérocoque Frissons
Guerrero, 1993 [512]	PTH	0/43	

PTH : Prothèse totale de hanche ; PTG : Prothèse totale de genou ; BGN : bacille à Gram négatif

Il est évident qu'une infection locale ou générale est une contre-indication à la technique.

- Risque d'insuffisance rénale :

Il existe théoriquement en cas de réinjection de grandes quantités de sang hémolysé. Il n'est pas documenté dans le contexte de l'autotransfusion postopératoire. Il incite à la prudence en cas d'insuffisance rénale préopératoire qui a été retenue comme une contre-indication de la technique dans une étude [506].

- Incidents et accidents documentés

- Réactions hyperthermiques :

Des pics fébriles éventuellement accompagnés de frissons sont les incidents les plus fréquemment observés en relation avec la retransfusion de sang récupéré (2/30 pour Guerrero [512] ; 4/31 pour Heddle [511]). Pour Faris *et al.* [505], il existe une relation nette entre l'incidence de ces réactions et le délai de recueil-retransfusion. Dans cette étude, l'incidence est de 2/99 (2%) pour les unités recueillies et retransfusées entre 0 et 6 heures, et de 12/54 (22%) pour les unités recueillies et retransfusées entre 6 et 12 heures. La relation avec une contamination microbienne de l'unité n'a pu être établie. D'autres pyrogènes non identifiés sont donc vraisemblablement en cause. Ces réactions n'ont en général pas de graves conséquences.

- Des cas exceptionnels d'hypotension artérielle et un cas d'œdème de Quincke ont été décrits.

- *Efficacité*

- Données en chirurgie cardiaque

L'expérience clinique est ancienne dans le domaine de la retransfusion du sang épanché dans le médiastin [503, 510]. Les études randomisées concluant à l'intérêt de tels dispositifs en chirurgie cardiaque sont anciennes. Le saignement en chirurgie cardiaque a considérablement diminué depuis 20 ans. Le bénéfice de cette technique apparaît maigre, et est probablement dépendant des pertes sanguines et du centre. La méta-analyse de l'ISPO a conclu que cette technique avait une efficacité marginale dans cette indication [499] (Tableau XXI).

Tableau XXI : Etudes incluses dans la méta-analyse de l'ISPO

Auteur	Intervention	Nombre de patients	Quantité retransfusée (mL)	Unités homologues (moyenne)	
				Groupe Récupération post-opératoire	Groupe Témoin
Thurer <i>et al.</i> , 1979	PAC	113	436	2,3	2,4
Dietrich <i>et al.</i> , 1989	PAC	100	378	1,4	2,8
Page <i>et al.</i> , 1989	PAC + valve	100	822	3,2	3,8
Eng <i>et al.</i> , 1990	PAC	40	372	1,2	1,7
Shirvani, 1991	PAC	42	NR	2,6	2,4
Lepore et Radegran, 1992	PAC + valve	135	326	2,7	3,3
Schonberger <i>et al.</i> , 1993	PAC	40	529	0,1	0,6
Axford <i>et al.</i> , 1994	PAC + valve	32	710	2,0	3,3
Bouboulis <i>et al.</i> , 1994	PAC	75	825	1,9	2,2
Fraguito <i>et al.</i> , 1995	PAC	82	417	2,4	2,5
Schmidt <i>et al.</i> , 1996	PAC primaire	120	720	0,4	1,3

Une étude récente, non prospective et non randomisée, a conclu, au terme d'une analyse statistique fort complexe que la récupération postopératoire du sang médiastinal diminuerait l'exposition au sang homologue de 54% [513].

- Données en chirurgie orthopédique

Elle est d'utilisation plus récente et bien documentée. De nombreuses expériences ont été rapportées dans la chirurgie prothétique de hanche et de genou et plusieurs études prospectives randomisées ont été effectuées.

Une étude randomisée incluant 239 malades a évalué l'efficacité d'un dispositif de drainage récupérateur dans la chirurgie prothétique de hanche et de genou par rapport à un groupe témoin [514]. Dans ces deux groupes sont confondues interventions sur hanche ou genou, unilatérales ou bilatérales, premières ou reprises, appoint d'une TAP ou non, mais les proportions apparaissent équitables. Les critères transfusionnels étant les mêmes, cette étude montre une réduction très significative du nombre de patients receveurs (13 vs 39% ; $p < 0,0001$) et du volume moyen de transfusion homologue (67 vs 256 mL ; $p < 0,0001$) dans le groupe bénéficiant d'une récupération postopératoire. Cette étude ne permet pas d'affirmer que la récupération postopératoire réduit significativement le recours à la transfusion homologue dès lors qu'une TAP est utilisée. Toutefois, une tendance à la réduction est observée, notamment dans les prothèses de genou.

Slagis *et al.* ont étudié de façon randomisée l'efficacité d'une récupération postopératoire suivie de lavage par rapport à une non récupération chez des malades ayant une arthroplastie de hanche ou de genou [450]. Il n'existe pas de différence d'hémoglobinémie pré et postopératoire, mais les chiffres ne sont pas indiqués, de même que les critères transfusionnels. La réduction de la transfusion homologue n'est significative que pour les prothèses bilatérales de genou.

Une étude prospective a comparé les besoins en sang homologue chez 20 malades bénéficiant d'une récupération postopératoire et chez un groupe témoin de 20 malades, tous opérés d'une arthroplastie unilatérale du genou et ne bénéficiant pas d'un programme de TAP [515]. Un recours à la transfusion homologue est retrouvé chez 95% des malades du groupe témoin, contre 35% du groupe récupération postopératoire ($p < 0,001$). Toutefois, les critères transfusionnels ne sont pas clairement définis, les chiffres d'hémoglobine postopératoire sont un peu élevés et la réduction périopératoire du chiffre d'hémoglobine plus importante dans le groupe récupération (-2,5 vs -1,2 g.dL⁻¹) ; une tendance à la « surtransfusion » du groupe témoin exagère probablement la différence de besoins transfusionnels moyens (0,9 vs 2,5 unités homologues ; $p < 0,001$).

Une autre étude randomisée a été effectuée chez 79 malades bénéficiant d'une arthroplastie unilatérale du genou [511] avec des critères transfusionnels stricts et une hémoglobinémie minimale de 9 g.dL⁻¹. Il existe une réduction du nombre de patients receveurs (25,7 vs 67,5% ; $p = 0,002$) et du nombre moyen d'unités de transfusion homologue (0,4 vs 1,2 ; $p < 0,0007$) dans le groupe bénéficiant d'une récupération postopératoire. Il est à noter que les malades chez qui une TAP pouvait être effectuée ont été exclus de l'étude.

Effectuée à l'aide d'un système de lavage, une étude randomisée récente ayant inclus 231 malades opérés d'une prothèse totale de genou sous garrot montre que seulement 7% des patients ayant une récupération postopératoire reçoivent une transfusion allogénique, contre 27% en l'absence de récupération [516].

Sur l'ensemble de ces études, il est permis de conclure que l'utilisation d'une récupération postopératoire peut réduire le recours à la transfusion d'unités autologues ou homologues en cas d'arthroplastie de genou, au moins dans la pratique de certains centres. La chirurgie prothétique de genou sous garrot apparaît être l'indication privilégiée de cette technique (notamment en l'absence de TAP) en raison du caractère essentiellement postopératoire du saignement. L'intérêt en cas d'arthroplastie de hanche n'apparaît pas certain.

Toutefois l'intérêt de la récupération postopératoire est mis en cause dans une autre étude. Umlas *et al.* [517] a étudié 31 malades opérés d'une arthroplastie totale de hanche. Ils montrent que la quantité de globules rouges présente dans le drainage représente 8,7% de la quantité de globules rouges perdue au cours de la période per et postopératoire. Le volume globulaire total recueilli pendant les 6 premières heures suivant l'intervention équivaut en moyenne à 31% du volume globulaire d'une unité homologue. Aucun des 31 malades n'a des pertes érythrocytaires postopératoires excédant l'équivalent d'une unité de globules rouges homologues.

Dans le même travail, Umlas *et al.* ont étudié 20 arthroplasties totales de genou. Ils montrent que la quantité de globules rouges présente dans le drainage représente 16,8% de la quantité de globules rouges perdue au cours de la période per et postopératoire. Le volume globulaire total recueilli pendant les 6 premières heures suivant une arthroplastie de genou équivaut en moyenne à 67% du volume globulaire d'une unité homologue. Seuls 3/20 (15%) des malades ayant une prothèse de genou ont des pertes érythrocytaires postopératoires excédant l'équivalent d'une unité de globules rouges homologues. Il est à noter que les pertes postopératoires des 6 premières heures (479 ± 195 mL) et l'hématocrite du sang recueilli ($25 \pm 7\%$) apparaissent inférieurs aux chiffres rapportés par d'autres centres.

En conclusion, l'autotransfusion postopératoire peut réduire les besoins en transfusion homologue et peut être effectuée en chirurgie prothétique de genou sous garrot, notamment en l'absence de transfusion autologue programmée. Son intérêt doit être apprécié à l'aune des pertes postopératoires habituellement observées dans chaque centre. Son efficacité dans la chirurgie prothétique de hanche n'est pas établie. Son utilité en chirurgie cardiaque est douteuse.

Cette technique est contre-indiquée en cas d'infection, locale ou générale, et en cas d'insuffisance rénale.

Il existe des arguments pour craindre que la retransfusion de quantités importantes de sang recueilli dans la plaie opératoire et non lavé génère des complications. La technique apparaît sûre pour des volumes n'excédant pas 1 000 mL. La retransfusion de volumes supérieurs nécessite un lavage. La période de recueil doit être limitée aux 6 premières heures postopératoires. Tout incident doit être documenté et rapporté aux correspondants locaux d'hémovigilance.

2.5.1.4. Seuil de transfusion autologue

La question du seuil transfusionnel en matière de sang autologue est l'objet d'un débat, non éclairé par des études spécifiques. Selon certains, le risque étant inférieur, il y aurait lieu d'élargir les indications [395]. Selon d'autres, des risques résiduels persistant, tels l'erreur d'attribution ou la contamination bactérienne [518], le rationnel conduisant à la notion de seuil avec le sang homologues est inchangé. Dans la mesure où le rapport bénéfice/risque des différentes attitudes est mal précisé, il est difficile de proposer une solution dogmatique, valable pour tous les types de transfusion autologue. En matière de récupération peropératoire et de d'hémodilution normovolémique intentionnelle, la péremption rapide des produits impose de les retransfuser au bloc opératoire (salle d'opération ou salle de surveillance post-interventionnelle), faute de quoi les globules rouges seraient perdus et l'anémie post-opératoire ne pourrait être compensée, en cas de besoin, que par des produits homologues, ce qui serait illogique. En matière de TAP, les produits se conservent plus longtemps et, comme indiqué précédemment, il ne peut être avancé que ce type de transfusion ne comporte pas de risque, la possibilité d'une contamination bactérienne ou d'une erreur humaine ne pouvant être exclue [518]. En conséquence, il n'existe pas de raison que les seuils transfusionnels soient *a priori* modifiés pour la TAP. Toutefois, il y a lieu de tenir compte, d'une part, de la date de péremption des produits et, d'autre part, de l'évolution prévisible de l'[Hb]. Ainsi, s'il n'y a pas lieu de craindre que l'[Hb] passe au-dessous du seuil transfusionnel, la transfusion n'est pas indiquée ; si, en revanche, il est prévisible que ce seuil soit atteint quelques jours après que les produits se périment, il semble préférable d'anticiper et de transfuser les produits autologues.

2.5.2. Utilisation périopératoire de l'érythropoïétine

L'EPO a une AMM initiale pour une utilisation combinée avec la transfusion autologue programmée chez le patient modérément anémique [519]. La stimulation de l'érythropoïèse au cours de la transfusion autologue programmée est rarement adaptée à l'anémie induite par la technique. Cependant, l'utilisation de l'EPO n'est utile que chez les patients anémiques ayant des besoins transfusionnels élevés. Chez ces malades, une étude multicentrique européenne a démontré que l'EPO combinée à la transfusion autologue programmée (600 UI.kg⁻¹ IV 2 fois par semaine pendant 3 semaines) pouvait diminuer significativement la transfusion homologue par rapport à un groupe placebo [520]. Dans cette indication, il semble fondamental d'apporter du fer par voie orale, voire intraveineuse, pour faciliter l'érythropoïèse [521, 522]. Ce traitement martial permet généralement de diminuer les doses d'EPO (300 UI.kg⁻¹ à chaque injection).

En dehors de la transfusion autologue programmée, l'EPO a également démontré son efficacité en période périopératoire. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence que son administration (300 UI.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 10 jours préopératoires et 4 jours postopératoires) diminue significativement l'exposition à la transfusion homologue par rapport au groupe placebo [523-526]. La *Figure 3* montre des résultats obtenus dans deux études où le traitement était administré par voie sous-cutanée, tous les jours, en préopératoire et postopératoire immédiat, avec des doses et des durées variables [527]. D'une part, le bénéfice n'est sensible, que chez les sujets modérément anémiques (Hb = 10-13 g.dL⁻¹). D'autre part, chez ces sujets, il semble exister une relation dose-effet, avec un taux d'échecs (patients transfusés avec du sang homologue) dépassant 70% dans les groupes placebo et variant de 14 à 32% dans les groupes ayant reçu la plus forte dose d'EPO, proportion identique à celle des patients dont la concentration basale d'hémoglobine atteint ou dépasse 13 g.dL⁻¹ dans le groupe placebo.

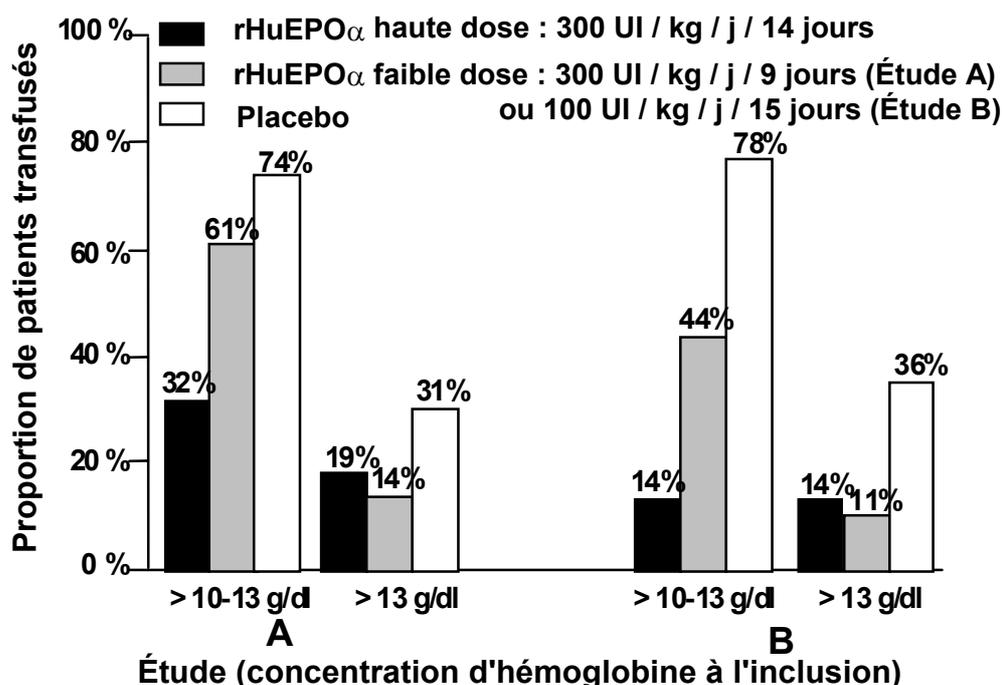


Figure 3 : Proportion de patients transfusés en fonction d'un traitement par érythropoïétine et de la concentration d'hémoglobine de base, dans les études A et B.

Noter l'absence d'effet pour les concentrations > 13 g.dL⁻¹ et la relation dose-effet pour les concentrations comprises entre 10 et 13 g.dL⁻¹.

La *Figure 4* montre la justification d'une [Hb] à 10-13 g.dL⁻¹ pour initier le traitement. Réalisée à partir d'une régression logistique sur les données (mêlées de trois études) de plus de 200 sujets traités par EPO et autant de sujets recevant un placebo, cette figure montre que le maximum de l'efficacité du traitement se situe entre ces bornes. Au-dessus de 13 g.dL⁻¹, des sujets non traités par EPO ont une faible probabilité d'être transfusés ; et au-dessous de 10 g.dL⁻¹ la probabilité de ne pas être transfusé est faible, même sous traitement.

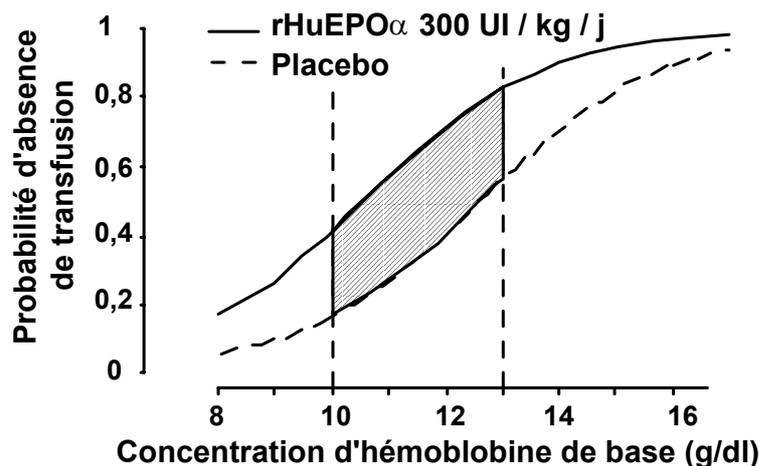


Figure 4 : Relation entre la concentration d'hémoglobine à l'inclusion et la probabilité de ne pas être transfusé.

Noter que la distance entre les deux courbes est maximale entre les concentrations d'Hb de 10 et 13 g.dL⁻¹ d'hémoglobine.

L'efficacité de l'EPO chez les malades ayant une anémie modérée a été confirmée par une étude contrôlée randomisée chez des malades ayant une [Hb] comprise entre 10 et 13 g.dL⁻¹ [524].

Toutes les études réalisées avec l'EPO associée ou non à une TAP dans le contexte chirurgical (chirurgie orthopédique et chirurgie cardiaque) ont été soumises à une méta-analyse réalisée par le groupe ISPO [528]. L'efficacité de l'EPO a été confirmée par cette méta-analyse. L'odds ratio pour la proportion de patients transfusés dans les études où l'EPO était utilisée en combinaison avec la TAP est de 0,42 (IC 95% 0,28-0,62 ; p < 0,0001) en chirurgie orthopédique et 0,25 (IC 95% 0,08-0,82 ; p < 0,02) en chirurgie cardiaque. Lorsque l'EPO est utilisée seule, l'odds ratio est 0,36 (IC 95% 0,24-0,56 ; p < 0,0001) en chirurgie orthopédique et 0,25 (IC 95% 0,06-1,04 ; p < 0,06) en chirurgie cardiaque. Ni la voie d'administration, ni la dose d'EPO n'ont d'influence sur les résultats.

Initialement, l'EPO était administrée, par voie sous-cutanée, tous les jours pendant 10 jours avant l'intervention et 4 jours après la chirurgie, à la dose de 300 UI.kg⁻¹ dans le groupe recevant la plus forte dose. Ceci correspond à une dose totale de 4 500 UI.kg⁻¹. Compte tenu du prix du produit, il a été recherché si une posologie moindre était également efficace [529]. L'utilisation d'une dose de 600 UI.kg⁻¹ par semaine débutée 3 semaines avant l'intervention, soit 4 doses et un total de 2 400 UI.kg⁻¹, se révèle être au moins aussi efficace que les 300 UI.kg⁻¹ par jour débutées 10 jours avant (Figure 5). Ainsi il apparaît que, dans ces conditions, l'augmentation du temps d'administration permet une réduction de la dose totale sans réduction de l'effet. En résumé, la dose de 600 UI.kg⁻¹ par semaine, administrée à J-21, J-14, J-7 et J0 apparaît susceptible d'apporter la même efficacité que la dose de 300 UI.kg⁻¹ administrée tous les jours de J-10 à J4. La dose totale s'en trouvant réduite, ce schéma d'administration a été retenu.

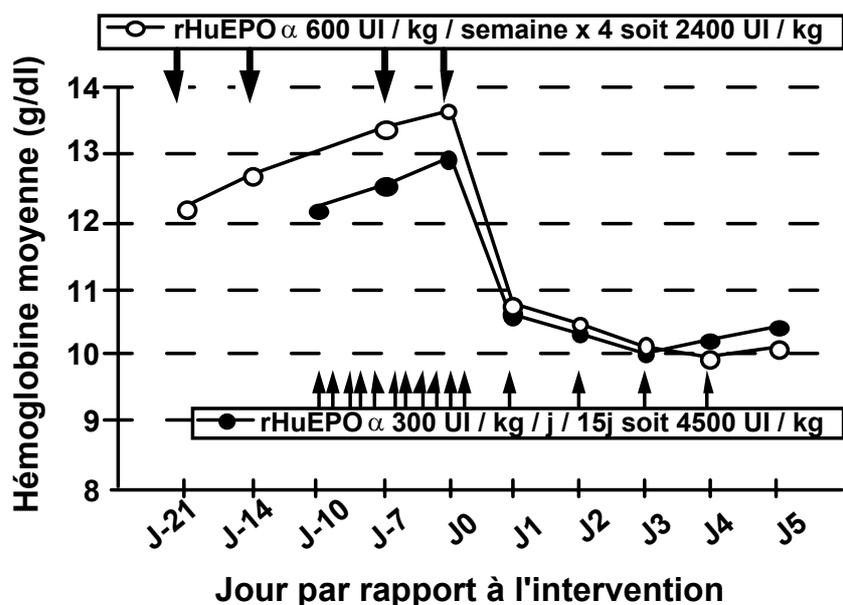


Figure 5 : Effet de l'érythropoïétine humaine recombinante en fonction de la durée du traitement. D'après Goldberg *et al.* [529].

Noter qu'une dose totale presque moitié moindre permet d'obtenir un résultat au moins équivalent, si le traitement a débuté 3 semaines plutôt que 10 jours avant l'intervention.

L'EPO est bien tolérée dans ce contexte. D'après Andrade *et al.* [530] la fréquence des thromboses artérielles et veineuses n'est pas plus fréquente que dans le groupe placebo. Il n'est pas apparu, dans les études portant sur plus de 1 000 patients, d'augmentation de la fréquence des thromboses veineuses. Dans certaines études, la recherche était effectuée par Doppler, alors que, dans d'autres, seul l'examen clinique était utilisé. Dans tous les cas le protocole comportait une thromboprophylaxie, généralement réalisée par antivitamines K dans les études nord-américaines (Figure 6).

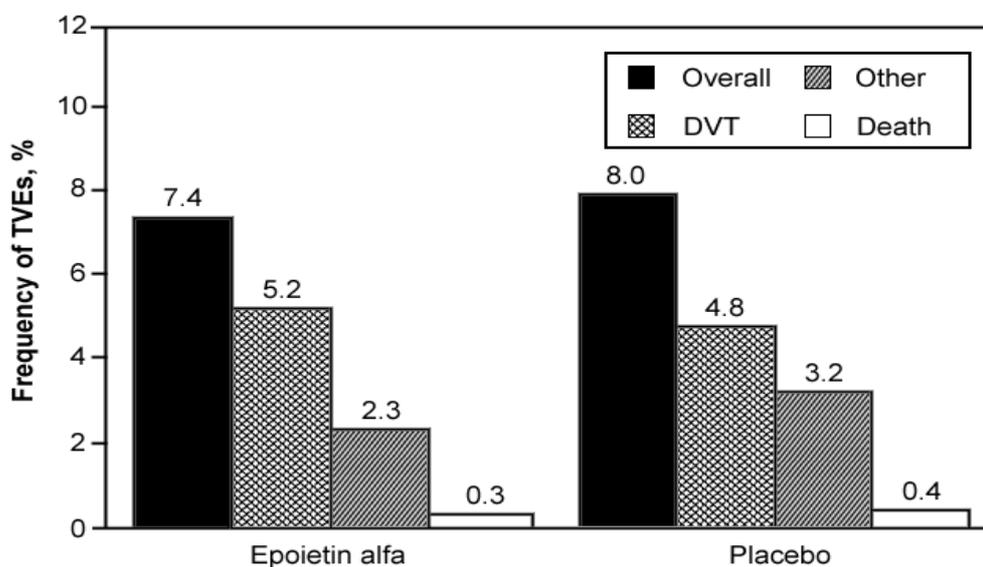


Figure 6 : Fréquence des accidents thrombotiques artériels et veineux (Overall), des thromboses veineuse profondes (DVT) chez les patients traités par érythropoïétine par rapport au groupe placebo. D'après de Andrade *et al.* [530].

La Figure 7 montre que, toutes données confondues, l'âge apparaît comme un facteur de risque de thrombose veineuse, mais non l'hématocrite ; ce risque apparaît totalement indépendant de l'utilisation de l'EPO.

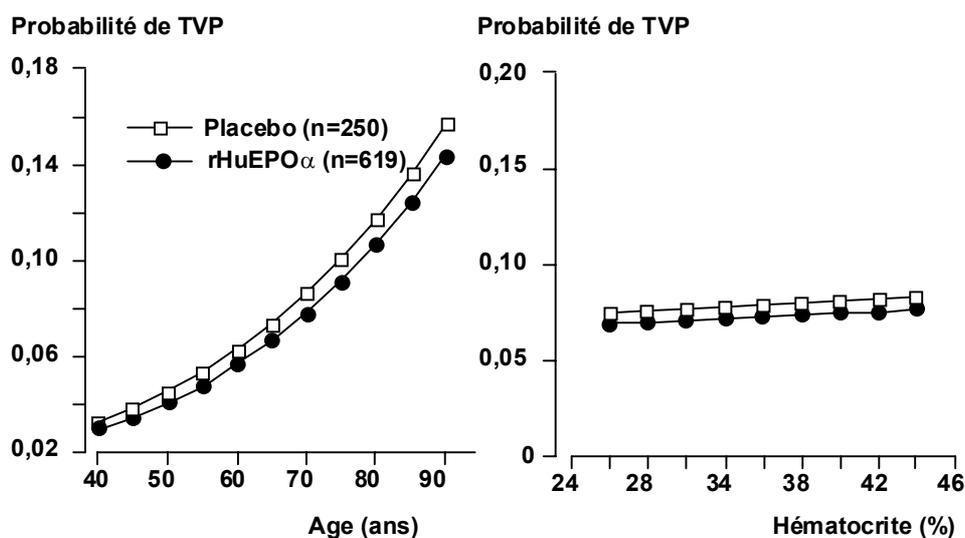


Figure 7 : Relation entre les facteurs de risque de thrombose et la probabilité de thrombose veineuse profonde (TVP) en fonction du traitement. D'après de Andrade et al. [530].

Noter que cette probabilité augmente régulièrement avec l'âge et non avec l'hématocrite, ainsi que la similitude entre les groupes traités par placebo ou EPO.

L'utilisation d'un traitement thromboprophylactique postopératoire, qui est de règle pour la chirurgie orthopédique de ce type, est cependant une condition indispensable au traitement par EPO.

Le risque de thrombose artérielle a été évoqué, dans une étude réalisée chez des malades opérés de pontage aorto-coronaire [531]. Pour cette raison, cette indication n'a pas été développée et le terrain vasculaire grave est une contre-indication au traitement lorsque l'EPO n'est pas associée à la transfusion autologue programmée.

En Europe, l'indication de l'EPO seule est limitée à la chirurgie orthopédique chez les patients ayant une anémie modérée ($Hb = 10-13 \text{ g.dL}^{-1}$). Dans cette indication, il semble également que l'apport de fer soit essentiel. En revanche, contrairement à l'indication de l'EPO combinée à la transfusion autologue programmée, il ne semble pas que l'apport de fer intraveineux soit indispensable, le fer oral satisfait les besoins de l'érythropoïèse. Certains types d'interventions chirurgicales notamment gynécologiques [532] ou urologiques [533] peuvent probablement être assimilés à l'indication en chirurgie orthopédique.

Le *Tableau XXII* montre la part de chaque type de chirurgie dans le nombre de patients transfusés en homologue et dans le nombre d'unités transfusées durant l'intervention, pour l'ensemble des anesthésies et les seules anesthésies en urgence [473].

Tableau XXII : Part de chaque type de chirurgie dans le nombre d'unités de sang homologues transfusées en peropératoire, pour l'ensemble des anesthésies et les seules anesthésies en urgence.

Type de chirurgie	Total des patients (%)	Total des CGR (%)	Nombre de CGR (m " DS)	Total des CGR en urgence (%)	Nombre de CGR en urgence (m " DS)
Orthopédique	48	32	2,3 " 1,1	17	2,5 " 1,5
Digestive	9	23	4,2 " 3,5	35	4,9 " 4,0
Vasculaire	7	10	3,2 " 2,0	14	3,5 " 2,5
Cardiaque	14	9	2,5 " 1,5	7	3,7 " 2,3
Urologique	6	7	2,5 " 1,2	4	3,3 " 1,8
Gynécologique	3	4	3,5 " 2,0	5	3,4 " 1,8
Rachidienne	3	2	3,0 " 1,8	2	5,0 " 3,6
Pulmonaires	1	2	3,3 " 2,1	4	3,6 " 2,4
Autres	8	12	3,2 " 4,6	12	3,9 " 3,8
TOTAL	100	100	2,9 " 2,1	100	3,8 " 3,0

Il apparaît, tant en nombre de patients qu'en volume, que c'est la chirurgie orthopédique qui est la plus génératrice de transfusions homologues. Il est à noter qu'en chirurgie cardiaque, l'insuffisance coronaire est une contre-indication à l'EPO périopératoire, et qu'en chirurgie digestive, l'EPO n'est pas utilisable, surtout en urgence. Ceci explique que les études aient été principalement réalisées en chirurgie orthopédique.

2.5.3. Traitement martial postopératoire

Les suites opératoires sont souvent compliquées par une anémie plus ou moins marquée, plus particulièrement en cas de chirurgie majeure. Les causes d'une telle anémie peuvent être en rapport avec une anémie préexistante (maladies inflammatoires chroniques, saignement chronique, déficit en fer), d'une hémorragie traumatique ou chirurgicale.

Lorsque l'anémie est suffisamment bien tolérée pour ne pas nécessiter une transfusion immédiate, un traitement martial peut aider à la récupération d'une [Hb] facilitant les suites postopératoires. Les limites du traitement martial par voie orale sont, d'une part, la biodisponibilité insuffisante du fer oral qui est estimée à 10-20%, d'autre part, des problèmes de tolérance gastro-intestinale [534]. Aux doses usuellement recommandées (80 à 200 mg.j⁻¹), ce traitement permet d'incorporer au plus 20 mg de fer élément par jour, ce qui permet d'espérer au maximum une élévation journalière de 0,14 g.dL⁻¹ d'hémoglobine.

Pendant la période post-opératoire, lorsque les pertes sanguines ont été supérieures à 1 000 mL, en particulier en chirurgie orthopédique et cardio-vasculaire, des anémies aiguës peuvent se développer avec des [Hb] parfois inférieures à 8 g.dL⁻¹. Van Iperen *et al.* ont montré que, lors de la chirurgie majeure associée à des pertes sanguines importantes, il existe un réel état inflammatoire de l'organisme entraînant une indisponibilité du fer [535]. Cela contribue à une érythropoïèse lente malgré une élévation rapide de l'EPO endogène. Ces auteurs ont montré que l'utilisation rapide et pratiquement complète du fer injectable était susceptible d'accélérer l'érythropoïèse.

Plusieurs études cliniques vont dans le sens d'une efficacité de l'hydroxyde ferrique-saccharose, sous forme de complexe contenant 100 mg de fer élément par ampoule de 5 mL, chez l'adulte et chez l'enfant [536]. Les études pédiatriques concernaient la chirurgie orthopédique ou la traumatologie : une augmentation de l'hémoglobine de 0,30 g.dL⁻¹ par jour a été observée. Chez l'adulte, les études ont été réalisées en chirurgie orthopédique ou cardiaque : une augmentation de 0,25 g.dL⁻¹ par jour a été observée. L'administration de fer intraveineux a donc été accompagnée d'une augmentation de l'[Hb] postopératoire qui était pratiquement le double de celle généralement observée sous traitement martial *per os*. La posologie recommandée chez l'adulte est en moyenne de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection ; et chez l'enfant de 3 mg.kg⁻¹ de poids corporel par injection 1 à 3 fois par semaine sans dépasser la dose totale calculée.

Nombre de ces études sont cependant d'une méthodologie insuffisante et le fer intraveineux s'est vu encore récemment refuser l'AMM dans cette indication. Dans cette situation, il serait important que des études méthodologiquement valides soient conduites, ce que ne facilite pas le grand nombre de patients nécessaires et le faible coût du produit.

Par ailleurs, chaque fois qu'est programmée une chirurgie prévue hémorragique, il est conseillé de la faire précéder d'un traitement martial par voie orale pendant une période de plusieurs semaines, lorsque c'est possible.

2.5.4. Traitement martial, érythropoïétine et post-partum

La carence martiale et l'anémie qui peut en résulter restent des préoccupations actuelles en médecine obstétricale. La prévalence de l'anémie du post-partum, définie par une hémoglobininémie inférieure à 10 g.dL^{-1} [537], est estimée entre 4 et 10% [538-541]. Elle résulte d'une anémie développée pendant la grossesse dont la prévalence est évaluée à 14% en Europe [542] et entre 20 et 40% aux Etats-Unis [543], et de pertes sanguines souvent supérieures à 500 mL liées à l'accouchement, ces dernières étant responsables d'une surmortalité propre [538]. Selon un rapport de l'American College of Obstetricians and Gynecologists, 5% des accouchements s'accompagnent de pertes sanguines plus importantes, supérieures à 1000 mL [544]. Selon son intensité, l'anémie est à l'origine d'une augmentation de la morbidité maternelle et de la durée d'hospitalisation, d'une asthénie responsable de difficultés d'allaitement et de « nursing » du nouveau-né [538], d'une altération du bien-être maternel avec ou sans syndrome dépressif, et parfois de troubles cardiovasculaires potentiellement graves.

Le traitement de l'anémie du post-partum repose actuellement sur des modalités (indispensables ou discutées) préventives (supplémentation martiale *per os* voire intraveineuse pendant la grossesse, TAP, EPO, récupération des pertes sanguines peropératoires) et curatives (traitement martial *per os* ou intraveineux, EPO, transfusion sanguine autologue ou homologue).

2.5.4.1. Traitement préventif de l'anémie du post-partum

L'anémie du post-partum est d'autant plus profonde qu'il existe au préalable une anémie pendant la grossesse ($[\text{Hb}] < 11 \text{ g.dL}^{-1}$). Cette dernière est en rapport avec une carence martiale dans plus de 90% des cas. L'anémie du post-partum est responsable d'une augmentation de la morbidité fœtale (prématurité et faible poids de naissance) et maternelle (risque de transfusion péri-partum, complications cardio-vasculaires) [545]. Le dépistage des parturientes anémiques relevant d'un traitement curatif, ou de celles présentant une déplétion martiale isolée nécessitant un traitement préventif semble souhaitable selon la plupart des sociétés savantes concernées. Ce dépistage repose sur la réalisation d'un hémogramme au premier trimestre de chaque grossesse, associé pour certains auteurs à un dosage de la ferritinémie.

Plusieurs institutions américaines, dont l'American College of Obstetricians and Gynecologists, recommandent la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes à partir de la douzième semaine de grossesse [543]. Elle améliore ou corrige les anomalies hématologiques, mais il n'a pas été retrouvé d'effet bénéfique sur la morbidité materno-fœtale dans les études publiées à ce jour [543], mais un manque de puissance statistique est possible [546]. Le but de ce traitement est d'obtenir une hémoglobininémie la plus haute possible au moment de l'accouchement, afin de limiter la profondeur de l'anémie du post-partum et donc l'incidence des transfusions. Le traitement de la déplétion martiale isolée fait appel à l'apport de sels de fer par voie orale, à la dose de $0,5 \text{ à } 1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de fer métal, de la douzième semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. Le traitement de l'anémie par carence martiale repose, en première intention, sur la prescription de sels de fer par voie orale, à la dose de $2 \text{ à } 3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de fer métal. L'ingestion des comprimés une heure avant les repas et l'utilisation des formes galéniques à libération lente permettent d'optimiser l'absorption. Compte tenu de la quantité de fer à délivrer, des capacités maximales d'absorption des sujets anémiques (10 à 20% des apports) et des capacités de production de l'érythropoïèse optimale (utilisation de 20 mg de fer par jour), le traitement apportant 100 à 200 mg de fer par jour ($2 \text{ à } 3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ne permet de corriger la carence qu'après un délai de 4 à 6 mois. Par ailleurs, les troubles digestifs (diarrhées et constipation indépendants de la dose ingérée, nausées et vomissements dose-dépendants) secondaires à ces thérapeutiques limitent souvent leur bonne observance, expliquant au moins en partie leur insuffisance d'efficacité chez certaines patientes.

Certains auteurs proposent ainsi une supplémentation martiale à forte dose par voie intraveineuse pour traiter l'anémie du post-partum [547-557], du moins dans certaines circonstances particulières : intolérance digestive sévère au fer par voie orale, absence d'amélioration des paramètres hématologiques malgré un traitement martial *per os* bien conduit, antécédents de chirurgie gastro-intestinale empêchant ou limitant l'absorption du fer, malabsorptions, nécessité d'accélérer l'efficacité d'un traitement par voie orale en raison d'une anémie sévère. L'intérêt actuel porté aux sels de fer parentéraux est dû à l'apparition sur le marché de produits peu allergisants, contrairement aux anciens fer dextrans, bien tolérés en perfusion lente (30 min pour 100 mg de fer), facilement administrables après dilution suffisante (100 mL de sérum salé isotonique pour 100 mg de fer) et d'un coût modéré : les fer-sucroses (saccharate, gluconate ou polymaltose). Il est généralement recommandé de ne pas dépasser 300 mg par injection, tous les 2 ou 3 jours, avec un apport global calculé selon la formule suivante :

$$\begin{aligned} \text{Apports fer (mg)} &= \text{Déficit en fer avant apparition d'une anémie (500 mg ou } 10 \text{ mg.kg}^{-1}) \\ &+ [\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle}] (\text{g.dL}^{-1}) \times \text{Poids corporel (kg)} \times 2,4 \end{aligned}$$

Les résultats des études cliniques publiées récemment apparaissent favorables à l'utilisation de ces molécules, en termes d'efficacité et de tolérance. Le seul facteur limitant de ces traitements semble être la concentration d'EPO naturelle circulante, permettant de définir des patientes répondeuses (concentration élevée) et non-répondeuses (concentration basse).

L'indication de l'EPO dans le traitement de l'anémie de la grossesse est discutée. Elle ne repose que sur des références bibliographiques comportant peu de patientes [555, 557-559]. Les conséquences fœtales d'un tel traitement ne sont pas parfaitement connues. Le sous-groupe des patientes présentant une anémie associée à une faible concentration d'EPO naturelle circulante pourrait peut-être bénéficier de ce traitement. De nouvelles études sont nécessaires afin d'évaluer son efficacité et son innocuité chez la femme enceinte.

Les principales publications concernant le traitement de l'anémie du per-partum par le fer intraveineux et l'EPO figurent dans le *Tableau XXIII*.

2.5.4.2. Traitement curatif de l'anémie du post-partum

Le traitement habituel de l'anémie du post-partum repose sur la prescription de fer par voie orale, destinée à potentialiser l'érythropoïèse physiologique, ou sur la transfusion de concentrés globulaires. Cette dernière est réservée aux anémies les plus sévères lorsque le pronostic vital est engagé, du fait des risques qu'elle comporte chez des patientes jeunes et par ailleurs en bonne santé : transmission exceptionnelle mais potentielle d'agents infectieux et accidents transfusionnels [152, 560, 561]. Ainsi, des [Hb] parfois très basses peuvent être acceptées chez certaines patientes en fonction de leur tolérance cardiovasculaire, de façon à éviter le recours aux transfusions de sang homologue. L'efficacité de l'administration du fer par voie orale est limitée par sa très faible absorption digestive – au maximum 10 à 15% du fer ingéré est absorbé [562], au niveau du duodénum essentiellement –, par ses effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'il est administré à forte dose et par la nécessité d'une parfaite compliance des patientes à l'égard du traitement [563-565]. La correction d'une anémie sévère du post-partum peut ainsi prendre plusieurs mois malgré une supplémentation en fer par voie orale considérée comme adaptée [566]. De nouvelles alternatives thérapeutiques plus rapidement efficaces et dénuées d'effets indésirables sont donc souhaitées pour la prise en charge de ces anémies.

L'EPO, thérapeutique efficace dans le traitement de l'anémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, est également utile pour stimuler l'érythropoïèse chez les patients exempts de toute pathologie rénale inclus dans un processus de TAP ou dans la période périopératoire de chirurgies à risque hémorragique majeur [452, 453, 522, 567-575]. Les données obtenues en dehors de la grossesse, aussi bien expérimentales que cliniques montrent que l'efficacité de l'EPO :

- 1) est fonction des réserves en fer ; en conséquence ce sont celles-ci qu'il convient de reconstituer le plus rapidement possible (*Figure 8*) ;
- 2) est fonction de la dose, avec une relation dose-effet linéaire (*Figure 9*) ;
- 3) requiert du temps ; c'est pourquoi dans les tous premiers jours de traitement, la différence n'est guère sensible selon que ce facteur de croissance a été ou non administré, même à forte dose (*Figure 10*) ;
- 4) plus le délai désiré d'augmentation d'[Hb] est court, plus les doses doivent être importantes, ce qui laisse peu d'espoir pour une efficacité rapide en post-partum de faibles doses (*Figure 5*) [522, 573-576].

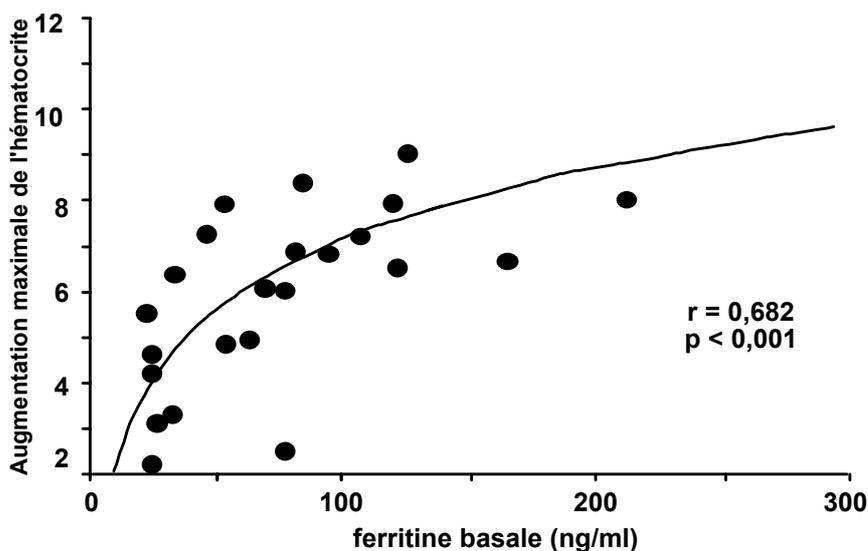


Figure 8 : Relation entre la ferritine de base et l'efficacité de l'érythropoïétine humaine recombinante. D'après Rutherford et al. [576].

Noter qu'une ferritinémie élevée s'accompagne d'une meilleure efficacité.

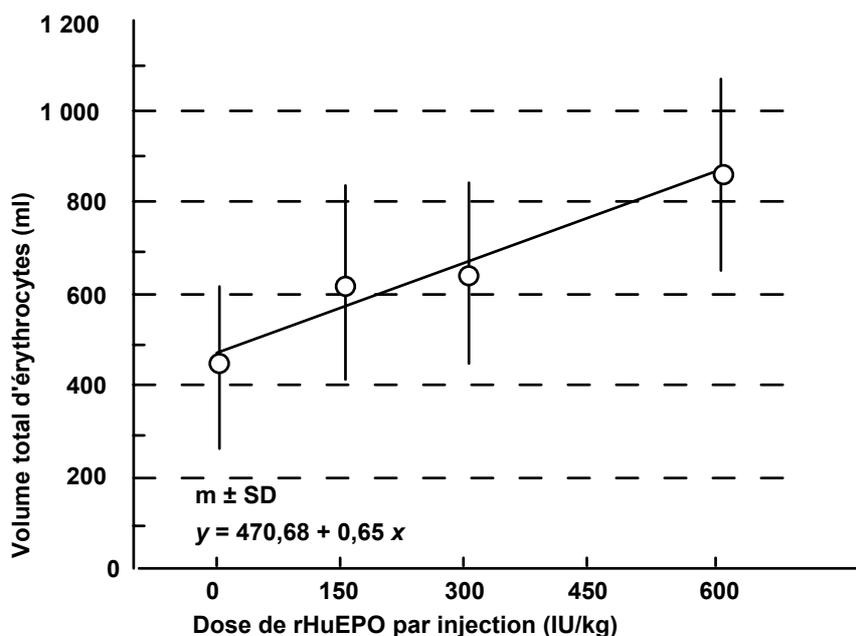


Figure 9 : Relation dose-effet de l'érythropoïétine humaine recombinante. D'après Goodnough et al. [520].

Noter la relation linéaire jusqu'à des doses élevées.

Depuis 1990, plusieurs études ont montré l'efficacité de cette molécule dans le traitement de l'anémie du post-partum [558, 559, 566, 577-581], ainsi que sa potentialisation par l'administration concomitante de fer par voie intraveineuse à forte dose [547, 558, 581, 582]. En effet, la supplémentation en fer par voie orale ne permet pas de prévenir l'apparition d'une carence martiale fonctionnelle presque constante au cours des traitements par EPO. Un apport adapté de fer par voie parentérale est souvent donné comme un pré-requis nécessaire à la stimulation efficace de l'érythropoïèse par l'EPO [582-585]. L'inconvénient du traitement par l'EPO est essentiellement constitué par son coût élevé, qui limite son utilisation à un nombre restreint de patientes.

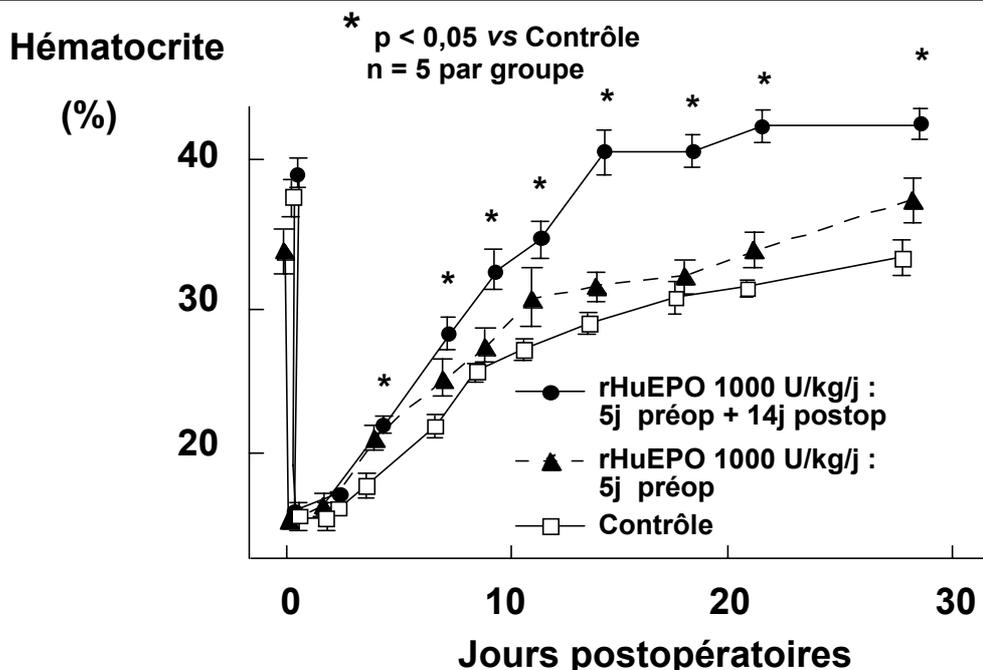


Figure 10 : Effet de doses élevées d'érythropoïétine chez le babouin saigné. D'après Levine [573].

Noter le délai avant qu'une différence significative n'apparaisse.

L'apport de fer par voie parentérale a été proposé comme une alternative thérapeutique prometteuse pour la prise en charge des anémies par carence martiale, en particulier en post-partum [586]. L'administration intraveineuse de complexes de fer-dextran aide à la récupération rapide des anémies secondaires aux saignements d'origine chirurgicale [587, 588]. La fréquence et la gravité potentielle de leurs effets indésirables limitent leur emploi : choc anaphylactique (0,6 à 2,3%), bronchospasme (0,2 à 0,3%), troubles digestifs, nausées et vomissements, prurit, fièvre, convulsions, céphalées, arthralgies, douleurs au point d'injection [589]. Le complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose (Venofer®, Ferrum Hausmann®, Venoferrum®) est une nouvelle préparation injectable par voie intraveineuse contenant 20 mg.mL⁻¹ d'ions trivalents. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 6 heures [590]. Cette nouvelle forme galénique est beaucoup mieux tolérée que les complexes de fer-dextran, ses effets indésirables étant exceptionnellement observés [547, 558, 586, 591-593]. La dose est généralement calculée avec la formule précédemment indiquée, en se fixant un objectif modeste pour les premiers jours, de l'ordre de 2 g.dL⁻¹ d'hémoglobine. Quelques études ont montré une efficacité supérieure du fer intraveineux par rapport à la voie orale dans le traitement des anémies aiguës ou chroniques avec [522, 547, 558, 580, 581, 593, 594], ou sans apport d'EPO [547, 549, 591, 592]. Plusieurs publications récentes suggèrent même que l'apport de saccharate de fer à forte dose par voie intraveineuse permettrait d'éviter la prescription concomitante d'EPO pour le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux non dialysés et de l'anémie du post-partum [547, 548, 550-556, 580, 586, 592, 595].

La faible incidence de ses effets indésirables, son coût raisonnable et l'absence de toxicité pour le nouveau-né plaident en faveur d'une prescription plus large chez ces patientes parfois profondément handicapées par une anémie profonde. Les patientes pourraient bénéficier de cette nouvelle molécule en terme d'accélération de la vitesse de remontée de l'hémoglobinémie, de diminution de la durée d'hospitalisation et d'amélioration de la qualité de vie, ce dernier paramètre étant peu ou pas évalué dans les études déjà publiées. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude prospective comparant l'efficacité du saccharate de fer intraveineux à forte dose à celle d'un placebo chez les patientes soumises à un apport systématique de fer par voie orale dans le traitement de l'anémie sévère du post-partum, de telle sorte qu'il n'existe pas d'AMM dans cette indication. Dans cette situation, il serait important que des études méthodologiquement valides soient conduites.

Les principales publications concernant le traitement de l'anémie du post-partum par le fer intraveineux et l'EPO figurent dans le *Tableau XXIII*.

En conclusion, le traitement martial par voie orale reste le traitement de référence et de première intention de l'anémie modérée du per et du post-partum.

La place et les modalités du traitement martial par voie intraveineuse restent à définir les premiers résultats semblent prometteurs, associés à une bonne tolérance de ces produits [547-556, 586], mais il n'existe pas d'étude publiée contre le fer *per os* dans l'anémie du post-partum, ce qui est regrettable. Un échec et/ou une mauvaise observance du

traitement martial *per os*, une intolérance digestive majeure aux sels de fer par voie orale ou une situation de malabsorption du fer sont des indications reconnues des fer-sucroses intraveineux.

L'utilisation de l'EPO dans le traitement de l'anémie per et post-partum est toujours débattue. Compte tenu de son coût et des résultats contradictoires de certaines études, son utilisation ne peut être recommandée. Un dosage d'EPO naturelle circulante permettrait selon certains de distinguer les patientes pouvant tirer un bénéfice de ce traitement des patientes non-répondeuses. Son utilisation durant la grossesse ne peut à l'heure actuelle se discuter que dans quelques cas individuels particulièrement complexes (association d'une anémie, de difficultés obstétricales et transfusionnelles particulières).

La transfusion sanguine reste donc pour le moment bien souvent le seul traitement incontournable de l'anémie sévère et mal tolérée du péri-partum.

Tableau XXIII : Traitement de l'anémie du per-partum et du post-partum par le fer intraveineux et l'EPO.

Auteur / Etude	Patientes	Protocole proposé	Résultats
Fer intraveineux et anémie du per-partum			
Subiran, 1999 [556] Prospectif Randomisé	N = 50 Hb = 8 à 10 g.dL ⁻¹ 6 mois de grossesse	Fer saccharate IV Groupe fer <i>per os</i> : 240 mg.j ⁻¹ Groupe fer IV : (12 – Hb0) x 0,24 x PC + 500 mg en 6 perfusions	Pas de chiffres ; NS pour ΔHb ΔHb (J0-J30) = 0,5 à 3 g.dL ⁻¹ Δferritinémie (J0-J30)*
Singh, 1998 [551] Prospectif Randomisé	N = 100 Hb < 9 g.dL ⁻¹ 20 à 28 SG	Fer dextrin (polymaltose) IV Groupe fer <i>per os</i> : 200 mg.j ⁻¹ Groupe fer IV : (15 – Hb0) x 0,24 x PC + 500 mg en 1 perfusion	Hb0 (IV / <i>per os</i>) = 8,1 et 8,6 g.dL ⁻¹ ΔHb (0-36 SG) = 2,9 et 1,4 g.dL ⁻¹ * ΔHb (0-PP) = 4,4 et 3,3 g.dL ⁻¹ * Δferritinémie*
Al-Momen, 1996 [549] Prospectif Randomisé	N = 111 Hb < 9 g.dL ⁻¹ 22 SG	Fer sucrose IV Groupe fer <i>per os</i> : 300 mg / jour Groupe fer IV : (13 – Hb0) x 0,3 x PC + 10 mg.kg ⁻¹ en perfusions de 200 mg tous les 1 à 3 jours	Hb0 (IV / <i>per os</i>) = 7,6 et 7,7 g.dL ⁻¹ ΔHb (0-fin ttt) = 5,2 et 3,4 g.dL ⁻¹ * Δtemps (0-fin ttt) = 7 sem et 15 sem* Δferritinémie*
Carretti, 1999 [554] Prospectif Ouvert	N = 62 Hb < 11,5 g.dL ⁻¹ Groupe 1 (39) > 28 SG Groupe 2 (23) < 28 SG	Fer gluconate IV 742 ± 366 mg au total en 8 ± 8,5 jours pas de groupe témoin	ΔHbJ7 = 0,97 ± 0,7 g.dL ⁻¹ ΔHb groupe1 > ΔHb groupe2* EPO circulante ? + Hb basse, + ΔHb important
Krafft, 2000 [553] Cas cliniques	N = 2 16 et 36 SG RCH et Crohn Hb 8,6 et 5,8 g.dL ⁻¹	Fer saccharate IV 800 et 1600 mg 200 mg x 2 / semaine	ΔHb (J0-J15) = 2,5 g.dL ⁻¹ ΔHb = 1 g.dL ⁻¹ / semaine environ
Singh, 2000, [552] Cas cliniques	N = 2 échec de ttt <i>per os</i> Hb 8,8 et 5,0 g.dL ⁻¹ 20 et 28 SG	Fer dextrin (polymaltose) IV 1 200 et 1 900 mg au total	ΔHb (28-36 SG) = 2,6 g.dL ⁻¹ ΔHb (20-24 SG) = 3,7 g.dL ⁻¹ ΔHb (20-38 SG) = 6,8 g.dL ⁻¹ ΔHb = 1 g.dL ⁻¹ / semaine environ
Carretti, 1997 [548] Cas clinique	N = 1 33 SG β-thalassémie mineure EPO circulante élevée	Fer gluconate IV 1 875 mg au total 375 mg / semaine	Hb0 = 4,8 g.dL ⁻¹ ΔHb = 1 g.dL ⁻¹ / semaine environ ↓ ferritinémie
Hallak, 1997 [550] Prospectif Ouvert	N = 21 Hb < 8,5 g.dL ⁻¹ échec de ttt <i>per os</i> , E2 sévères, intervention GI 28 ± 9 SG	Fer dextran IV dose totale : 1 000 ± 130 mg perfusion : 62,5 mg.j ⁻¹ pas de groupe témoin	Hb0 = 8,4 ± 1 g.dL ⁻¹ ΔHb = 1,7 g.dL ⁻¹ en fin de ttt* ΔHb = 2,5 g.dL ⁻¹ à fin de ttt + 15 jours* ferritinémie*
Hamstra, 1980 [596] Prospectif	N = 481 (46 obst) chirurgie, médecine, obstétrique.	Fer dextran IV Groupe IV, Groupe IM et <i>per os</i>	ΔHb (IV / IM – <i>per os</i>)*
Mays, 1976 [587] Ouvert	N = 51 (22 obst) chirurgie gynécologique, obstétrique et chirurgie générale	Fer dextran IV 1 000 à 4 500 mg en 1 perfusion	ΔHbJ7 = 1,9 g.dL ⁻¹
Erythropoïétine et anémie du per-partum			
Breymann, 2001 [557] Prospectif Randomisé Contrôlé	N = 40 Hb < 10 g/dl malgré fer <i>per os</i> ≥ 2 semaines 20 à 38 SA (mediane : 32 SA)	Fer saccharate IV et rhEPO IV Groupe contrôle (20) : fer saccharate 200 mg x 2 / semaine Groupe EPO IV (20) : idem + 300 UI/kg EPO IV x 2 / semaine pendant 4 semaines ou jusqu'à Hb ≥ 11 g.dL ⁻¹	ΔHt J4 et J7 NS ΔHt J11 (EPO/fer) = 3,5%/2,5%* Durée de traitement (EPO/fer) = 18/25 jours* Pas de complications fœto-maternelles
Breymann, 1995 [558] Prospectif Ouvert	N = 11 Hb < 10 g.dL ⁻¹ > 20 SG pas de groupe témoin	Fer saccharate IV et EPO IV EPO 300 UI.kg ⁻¹ IV/semaine + fer saccharate 200 mg IV / semaine + fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ jusqu'à Hb = 11 g.dL ⁻¹ ou 4 semaines	Groupe répondeuses : 8 ΔHbJ7 = 0,7 ± 0,1 g.dL ⁻¹ Groupe non-répondeuses : 3 ΔHbJ7 = 0,3 ± 0,1 g.dL ⁻¹ EPO circulante basse ? carence martiale non compensée
Harris, 1996 [559] Cas clinique	N = 1 Hb = 8,5 g.dL ⁻¹ à 18 SG EPO basse (9 mU.mL ⁻¹)	Fer <i>per os</i> et EPO SC EPO 100 UI.kg ⁻¹ SC x 3/semaine + fer <i>per os</i> 50 mg.j ⁻¹	ΔHb = + 2,3%/semaine Hb = 12 g.dL ⁻¹ à l'accouchement

* = statistiquement significatif

SG = semaines de grossesse ; ttt = traitement.

Tableau XXIII (suite) : Traitement de l'anémie du per-partum et du post-partum par le fer intraveineux et l'EPO.

Auteur / Etude	Patientes	Protocole proposé	Résultats
Fer intraveineux et anémie du post-partum			
Frappier, 1999 [586] Abstract Prospectif Ouvert	N = 10 Hb = 5,7 ± 0,8 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum 5 AVB, 5 césariennes	Fer saccharate IV seul 28 mg.kg ⁻¹ sur 4 jours pas de groupe témoin	ΔHb = 0,37 g.dL ⁻¹ / jour sur 6 jours ΔHt = 1% / jour sur 6 jours
Gravier, 1999 [595] Lettre Prospectif Ouvert	N = 30 Hb < 9,6 g.dL ⁻¹ anémie du post partum	Fer saccharate IV seul 200 mg à J0 et J3 (+ J7 et J10 si < 8 : n=2) pas de groupe contrôle	Hb J0 = 7,1 ± 0,4 g.dL ⁻¹ Hb J7 = 9,3 ± 0,7 g.dL ⁻¹ Hb J14 = 10,9 ± 0,7 g.dL ⁻¹
Erythropoïétine et anémie du post-partum			
Breyman, 2000 [580] Prospectif Randomisé Contrôlé Simple aveugle	N = 60 Hb < 10 g.dL ⁻¹ anémie du post partum	Fer saccharate <i>per os</i> ou IV et EPO IV Groupe contrôle (20) : fer <i>per os</i> 80 mg.j ⁻¹ pendant 14 jours Groupe fer IV (20) : fer saccharate IV 200 mg.j ⁻¹ pendant 4 jours puis fer <i>per os</i> 80 mg.j ⁻¹ pendant 10 jours Groupe EPO (20) : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO IV / jour pendant 4 jours	ΔHbJ4 (EPO / fer IV / fer <i>per os</i>) = 1±0,7 / 0,9±0,8 / 0,7±0,6 g.dL ⁻¹ NS ΔHbJ7 (EPO / fer IV / fer <i>per os</i>) = 2,2±0,7* / 1,5±0,5 / 1,4±0,6 g.dL ⁻¹ ΔHbJ14 (EPO / fer IV / fer <i>po</i>) = 3,1±0,7* / 2,9±0,8* / 2,4±0,8 g.dL ⁻¹ ↑ Ht + importante si césariennes ou CRP élevée
Lebrecht, 1995 [547] Prospectif Randomisé Double aveugle	N = 36 Hb < 9 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum pas de groupe fer <i>per os</i> seul	Fer saccharate IV et EPO IV Groupe EPO (24) : fer saccharate 400 mg IV à J2 + fer <i>per os</i> 200 mg.j ⁻¹ + 20 000 UI EPO IV Groupe témoin (12) : fer saccharate 400 mg IV à J2 + fer <i>per os</i> 200 mg.j ⁻¹	HbJ2 (EPO/fer) = 7,5/7,7 g.dL ⁻¹ HbJ7 (EPO/fer) = 9,2/8,8 g.dL ⁻¹ HbJ14 (EPO/fer) = 10,6/10,2 g.dL ⁻¹ HbJ28 (EPO/fer) = 12/11,6 g.dL ⁻¹ NS, EPO inutile
Breyman, 1996 [581] Prospectif Randomisé Contrôlé	N = 90 Hb < 10 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum	Fer saccharate IV et EPO IV ou SC Groupe témoin (30) : fer saccharate 100 mg IV à J2 + fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ pendant 6 semaines Groupe EPO IV (30) : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO IV une fois Groupe EPO SC (30) : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO SC une fois	HbJ0 = 8,8 +/- 0,2 g.dL ⁻¹ HbJ4 = 9,1 +/- 0,2 g.dL ⁻¹ HbJ14 = 11,0 +/- 0,1 g.dL ⁻¹ dans le groupe fer IV seul ΔHb NS sauf à J14 pour EPO IV Groupe EPO basse (36) < 145 mU.mL ⁻¹ : ΔHbEPO IV J4 J14* Groupe EPO haute (54) > 145 mU.mL ⁻¹ : ΔHb NS intérêt de l'EPO IV
Zimmermann, 1995, [579] Prospectif Randomisé	N = 74 Hb < 10 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum	Fer <i>per os</i> et EPO IV et SC Groupe témoin : fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ Groupe EPO : idem + 60 UI.kg ⁻¹ EPO IV une fois puis SC pendant 5 jours	ΔHbJ5 (EPO/fer) = 1/0,5 g.dL ⁻¹ * ΔHbJ14 (EPO/fer) = 3/2 g.dL ⁻¹ *
	N = 95 Hb < 10 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum	Fer <i>per os</i> et EPO IV ou SC Groupe témoin : fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ Groupe EPO SC 1 et 2 : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO SC pendant 1 ou 2 jours Groupe EPO IV 1 et 2 : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO IV pendant 1 ou 2 jours	ΔHb NS entre les différents groupes
	N = 90 ; Hb < 10 g.dL ⁻¹ : anémie du post-partum	Fer <i>per os</i> et IV et EPO IV ou SC Groupe témoin : fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ + fer saccharate 100 mg IV Groupe EPO SC : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO SC une fois Groupe EPO IV : idem + 300 UI.kg ⁻¹ EPO IV une fois	ΔHbJ14 (EPO IV/fer et EPO SC) = 3/2 g.dL ⁻¹ *
Danko, 1990 [577] Prospectif Ouvert	N = 10 Hb < 8 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum	Fer <i>per os</i> et EPO IV puis SC Groupe témoin (5) : fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ Groupe EPO (5) : idem + 60 UI.kg ⁻¹ EPO IV une fois, puis SC pendant 5 jours	ΔHb (EPO/fer) = 0,28/0,08 g.dL ⁻¹ .j ⁻¹ *
Huch, 1992 [566] Prospectif « Randomisé »	N = 74 Hb < 10 g.dL ⁻¹ anémie du post-partum	Fer <i>per os</i> et EPO IV puis SC Groupe témoin : fer <i>per os</i> 160 mg.j ⁻¹ Groupe EPO : idem + 4 000 UI EPO IV une fois, puis SC pendant 4 jours	ΔHbJ5 (EPO/fer) = 0,94/0,5 g.dL ⁻¹ * ΔHbJ14 (EPO/fer) = 2,86/2,1 g.dL ⁻¹ * ΔHbJ42 (EPO/fer) = 4,7/3,16 g.dL ⁻¹ *

* = statistiquement significatif ; SG = semaines de grossesse ; ttt = traitement.

2.5.5. Les transporteurs d'oxygène

Les transporteurs d'oxygène doivent être pourvus des propriétés leur permettant de transporter et échanger l'oxygène et le gaz carbonique. Actuellement, seuls les solutions d'hémoglobine et les fluorocarbones font l'objet de recherches cliniques avancées. La production de solution d'hémoglobine fait appel à différentes sources de matériel posant des problèmes différents, sang humain, sang bovin, hémoglobine recombinante [597, 598]. Quelle que soit son origine, la solution d'hémoglobine doit être parfaitement purifiée, avoir une affinité normale pour l'oxygène en l'absence de 2,3-DPG et une persistance intravasculaire suffisante. Différents traitements chimiques ou modifications génétiques ont permis de réaliser ces objectifs. La plupart des solutions ont été testées avec des modèles animaux de choc hémorragique et se sont avérées efficaces. L'effet vasoconstricteur observé dans la plupart des études contribue à restaurer l'état hémodynamique. Il a été démontré cet effet était en partie lié à la fixation du NO par l'hémoglobine. Plusieurs essais cliniques ont rapporté des résultats positifs avec les solutions d'hémoglobine [599-601] mais ont également soulevé des problèmes de tolérance [599, 602].

Les fluorocarbones constituent l'autre voie de recherche pour le développement d'un transporteur de l'oxygène de nature chimique. Les préparations actuelles sont fortement concentrées et stables à température ambiante. Ces nouvelles solutions sont préparées sous forme d'émulsions lipidiques pratiquement prêtes à l'emploi. Le transport de l'oxygène par les fluorocarbures est une relation linéaire du fluorocrite et de la PO₂. Les fluorocarbones facilitent l'utilisation périphérique de l'oxygène par différents mécanismes [603-605]. Associés aux différentes techniques d'épargne sanguine, les transporteurs d'oxygène devraient augmenter la marge de sécurité de l'hémodilution et réduire l'utilisation des produits sanguins homologues [606]. Les études cliniques actuellement en cours permettront de préciser les indications et de définir les modalités d'utilisation. Cependant les essais avec cette molécule ont été arrêtés au début de l'année 2001 en raison de problèmes de tolérance dans une étude en cours de réalisation en chirurgie cardiaque.

Actuellement, aucun des transporteurs d'oxygène ne dispose d'un enregistrement ou d'une licence pour une utilisation clinique en Europe ou en Amérique du Nord. Il est donc prématuré d'effectuer des recommandations d'utilisation clinique pour ces produits.

2.6. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN URGENCE

Dans le cadre de l'urgence, le conflit entre l'intérêt de transfuser sans délai préjudiciable et celui de disposer des produits correspondants aux qualifications jugées utiles en dehors du contexte de l'urgence, oblige à aborder spécifiquement cette question. Pour optimiser la hiérarchisation entre ces impératifs contradictoires, il importe de :

- préciser le degré d'urgence en utilisant une dénomination commune à l'établissement de soin et l'établissement transfusionnel,
- organiser la distribution de façon à faciliter l'accès aux produits les plus adaptés,
- formaliser l'algorithme décisionnel de façon intelligible pour tous.

2.6.1. Définitions

- *Urgence vitale immédiate*

L'obtention des PSL doit être la plus rapide possible et la distribution sans délai [607, 608]. Les CGR seront éventuellement distribués (si des résultats valides ne sont pas disponibles), sans groupe sanguin et sans recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) : O RH : -1, KEL : -1, voire O RH : 1 (si possible RH : -3,-4) KEL : -1 (anciennement O Rh D nég, KELL nég voire O Rh D pos (si possible RH E-, c-) KELL nég) et dépourvus d'hémolysine. En présence de données valides d'immuno-hématologie et en contexte d'urgence, il est recommandé de distribuer des CGR de groupe KEL : -1 (KELL nég) dans tous les cas, RH : -1 (Rh D nég) si le phénotype du patient est RH : -1 (Rh D nég), RH : 1 (Rh D pos) (RH : -3,-4 (anciennement E-, c-)) si le phénotype du patient est RH : 1 (Rh D pos) [609, 610]. La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale immédiate et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques dès que possible.

- *L'urgence vitale*

L'obtention des PSL doit être inférieure à 30 minutes. Les CGR doivent être distribués avec un groupe conforme, éventuellement sans RAI si l'examen n'est pas disponible. La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques. La RAI sera réalisée dès que possible.

- *L'urgence « relative »*

Le temps disponible est le plus souvent de 2 à 3 heures, ce qui permet la réalisation de l'ensemble des examens immuno-hématologiques (dont la RAI si elle date de plus de 3 jours) ; les PSL distribués seront isogroupes, au besoin compatibles [611]. La situation hémorragique pouvant se modifier à tout moment, il sera possible de re-qualifier le degré d'urgence.

2.6.2. Organisation générale

Dans le cadre de l'urgence vitale, la distribution de CGR sera réalisée, avec des produits dont la qualification est le plus proche possible du phénotype érythrocytaire du patient ; elle tiendra compte :

- des patients de sexe féminin en âge de procréer,
- des patients ayant des allo-anticorps anti-érythrocytaires,
- des sujets susceptibles d'être retransfusés, ayant une espérance de vie raisonnable (cf. 1.2.).

Cette attitude sera fonction du degré d'urgence et de la disponibilité des produits.

Pour les qualifications de CGR autres qu'immuno-hématologiques et pour les transformations, il ne sera tenu compte en situation d'urgence de ces caractéristiques, que s'il existe des produits disponibles dans le dépôt et qui correspondent exactement aux besoins des patients.

Il convient que les établissements de santé et les sites transfusionnels précisent les modalités à mettre en place pour répondre au mieux à l'urgence. Il revient⁹ :

- Aux établissements de santé de s'organiser pour :
 - Disposer des résultats au moment opportun, en vérifiant la conformité de tous les documents nécessaires pour une transfusion (carte de groupe sanguin complète, résultat de la dernière RAI).
 - Avertir le site transfusionnel du caractère de l'urgence : urgence vitale ou urgence « relative », afin que toutes les procédures soient mises en œuvre immédiatement.
 - Avertir le site transfusionnel en cas de RAI positive, afin que des produits sanguins compatibles soient préparés le plus rapidement possible.
 - Dépister les usurpations d'identité et en cas de doute, ne pas hésiter à contrôler sur de nouveaux échantillons.
- Aux sites transfusionnels de s'organiser pour :
 - Reconnaître les prescriptions de PSL relevant d'une urgence vitale ou d'une urgence « relative » et y répondre par une distribution adéquate :
 - distribution immédiate,
 - distribution différée (le sang est préparé mais reste sur le site transfusionnel),
 - acheminement de précaution vers le dépôt.
 - Mettre dès réception des échantillons les examens immuno-hématologiques en œuvre, en communiquant les résultats biologiques au prescripteur le plus rapidement possible.
 - Prendre en compte un résultat de RAI négatif réalisé dans un autre laboratoire que celui du site distributeur, dans la mesure où l'analyse a été réalisée selon des critères réglementaires.
- A la fois à l'établissement de santé et au site transfusionnel :
 - Analyser dans chaque région le maillage entre les services d'urgence et les sites transfusionnels afin de pouvoir disposer de CGR dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes, « tout au long de l'année et 24 heures sur 24 ». Pour une bonne gestion des stocks de produits sanguins phénotypés, le nombre des dépôts d'urgence doit être réduit à son strict minimum.

⁹ D'après les conclusions de la table ronde organisée par l'EFS sur le traitement des urgences transfusionnelles obstétricales.

- Pour l'obtention de CGR dans le cadre de l'urgence vitale ou de l'urgence vitale immédiate (en moins de 30 minutes), trois solutions sont possibles :
 - un site transfusionnel de l'EFS est situé à proximité,
 - un dépôt de sang ayant une autorisation d'attribution est situé dans l'Etablissement de Santé,
 - un dépôt d'urgence vitale autorisé existe dans l'établissement sous des conditions strictement réglementées.
- Etablir la quantité et la qualité des stocks d'urgence vitale. Le stock doit être volontairement réduit (son but est d'assurer la survie du patient pendant le temps d'acheminement des autres CGR) ; il est conseillé qu'il ne soit constitué que de 2 CGR O RH : -1,-2,-3 KEL : -1 (anciennement ccddee, K-) et de 2 CGR O RH : 1,2,-3,-4,5 KEL : -1 (anciennement CCDee, K-).
- Réaliser avec l'ensemble des acteurs concernés (au travers des comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance) des procédures de prescription d'urgence vitale tant, au niveau de l'établissement de soins, que de sa réponse au niveau du site transfusionnel, et s'assurer de leur bon fonctionnement. Il est recommandé de clarifier entre autres, l'ensemble des modalités de communication entre les établissements de santé et les sites transfusionnels : fax, téléphones (procédures d'appels : internes ou externes à l'établissement), informatisation...
- Prévoir le réapprovisionnement du dépôt d'urgence.
- Organiser les transports conformément aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain [612]. Il sera nécessaire de préciser : - qui apporte les examens, - qui transporte le sang, - dans quels délais : la notion de délai d'acheminement est essentielle dans la prise en compte du temps de réponse à l'urgence vitale (définition du délai minimum d'obtention des produits sanguins en incluant le temps de transport et les délais incompressibles de distribution en fonction des examens nécessaires), - les horaires d'ouverture, les modalités des jours fériés doivent être particulièrement étudiées, - quels moyens de transport : le type de véhicule (à 2 ou 4 roues), le type de containers, le mode de conservation sous contrôle...), - qui réapprovisionne le dépôt et selon quelles modalités... Il conviendra d'établir un cahier des charges précis et un contrat d'engagement devra définir clairement les différents points du transport liant : l'établissement de santé, le site transfusionnel et le transporteur.
- L'évaluation de l'efficacité des mesures mises en place doit être clairement définie dans un calendrier : il est conseillé qu'elle soit hebdomadaire dans un premier temps, puis mensuelle, puis trimestrielle. Elle devra être réalisée à la fois par l'établissement de santé et par le site transfusionnel.
- Il est recommandé que toute trace écrite des éventuels événements figure dans le dossier clinique, à des fins d'enquête ou d'évaluation ultérieure.

Un modèle de procédure d'urgence vitale est présenté dans le *Tableau XIV* ; il rassemble les différents items devant y figurer. Il est conseillé qu'elle soit réalisée par l'ensemble des acteurs concernés : le comité de sécurité et d'hémovigilance local (CSTH), les médecins prescripteurs et le responsable de l'unité de distribution du site transfusionnel ou du dépôt.

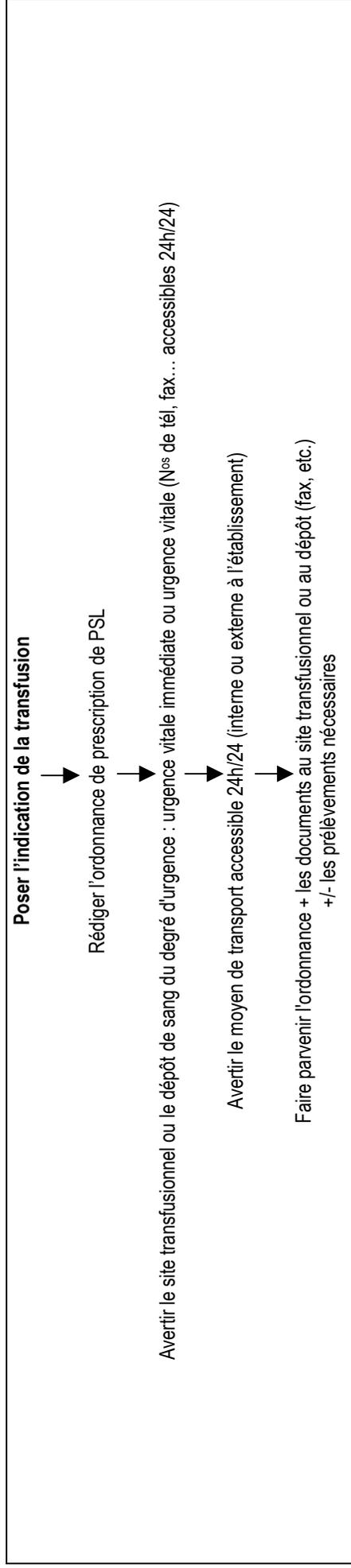
En cas d'urgence « relative », le choix des produits sera le plus proche possible de la situation immuno-hématologique et clinique du patient.

Dans le cadre de l'urgence, il n'existe pas aujourd'hui de produits disponibles en alternative à la transfusion de globules rouges.

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

- a- Arrêté du 19 avril 1985 modifiant l'arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens médicaux pré et postnataux.
- b- Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et post-natal (Journal Officiel du 16 février 1992).
- c- Arrêté du 23 juillet 1999. Schéma régional d'organisation sanitaire de l'Ile-de-France 1999-2004. Direction Régionale de l'Hospitalisation, Paris.
- d- Arrêté du 25 avril 2000 relatif aux locaux de prétravail et de travail, aux dispositifs médicaux et aux examens pratiqués en néonatalogie et en réanimation néonatale.
- e- Coeuret-Pellicer M, Bouvier-Colle M.H, Salanave B et le Groupe Moms. Les causes obstétricales de décès expliquent-elles les différences de mortalité maternelle entre la France et l'Europe?
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999 ; 28 : 62-8.
- f- Bowman JM, Pollock JM, Biggins KR. Antenatal studies and the management of haemolytic disease of the newborn. Methods in haematology. Churchill, Livingston 1988 ; 2, 3 : 129-50.
- g- Circulaire DGS/DH n°2000/246 du 4 mai 2000 relative à la procédure d'autorisation des dépôts de produits sanguins labiles dans les établissements de santé.
- h- Arrêté du 8 décembre 1994 fixant les clauses obligatoires de la convention entre un établissement de santé et un établissement de transfusion sanguine pour l'établissement d'un dépôt de sang et modifiant le règlement relatif aux bonnes pratiques de distribution homologue par arrêté du 4 août 1994 – paru au JO du 30 décembre 1994.
- i- Décret n°94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code – paru au JO du 26 janvier 1995.

Tableau XIV : Procédure d'urgence vitale.



Distribuer immédiatement (ou faire distribuer selon l'organisation locale) les PSL

Documents IH disponibles complets	Documents IH disponibles incomplets (1 seule détermination de groupe, RAI > 3j)	Absence de documents IH
<p>Sang isogroupe, si disponible immédiatement</p> <p>Sinon 2 CGR O* dépourvus d'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ poursuivre par CGR compatibles 	<p>2 CGR O* dépourvus d'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • prélever pour RAI • prélever la 2^{ème} détermination de groupe si besoin • ☞ poursuivre selon le résultat 	<p>2 CGR O* dépourvus d'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • prélever pour RAI + groupe sanguin avec phénotype RH-KELL • prélever dans une séquence différente pour la 2^{ème} détermination de groupe • ☞ poursuivre selon ces derniers résultats

Avertir le laboratoire d'immuno-hématologie (N° de tél, fax 24h/24)

Réceptionner les PSL, contrôler les documents (si disponibles) + contrôle ultime au lit du patient et transfusion des PSL (informer le patient si l'état de conscience le permet)

Prévenir le site transfusionnel ou le dépôt des besoins ultérieurs en PSL

Traçabilité + Evaluation régulière de la procédure

* soit RH : -1, KEL : -1, soit RH : 1 (RH : -3,-4), KEL : -1 (anciennement : soit RH nég, KELL nég, soit RH pos (E-, c-) KELL nég)

BIBLIOGRAPHIE

- 16- Andreu G, Masse M, Royer SD, Tardivel R. Leukodepleted blood components: definition of a standard. *Transfus Sci* 1998 ; 19 : 381-3.
- 26- Pietersz RN, Reesink HW, De Korte D, Dekker WJA, Van Den Ende A, Loos JA. Storage of leukocyte-poor red cell concentrates: filtration in a closed system using a sterile connection device. *Vox Sang* 1989 ; 57 : 29-36.
- 152- Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 419-21.
- 326- National Institutes of Health. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988 ; 260 : 2700-3.
- 327- West JB. Gas transport to the periphery. How gases are moved to the peripheral tissues. Dans : *Respiratory physiology the essentials*. Baltimore, Williams & Wilkins Eds 1990 : 69-85.
- 328- Gutierrez G, Andry JM. Increased hemoglobin O₂ affinity does not improve O₂ consumption in hypoxemia. *J Appl Physiol* 1989 ; 66 : 837-43.
- 329- Bencowitz HZ, Wagner PD, West JB. Effect of change in P50 on exercise tolerance at high altitude. A theoretical study. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 1487-95.
- 330- Delivoria-Papadopoulos M, Wagerle LC. Oxygen diffusion and transport. Dans : Scarpelli EM, editor. *Pulmonary physiology. Fetus, newborn, child, and adolescent*. 2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger ; 1990. p. 281-305.
- 331- Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993 ; 270 : 1724-30.
- 332- Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1011-6.
- 333- Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977 ; 42 : 228-34.
- 334- Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity. Studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol* 1986 ; 64 : 7-12.
- 335- Fahey JT, Lister G. Postnatal changes in critical cardiac output and oxygen transport in conscious lambs. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : H100-6.
- 336- Hershenson MB, O'Rourke PP, Schena JA, Crone RK. Effect of halothane on critical levels of oxygen transport in the anesthetized newborn lamb. *Anesthesiology* 1987 ; 67 : 174-9.
- 337- Nelson DP, King CE, Dodds SL, Schumacker PT, Cain SM. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *J Appl Physiol* 1987 ; 63 : 387-94.
- 338- Trouwborst A, Van Woerkens ECSM, Van Daele M, Tenbrinck R. Acute hypervolaemic haemodilution to avoid blood transfusion during major surgery. *Lancet* 1990 ; 336 : 1295-7.
- 339- Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, Duncker DJGM, Koning MMG, Boomsma F, Verdouw PD. Catecholamines and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 760-9.
- 340- Räsänen J. Supply-dependent oxygen consumption and mixed venous oxyhemoglobin saturation during isovolemic

hemodilution in pigs.

Chest 1992 ; 101 : 1121-4.

341- Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, Van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?

Anesth Analg 1992 ; 75 : 818-21.

342- Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease.

Am Rev Respir Dis 1975 ; 112 : 219-49.

343- Lieberman JA, Weiskopf RB, KELLEY SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, Toy P, Viele M. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than $7.3 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Anesthesiology 2000 ; 92 : 407-13.

344- Weiskopf RB, Maurene KV, Feiner J, KELLEY S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia.

JAMA 1998 ; 279 : 217-21.

345- Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, KELLEY S, Viele M, Lieberman JA, Watson J, Noorani M, Pastor D, Yeap H, Ho R, Toy P. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans.

Anesthesiology 2000 ; 93 : 1004-10.

346- Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB: Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans.

Transfusion 2000 ; 40 : 457-60.

347- Astrand P, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work.

J Appl Physiol 1964 ; 19 : 268-74.

348- Lewis SF, Taylor WF, Graham RM, Pettinger WA, Schutte JE, Blomqvist CG. Cardiovascular responses to exercise as functions of absolute and relative work load.

J Appl Physiol 1983 ; 54 : 1314-23.

349- Laks H, Pilon RN, Klovekorn WP, Anderson W, MacCallum JR, O'Connor NE. Acute hemodilution. Its effect on hemodynamics and oxygen transport in anesthetized man.

Ann Surg 1974 ; 180 : 103-9.

350- Brimacombe J, Skippen P, Talbutt P. Acute anaemia to a haemoglobin of 14 g/l with survival.

Anaesth Intensive Care 1991 ; 19 : 581-3.

351- Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismal EF, Gould SA, Salem MR, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution. Influence of coronary stenosis.

Am J Physiol 1993 ; 265 : H340-9.

352- Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery.

J Appl Physiol 1991 ; 70 : 169-78.

353- Van Der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery.

J Appl Physiol 1991 ; 71 : 83-93.

354- Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumaker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia.

J Appl Physiol 1988 ; 64 : 2410-9.

355- Vallet B, Lund N, Curtis SE, KELLY D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation.

J Appl Physiol 1994 ; 76 : 793-800.

356- Murray DJ, Gress K, Weinstein SL. Coagulopathy after reinfusion of autologous scavenged red blood cells.

Anesth Analg 1992 ; 75 : 125-9.

357- Seear M, Wensley D, MacNab A. Oxygen consumption-oxygen delivery relationship in children.

J Pediatr 1993 ; 123 : 208-14.

- 358- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Utilisation des globules rouges pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte. Pré-rapport des experts. Paris : SFAR, ANDEM ; 1995.
- 359- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1230-6.
- 360- Lardi AM, Hirst C, Mortimer AJ, McCollum CN. Evaluation of the HemoCue® for measuring intra-operative haemoglobin concentrations : a comparison with the Coulter Max-M®. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 349-52.
- 361- Welch GH, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 393-402.
- 362- Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses. *Transfusion* 1994 ; 34 : 396-401.
- 363- Barriot P, Riou B. Hemorrhagic shock with paradoxical bradycardia. *Intensive Care Med* 1987 ; 13 : 203-7.
- 364- Lundsgaard-Hansen P. Treatment of acute blood loss. *Vox Sang* 1992 ; 63 : 241-6.
- 365- Hasley PB, Lave JR, Kapoor WN. The necessary and the unnecessary transfusion: a critical review of reported appropriateness rates and criteria for red cell transfusions. *Transfusion* 1994; 34: 110-5.
- 366- Stephens MK, Stevenson MM, Taylor MB, Beall CL, Heiskell CA, Mossburg W. Guidelines for the use of blood transfusions. *West Virg Med J* 1995 ; 91 : 193-5.
- 367- Baskett PJF. Management of hypovolaemic shock. *Br Med J* 1990 ; 300 : 1453-7.
- 368- Bayshtok V, Hanf C. Hemorrhagic shock. *Anesth Clin North Am* 1988 ; 6 : 119-34.
- 369- Stehling L, Simon TL. The red blood cell transfusion trigger : physiology and clinical studies. *Arch Pathol Lab Med* 1994 ; 118 : 429-34.
- 370- Stehling L, Zauder HL. How low can we go? Is there a way to know? *Transfusion* 1990 ; 30 : 1-3.
- 371- Goguel AF. Quel marqueur de la masse érythrocytaire utiliser : hémoglobine, hématocrite, détermination au laboratoire ou par le médecin, ou mesure isotopique de la masse érythrocytaire ? *Ann Fr Anesth Réanim* 1995 ; 14 Suppl 1 : 3-8.
- 372- Irving GA. Perioperative blood and blood component therapy. *Can J Anaesth* 1992 ; 30 : 1105-15.
- 373- Coffin C, Matz K, Rich E. Algorithms for evaluating the appropriateness of blood transfusion. *Transfusion* 1989 ; 29 : 298-303.
- 374- Kohli N, Mallipeddi PK, Neff JM, Sze EHM, Roat TW. Routine hematocrit after elective gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 847-50.
- 375- Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998 ; 38 : 924-31.
- 376- Botero C, Smith CE, Morsher AH. Anemia and perioperative myocardial ischemia in a Jehovah's witness patient. *J Clin Anaesth* 1996 ; 8 : 386-91.
- 377- Kim JS, Kang SY. Bleeding and subsequent anemia: a precipitant for cerebral infarction. *Eur Neurol* 2000 ; 43 : 201-8.

- 378- Verma D, Puri P. Ischemic retinitis as a result of acute episodic blood loss.
Int Ophthalmol 1998 ; 22 : 331-3.
- 379- Fackler JC, Yaster M, Davis RJ, Tait VF, Dean JM, Goldberg AL, Rogers MC. Multiple trauma and spinal cord injury in the pediatric patient.
Dans : Rogers MC, Helfaer MA, editors. Handbook of pediatric intensive care. 2nd ed.
Baltimore : Williams & Wilkins ; 1995. p. 717-44.
- 380- Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW, Were JBO. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital.
Lancet 1992 ; 340 : 524-8.
- 381- Hetzel TM, Losek JD. Unrecognized severe anemia in children presenting with respiratory distress.
Am J Emerg 1998 ; 16 : 386-9.
- 382- Schwartz MZ, Kangah R. Splenic injury in children after blunt trauma: blood transfusion requirements and length of hospitalization for laparotomy versus observation.
J Pediatr Surg 1994 ; 29 : 596-8.
- 383- Gilcher RO, Belcher L. Predeposit programs.
Dans : Sandler G, Silvergleid AJ, editors. Autologous transfusion.
Arlington : American Association of Blood Banks ; 1983. 19 : 1-10.
- 384- Practice Guideline Development Task Force of American Pathologists. practice parameter for the use of red blood cell transfusions developed by the red blood cell administration.
Arch Pathol Lab Med 1998 ; 122 : 130-8.
- 385- American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion.
Ann Intern Med 1992 ; 116 : 403-6.
- 386- British committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates.
Transfusion Medicine 1994 ; 4 : 63-9.
- 387- Wiencek RG, Wilson RF, Demaeo P. Outcome of trauma patients who present to the operating room with hypotension.
Ann Surg 1989 ; 55 : 338-42.
- 388- Buchman TG, Menker JB, Lipsett PA. Strategies for trauma resuscitation.
Surg Gynecol Obstet 1991 ; 172 : 8-12.
- 389- Brown KA, Bissonnette B, McIntyre B. Hyperkalaemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children.
Can J Anaesth 1990 ; 37 : 747-54.
- 390- Bucol KD, Short CD. Transfusion-induced hyperkalemia.
Anesthesiology 1991 ; 74 : 1168-9.
- 391- Strauss RG. Red Blood Cell Transfusion Practices in the Neonate.
Clin Perinatol 1995 ; 22 : 641-55.
- 392- Boyan CP, Howland WS. Cardiac arrest and temperature of bank blood.
JAMA 1963 ; 183 : 144-46.
- 393- Robertie PG, Gravlee GP. Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion.
Int Anesthesiol Clin 1990 ; 28 : 197-204.
- 394- Irving M. Royal College of Physicians, Edinburgh: the consensus statement. Consensus conference on red cell transfusion, 9 and 10 may, 1994.
Vox Sang 1995 ; 68 : 70-2.
- 395- Practice Guidelines for blood component therapy : A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy.
Anesthesiology 1996 ; 84 : 732-47.

- 396- Hopf HW, Viele M, Watson JJ, Feiner J, Weiskopf RB, Hunt TK, Noorani M, Yeap H, Ho R, Toy P. Subcutaneous perfusion and oxygen during acute severe isovolemic hemodilution in healthy volunteers.
Arch Surg 2000 ; 135 : 1443-9.
- 397- Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans.
Anesthesiology 2000 ; 92 : 1646-52.
- 398- Rawstron RE. Anaemia and surgery: a retrospective clinical study.
Aust N Z J Surg 1970 ; 39 : 425-32.
- 399- Singbartl G, Becker M, Frankenberg CH, Maleszka H, Schleinzner W. Intraoperative on-line ST-segment analysis with extreme normovolemic hemodilution.
Anesth Analg 1992 ; 74 : S295.
- 400- Harrison KA, Rossiter CE. Maternal mortality.
Br J Obstet Gynaecol 1985 ; Suppl 5 : 110-5.
- 401- Harrison KA. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity.
Lancet 1988 ; 1 : 1392-3.
- 402- Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity.
Lancet 1988 ; 1 : 727-9.
- 403- Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Raleigh DP, Matheny RG, Unkel SP. Rapid restoration of red blood cell mass in severely anemic surgical patients who refuse transfusion.
Arch Surg 1985 ; 120 : 721-7.
- 404- Howell PJ, Bamber PA. Severe acute anaemia in a Jehovah's witness. Survival without blood transfusion.
Anaesthesia 1987 ; 42 : 44-8.
- 405- Cullis JO, Smith AG. Jehovah's witnesses with leukaemia.
Lancet 1990 ; 336 : 1075-6.
- 406- Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM, Rice CL, Chamberlin WH, Moss GS. Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia.
N Engl J Med 1986 ; 314 : 1653-6.
- 407- Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, Popovich J, Norcross E, Camishion RC. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality.
Am J Surg 1990 ; 159 : 320-4.
- 408- Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, Tenbrinck R. Accuracy of a mixed venous saturation catheter during acutely induced changes in hematocrit in humans.
Crit Care Med 1991 ; 19 : 1025-9.
- 409- Rao TL, Mathru M, Salem MR, El-Etr AA. Hemodynamic and ECG changes due to normovolemic anemia in patients with coronary artery disease.
Crit Care Med 1979 ; 7 : 128.
- 410- Rao TL, Montoya A. Cardiovascular, electrocardiographic and respiratory changes following acute anemia with volume replacement in patients with coronary artery disease.
Anesthesiol Rev 1985 ; 12 : 49-54.
- 411- Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, Fremes SE, Ivanov J, Mickle DAG, Teasdale SJ, Glynn MF, Scully HE, Goldman BS *et al.* Limitations of blood conservation.
J Thorac Cardiovasc Surg 1984 ; 88 : 26-38.
- 412- Hogue CW, Jr., Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy.
Transfusion 1998 ; 38 : 924-31.

- 413- Johnson RG, Thurer RL, Kruskal MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 104 : 307-14.
- 414- Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997 ; 174 : 143-8.
- 415- Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA, Jr., Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999 ; 39 : 1070-7.
- 416- Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 227-34.
- 417- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. 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 : 409-17.
- 418- Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 116 : 460-7.
- 419- Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 Suppl 1 : 38-45.
- 420- Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ, O'Hara P, Hertzner NR. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 129-40.
- 421- Van De Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, Van Den Broek PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 1998 ; 97 : 562-8.
- 422- Haberkern M, Dangel P. Normovolaemic haemodilution and intraoperative auto-transfusion in children. Experience with 30 cases of spinal fusion. *Eur J Pediatr Surg* 1991 ; 1 : 30-35.
- 423- Perez De Sa V, Bekassy AN, Schou H, Werner MU, Werner O. Hemodilution during bone marrow harvesting in children. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 645-50.
- 424- Henling CE, Carmichael MJ, Keats AS, Cooley DA. Cardiac operation for congenital heart disease in children of Jehovah's Witnesses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 ; 89 : 914-20.
- 425- Stein JI, Gombotz H, Rigler B, Metzler H, Suppan C, Beitzke A. Open heart surgery in children of Jehovah's Witnesses. Extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 1991 ; 12 : 170-4.
- 426- Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, O'Hara DA, Noveck H, Strom BL. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *Jama* 1998 ; 279 : 199-205.
- 427- Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bunce G, McClelland B, Duff A, Noveck H. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998 ; 38 : 522-9.

- 428- Kim DM, Brecher ME, Estes TJ, Morrey BF. Relationship of hemoglobin level and duration of hospitalization after total hip arthroplasty : implications for the transfusion target. *Mayo Clin Proc* 1993 ; 68 : 37-41.
- 429- Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, 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 : 610-6.
- 430- Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1509-20.
- 431- Lienhart A, Péquignot F, Auroy Y, Benhamou D, Clergue F, Laxenaire MC, Jouglu E. Facteurs associés à la stratégie transfusionnelle au cours des anesthésies programmées pour arthroplastie de hanche ou de genou en France. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002 ; 21 : 4-13.
- 432- AuBuchon JP, Popovsky M. The safety of preoperative autologous blood donation in the non-hospital setting. *Transfusion* 1991 ; 31 : 513-7.
- 433- National Heart Lung and Blood Institute. Transfusion alert: use of autologous blood. *Transfusion* 1995 ; 35 : 703-11.
- 434- Spiess B, Sasseti R, McCarthy R, Narbone R, Tuman K, Ivankovich A. Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion* 1992 ; 32 : 17-22.
- 435- Love T, Hendren W, O'Keefe D, Daggett W. Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1987 ; 43 : 508-12.
- 436- Pelissier E, Massonnet-Castel S, Abry B, Fruchart MF. Tolérance et efficacité de la transfusion autologue différée en chirurgie cardiovasculaire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990 ; 9 : 11-5.
- 437- Dzik WH, Fleisher AG, Ciavarella D, Karlson KJ, Reed GE, Berger RL. Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 54 : 1177-80.
- 438- Britton LW, Eastlund DT, Dziuban SW, Foster ED, McIluff JB, Canavan TE, Older TM. Predonated autologous blood use in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1989 ; 47 : 529-32.
- 439- Toy P, Strauss R, Stehling L, Sears R, Price T, Rossi E, Collins ML, Crowley JP, Eisenstaedt RS, Goodnough LT *et al.* Predeposited autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 517-20.
- 440- Birkmeyer JD, AuBuchon JP, Littenberg B, O'Connor GT, Nease RF Jr, Nugent WC, Goodnough LT. Cost-effectiveness of preoperative autologous donation in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 57 : 161-9.
- 441- Birkmeyer JD, Goodnough LT, AuBuchon JP, Noordsij P, Littenberg B. The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. *Transfusion* 1993 ; 33 : 544-51.
- 442- Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C, Fink A, Brook R. The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 719-24.
- 443- Combs CA, Murphy EL, Laros R. Cost-benefit analysis of autologous blood donation in obstetrics. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 621-5.
- 444- Sayers MH. Controversies in transfusion medicine. Autologous blood donation in pregnancy: con. *Transfusion* 1990 ; 30 : 172-4.

- 445- Mann M, Sacks H, Goldfinger D. Safety of autologous blood donation prior to elective surgery for a variety of potentially « high-risk » patients.
Transfusion 1983 ; 23 : 229-32.
- 446- Kruskall M, Leonard S, Klapholtz H. Autologous blood donation during pregnancy: analysis of safety and blood use.
Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 938-41.
- 447- McVay P, Hoag R, Hoag S, Toy P. Safety and use of autologous blood donation during the third trimester of pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 1479-86.
- 448- Fuhrer Y, Boileau S, Bayoumeu F, Laxenaire MC. L'autotransfusion peropératoire chez les femmes enceintes.
Dans : Congrès du Club d'Anesthésie-Réanimation Obstétricale 1994 ; Nancy 1994. p. 57-61.
- 449- Droste S, Sorensen T, Price T, Sayers MH, Benedetti T, Easterling T, Hendricks S. Maternal and fetal hemodynamic effects of autologous blood donation during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 89-93.
- 450- Slagis S, Benjamin J, Volz R, Giordano G. Postoperative blood salvage in total hip and knee arthroplasty.
J Bone Joint Surg 1991 ; 73 : 591-4.
- 451- Tasaki T, Ohto H, Noguchi M, Motoki R, Kikuchi S, Sato A, Hoshino S. Iron and erythropoietin measurement in autologous blood donors with anemia: implications for management.
Transfusion 1994 ; 34 : 337-43.
- 452- Levine EA, Rosen AL, Gould SA, Sehgal LR, Egrie JC, Browne JK, Sehgal HL, Moss GS. Recombinant human erythropoietin and autologous blood donation.
Surgery 1988 ; 104 : 365-9.
- 453- Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP, Kosmin M, Kruskall MS, Lenes BA, Menitove JE, Silberstein LE, Smith KJ, Wallas CH, Abels R, Von Tress M. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy.
N Engl J Med 1989 ; 321 : 1163-8.
- 454- Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Scalamogna R, Zanella A. Erythropoietin treatment to increase autologous blood donation in patients with low basal hematocrit undergoing elective orthopedic surgery.
Clin Investig 1994 ; 72 : S16-8.
- 455- Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF, Bolgiano DC, Abels RI. The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial.
Transfusion 1996 ; 36 : 29-36.
- 456- Baele PL, De Bruyere M, Deneys V, Dupont E, Flament J, Lambermont M, Latinne D, Steensens L, Van Camp B, Waterloos H. Results of the SANGUIS study in Belgium. A concerted action of the Commission of the European Communities IVth Medical and Health Research Programme. The Belgium SANGUIS Study Group. Safe AND Good Use of blood In Surgery.
Acta Chir Belg 1994 ; 94 Suppl : 1-61.
- 457- Watanabe Y, Fuse K, Naruse Y, Kobayashi T, Yamamoto S, Konishi H, Shibata Y. [Autologous blood transfusion with recombinant human erythropoietin in heart surgery: studies on the volume of preoperative donation and postoperative administration]. *Japonais*.
Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1991 ; 39 : 2012-6.
- 458- Watanabe Y, Fuse K, Naruse Y, Kobayashi T, Yamamoto S, Konishi H, Horii T, Shibata Y. Subcutaneous use of erythropoietin in heart surgery.
Ann Thorac Surg 1992 ; 54 : 479-83 ; discussion 483-4.
- 459- Hayashi J, Kumon K, Takanashi S, Kawashima Y, Eguchi S, Takaku F, Yamamura H. Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin before cardiac surgery: a double-blind, multicenter trial in Japan.
Transfusion 1994 ; 34 : 142-6.
- 460- Kulier AH, Gombotz H, Fuchs G, Vuckovic U, Metzler H. Subcutaneous recombinant human erythropoietin and autologous blood donation before coronary artery bypass surgery.
Anesth Analg 1993 ; 76 : 102-6.

- 461- Konishi T, Ohbayashi T, Kaneko T, Ohki T, Saitou Y, Yamato Y. Preoperative use of erythropoietin for cardiovascular operations in anemia.
Ann Thorac Surg 1993; 56 : 101-3.
- 462- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts: blood conservation.
N Engl J Med 1999 ; 340 : 525-33.
- 463- Weiskopf RB. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost.
Anesthesiology 2001 ; 94 : 439-46.
- 464- Brecher M, Rosenfeld M. Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution.
Transfusion 1995 ; 34 : 176-9.
- 465- Feldman JM, Roth JV, Bjoraker DG. Maximum blood savings by acute normovolemic hemodilution.
Anesth Analg 1995 ; 80 : 108-113.
- 466- Weiskopf R. Mathematical analysis of isovolemic hemodilution indicates that it can decrease the need of allogeneic blood transfusion.
Transfusion 1995 ; 35 : 37-41.
- 467- Brecher ME. Mathematical analysis of isovolemic hemodilution.
Transfusion 1995 ; 35 : 712-3.
- 468- Triulzi D, Ness P. Intraoperative hemodilution and autologous platelet rich plasma collection: two techniques for collecting fresh autologous blood.
Transfus Sci 1995 ; 16 : 33-44.
- 469- Bryson G, Laupacis A, Wells G. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion.
Anesth Analg 1998 ; 86 : 9-15.
- 470- Vedrinne C, Girard C, Jegaden O, Blanc P, Bouvier H, French P, Mikaeloff P, Estanove S. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion.
J Cardiothorac Vasc Anesth 1992 ; 6 : 319-23.
- 471- Petry AF, Jost J, Sievers H. Reduction of homologous blood requirements by blood-pooling at the onset of cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 1994 ; 107 : 1210-4.
- 472- Helm R, Klemperer J, Rosengar T, Gold J, Peterson P, DeBois W, Altorki NK, Lang S, Thomas S, Isom OW, Krieger KH. Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding.
Ann Thorac Surg 1996 ; 62 : 1431-41.
- 473- Lienhart A, Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Pequignot F, Jouglu E. Anesthésies et techniques transfusionnelles.
Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; 17 : 1374-86.
- 474- Perez De Sa V, Bekassy A, Schou H, Werner O. Bone marrow harvesting in children managed without allogenic blood.
Paediatr Anaesth 1994 ; 4 : 375-81.
- 475- Adzick N, De Lorimier A, Harrison M, Glick P, Fisher D. Major childhood tumor resection using normovolemic hemodilution anesthesia and hetastarch.
J Pediatr Surg 1985 ; 20 : 372-5.
- 476- Bricard H, Zerr C, Levesque C, Thomassin C. Transfusion autologue. Techniques - Editions Techniques.
Encycl Méd Chir, Paris 1992 ; 36736 A10 : 17.
- 477- Mortelmans Y, Vermaut G, Van Aken H, Goossens W, Boogaerts M. Quality of washed salvaged red blood cells during total hip replacement : a comparison between the use of heparin and citrate as anticoagulants.
Anesth Analg 1994 ; 79 : 357-63.
- 478- Kang Y, Aggarwal S, Virji M, Pasculle AW, Lewis JH, Freeman JA, Martin LK. Clinical evaluation of autotransfusion during liver transplantation.
Anesth Analg 1991; 72 : 94-100.
- 479- Bull B, Bull M. The salvaged blood syndrome : a sequel to mechanochemical activation of platelets and leucocytes?

Blood Cells 1990 ; 16 : 5-23.

480- Zauder H, Stehling L. DIC after intraoperative autotransfusion.
Anesth Analg 1993 ; 76 : 1175-7.

481- Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field.
Arch Surg 1995 ; 130 : 387-93.

482- Oefelein MG, Kaul K, Herz B, Blum MD, Holland JM, Keeler TC, Cook WA, Ignatoff JM. Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy.
J Urol 1996 ; 155 : 238-42.

483- Dale RF, Kipling RM, Smith MF, Collier DS, Smith PJ. Separation of malignant cells during autotransfusion.
Br J Surg 1988 ; 75 : 581.

484- Klimberg I, Sirois R, Wajzman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology.
Arch Surg 1986 ; 121 : 1326-9.

485- Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE Jr, Smith GJ, Krag DN, Schneider PD. Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. Is it safe?
Arch Surg 1993 ; 128 : 206-11.

486- Connor JP, Morris PC, Alagoz T, Anderson B, Bottles K, Buller RE. Intraoperative autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix.
Obstet Gynecol 1995 ; 86 : 373-8.

487- Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K, Kawamura E, Tanaka T, Tomoda F. Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma.
Arch Surg 1993 ; 128 : 1065-9.

488- Thomas MJ. Infected and malignant fields are an absolute contraindication to intraoperative cell salvage: fact or fiction?
Transfus Med 1999 ; 9 : 269-78.

489- Weiss L. Metastatic inefficiency: intravascular and intraperitoneal implantation of cancer cells.
Cancer Treat Res 1996 ; 82 : 1-11.

490- Koo J, Fung K, Siu KF, Lee NW, Lett Z, Ho J, Wong J, Ong GB. Recovery of malignant tumor cells from the right atrium during hepatic resection for hepatocellular carcinoma.
Cancer 1983 ; 52 : 1952-6.

491- Glaves D, Huben RP, Weiss L. Haematogenous dissemination of cells from human renal adenocarcinomas.
Br J Cancer 1988 ; 57 : 32-5.

492- Elias D, Lapierre V, Billard V. Autotransfusion peropératoire par récupération de sang épanché en chirurgie carcinologique.
Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 739-44.

493- Timberlake G, McSwain N. Autotransfusion of blood contaminated by enteric contents.
J Trauma 1988 ; 28 : 855-7.

494- Ozmen V, McSwain N, Nichols R, Smith J, Flint L. Autotransfusion of potentially culture-positive blood (CPB) in abdominal trauma; preliminary data from a prospective study.
J Trauma 1992 ; 32 : 36-9.

495- Robicsek F, Duncan G, Born G, Wilkinson H, Masters T, McClure M. Inherent dangers of simultaneous application of microfibrillar collagen hemostat and blood-saving devices.
J Thorac Cardiovasc Surg 1986 ; 92 : 766-70.

496- Niebauer G, Oz M, Goldschmidt M, Lemole G. Simultaneous use of microfibrillar collagen hemostat and blood-saving devices in a canine kidney perfusion model.
Ann Thorac Surg 1989 ; 48 : 523-7.

497- Barriot P, Riou B, Viars P. Prehospital autotransfusion in life-threatening hemothorax.
Chest 1988 ; 93 : 522-6.

- 498- Buffat J, Bonsignour J, Brinquin L, Diraison Y, Huard F, Pavie G. Autotransfusion après récupération de sang dans les situations d'exception.
Ann Fr Anesth Réanim 1989 ; 8 : 234-40.
- 499- Huët C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-Van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators.
Anesth Analg 1999 ; 89 : 861-9.
- 500- Goodnough LT, Monk TG, Sicard G, Satterfield SA, Allen B, Anderson CB, Thompson RW, Flye W, Martin K. Intraoperative salvage in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an analysis of cost and benefit.
J Vasc Surg 1996 ; 24 : 213-8.
- 501- Fuhrer Y, Bayoumeu F, Boileau S, Dousset B, Foliguet B, Laxenaire M. Evaluation de la qualité du sang recueilli et traité par cell-saver en cours de césarienne.
Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 : 1162-7.
- 502- Rainaldi M, Tazzari P, Scagliarini G, Borghi B, Conte R. Blood salvage during caesarean section.
Br J Anaesth 1998 ; 80 : 195-8.
- 503- Schaff H, Hauer J, Bell W. Autotransfusion of shed mediastinal blood after cardiovascular surgery.
J Thorac Cardiovasc Surg 1978 ; 75 : 632-41.
- 504- Griffith LD, Billman GF, Daily PO, Lane TA. Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing the infusate.
Ann Thorac Surg 1989 ; 47 : 400-6.
- 505- Faris P, Ritter M, Keating E, Valeri C. Unwashed filtered shed blood collected after knee and hip arthroplasty.
J Bone Joint Surg 1991 ; 73 : 1169-78.
- 506- Rosencher N, Vassiliev V, Tallet F, Toulon P, Leoni J, Tomeno B, Conseiller C. Comparaison des dispositifs Orth-Evac™ et Solcotrans Plus™ pour l'autotransfusion du sang drainé après arthroplastie totale du genou.
Ann Fr Anesth Réanim 1994 ; 13 : 318-25.
- 507- Bengtson JP, Backman L, Stenqvist O, Heideman M, Bengtsson A. Complement activation and reinfusion of wound drainage blood.
Anesthesiology 1990 ; 73 : 376-80.
- 508- Arnestad JP, Bengtsson A, Bengtson JP, Tylman M, Redl H, Schlag G. Formation of cytokines by retransfusion of shed whole blood.
Br J Anaesth 1994 ; 72 : 422-5.
- 509- Healy WL, Wasilewski SA, Pfeifer BA, Kurtz SR, Hallack GN, Valerio M, Valeri R.. Methylmethacrylate monomer and fat content in shed blood after total joint arthroplasty.
Clin Orthop 1993 ; 286 : 15-7.
- 510- Thurer R, Lytle B, Cosgrove D, Loop F. Autotransfusion following cardiac operations: a randomized, prospective study.
Ann Thorac Surg 1979 ; 27 : 500-7.
- 511- Heddle NM, Brox WT, Klama LN, Dickson LL, Levine MN. A randomized trial on the efficacy of an autologous blood drainage and transfusion device in patients undergoing elective knee arthroplasty.
Transfusion 1992 ; 32 : 742-6.
- 512- Guerrero M, Riou B, Arock M, Ramos M, Guillosson JJ, Roy-Camille R, Viars P. Effets de l'autotransfusion postopératoire au cours de la chirurgie prothétique de hanche avec le dispositif ConstaVac™.
Ann Fr Anesth Réanim 1993 ; 12 : 11-6.
- 513- Kilgore M, Pacifico A. Shed mediastinal blood transfusion after cardiac operations : a cost-effectiveness analysis.
Ann Thorac Surg 1998 ; 65 : 1248-54.
- 514- Gannon DM, Lombardi AV, Mallory TH, Vaughn BK, Finney CR, Niemcryk S. An evaluation of the efficacy of postoperative blood salvage after total joint arthroplasty.
J Arthroplasty 1991 ; 1 : 109-14.

- 515- Majkowski R, Currie I, Newman J. Postoperative collection and reinfusion of autologous blood in total knee arthroplasty. *Ann Royal Coll Surg* 1991 ; 73 : 381-4.
- 516- Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 669-73.
- 517- Umlas J, Foster R, Dalal S, O'Leary S, Garcia L, Kruskal M. Red cell loss following orthopedic surgery : the case against postoperative blood salvage. *Transfusion* 1994 ; 34 : 402-6.
- 518- Agence Française du Sang. Rapport sur l'activité de transfusion sanguine. Janvier 1998 - décembre 1998. Paris : La documentation française ; 1999.
- 519- Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 933-8.
- 520- Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, Johnston M, Ciavarella D, Khan N, Sacher R, Vogler WR, Wissel M, Abels RI. A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994 ; 34 : 66-71.
- 521- Mercuriali F, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin enhances blood donation for autologous use and reduces exposure to homologous blood during elective surgery. *Semin Hematol* 1993 ; 30 : 17-21.
- 522- Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Sinigaglia L, Gualtieri G. Comparison between intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) administration in presurgical autologous blood donation in anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Vox Sang* 1997 ; 72 : 93-100.
- 523- Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 1993 ; 341 : 1227-32.
- 524- De Andrade JR, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young DC. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 1996 ; 25 : 533-42.
- 525- Faris P. Use of recombinant human erythropoietin in the perioperative period of orthopedic surgery. *Am J Med* 1996 ; 101 : S28-32.
- 526- Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 1996 ; 78 : 62-72.
- 527- Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999 ; 22 : S135-40.
- 528- Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998 ; 8 : 309-17.
- 529- Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R, Guilfoyle M, Frei D, Young D. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Orthop* 1996 ; 25 : 544-52.
- 530- De Andrade JR, Frei D, Guilfoyle M. Integrated analysis of thrombotic/vascular event occurrence in epoetin alfa-treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999 ; 22 : S113-8.
- 531- D'Ambra MN, Gray RJ, Hillman R, Jones JW, Kim HC, Rawitscher R, Schnaper H, Szymanski I, Vlahakes GJ, Kaplan D, Lynch KE, Guilfoyle M, Abels RI. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion risk in coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 : 1686-93.

- 532- Bachmann GA. Epoetin alfa use in gynecology. Past, present and future. *J Reprod Med* 2001 ; 46 : 539-44.
- 533- Graham ID, Fergusson D, McAuley L, Laupacis A. The use of technologies to minimize exposure to perioperative allogeneic blood transfusion in elective surgery. A survey of Canadian hospitals. *Int J Technol Assess Health Care* 2000 ; 16 : 228-41.
- 534- Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E, Kudryk AB. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992 ; 267 : 525-7.
- 535- Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, Van De Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 41-5.
- 536- Beris P. Perisurgical intravenous iron therapy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 1999 ; 1 : 35-8.
- 537- Cunningham FG, Pritchard JA. Hematologic disorders in pregnancy. Dans : Bolognese RJ, Schwartz RH, editors. *Perinatal medicine. Management of the high risk fetus and neonate*. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1977. p. 246-64.
- 538- Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum hemorrhage: a continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 67-71.
- 539- Hall MH, Halliwell R, Carr-Hill R. Concomitant and repeated happenings of complications of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 ; 92 : 732-8.
- 540- Kapernick PS. Postpartum hemorrhage and the abnormal puerperium. Dans : Pernoll ML, Benson RC, editors. *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment 1987*. Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange ; 1987. p. 524-40.
- 541- Prendiville W, Elbourne D. Care during the third stage of labour. Dans : Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, editors. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford : Oxford University Press ; 1989. p. 1145-6.
- 542- DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. La prévalence de l'anémie dans le monde. *Rapp Trimest Statist Sanit Mond* 1985 ; 38 : 302- 17.
- 543- US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy: policy statement. *JAMA* 1993 ; 270 : 2846-8.
- 544- American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnose und Behandlung postpartaler Blutungen. German edition, ACOG technical bulletin n° 143. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990 ; 51 : 53-7.
- 545- US Preventive Services Task Force. Screening for anemia. Guide to clinical preventive services, an assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore Williams & Wilkins ; 1989. p. 163-7.
- 546- ANDEM. Hématologie en pratique courante. *Concours Méd* 1996 ; Suppl 39 : 43-53.
- 547- Lebrecht A, Haberlin F, Eberhard J. [Anemia in puerperium; parenteral iron substitution renders erythropoietin therapy dispensable]. *Allemand*. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995 ; 55 : 167-70.
- 548- Carretti N, Patocchio MR, Eremita GA. Intravenous iron therapy for severe pregnancy anemia with high erythropoietin levels. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 650-3.
- 549- Al-Momen AK, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashogji T, Abbas M. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 ; 69 : 121-4.

- 550- Hallak M, Sharon AS, Diukman R, Auslender R, Abramovici H. Supplementing iron intravenously in pregnancy. A way to avoid blood transfusions.
J Reprod Med 1997 ; 42 : 99-103.
- 551- Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy.
Eur J Haematol 1998 ; 60 : 119-24.
- 552- Singh K, Fong YF. Intravenous iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy resistant to oral iron therapy.
Eur J Haematol 2000 ; 64 : 272-4.
- 553- Krafft A, Breyman C, Huch R, Huch A. Intravenous iron sucrose in two women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia.
Acta Obstet Gynecol Scand 2000 ; 79 : 720-2.
- 554- Carretti N, Paticchio MR. Intravenous iron therapy in pregnancy: hematological response in relation to gestational age. Gynecol Gynecol Obstet Invest 1999 ; 47 : 217-22.
- 555- Huch R. [Anaemia in pregnancy]. *Allemand*.
Schweiz Rundsch Med Prax 1999 ; 88 : 157-63.
- 556- Subiran C, Baka N, Bayoumeu F, Barbarino-Monnier P, Laxenaire MC. Traitement des anémies ferriprives de la grossesse par le fer intraveineux.
Ann Fr Anesth Réanim 1999 ; 18 Suppl : R334.
- 557- Breyman C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 662-7.
- 558- Breyman C, Major A, Richter C, Huch R, Huch A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia : a pilot study.
J Perinat Med 1995 ; 23 : 89-98.
- 559- Harris SA, Payne G, Putman JM. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy.
Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 812-4.
- 560- Nolan TE, Gallup DG. Massive transfusion: a current review.
Obstet Gynecol Surv 1991 ; 46 : 289-95.
- 561- Morrison J, Floyd R, Martin R, Dodson M, Roberts W, Morrison F. Blood transfusions after post-partum hemorrhage due to uterine atony.
J Matern Fetal Invest 1991 ; 1 : 209-12.
- 562- Skikne B, Cook J. Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption.
J Lab Clin Med 1992 ; 120 : 746-51.
- 563- Crosby L, Palarski VA, Cottington E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anaemia after coronary bypass surgery : a randomised placebo-controlled study.
Heart Lung 1994 ; 23 : 493-9.
- 564- Schindler E, Scholz S, Boldt J, Zickmann B, Knothe C, Dietrich G. [Effectiveness of oral versus parenteral iron substitution in autologous blood donors]. *Allemand*.
Infusionsther Transfusionsmed 1994 ; 21 : 236-41.
- 565- Suh H, Wadhawa N. Iron dextran treatment in peritoneal dialysis patients on erythropoietin.
Adv Perit Dial 1992 ; 8 : 464-6.
- 566- Huch A, Eichhorn KH, Danko J, Lauener PA, Huch R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of post partum anemia.
Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 127-31.
- 567- Von Bormann B, Weiler J, Aulich S. Acute treatment with recombinant erythropoietin in patients with pre- and postoperative anaemia: a clinical report.

Clin Invest 1994 ; 72 : S31-5.

568- Dudrick S, O'Donnell J, Matheny RN, Unkel S, Raleigh D. Stimulation of hematopoiesis as an alternative to transfusion. South Med J 1986 ; 79 : 669-73.

569- Fullerton D, Campbell D, Whitman G. Use of human recombinant erythropoietin to correct severe preoperative anemia. Ann Thorac Surg 1991 ; 51 : 825-6.

570- Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. N Engl J Med 1997 ; 336 : 933-8.

571- Koenig H, Levine E, Resnick D, Meyer W. Use of recombinant human erythropoietin in a Jehovah's witness. J Clin Anesth 1993 ; 5 : 244-7.

572- Koestner J, Nelson L, Morris J, Safcsak K. Use of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in a Jehovah's witness refusing transfusion of blood products: case report. Trauma 1990 ; 30 : 1406-8.

573- Levine EA, Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Egrie JC, Sehgal HL, Levine HD, Moss GS. Perioperative recombinant human erythropoietin. Surgery 1989 ; 106 : 432-7.

574- Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, Colotti MT. Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. Transfusion 1993 ; 33 : 55-60.

575- Mercuriali F, Inghilleri G. Management of preoperative anaemia. Br J Anaesth 1998 ; 81 Suppl 1 : 56-61.

576- Rutherford CJ, Schneider TJ, Dempsey H, Kirn DH, Brugnara C, Goldberg MA. Efficacy of different dosing regimens for recombinant human erythropoietin in a simulated perisurgical setting: the importance of iron availability in optimizing response. Am J Med 1994 ; 96 : 139-45.

577- Danko J, Huch R, Huch A. Epoetin alfa for treatment of post-partum anaemia. Lancet 1990 ; 1 : 737-8.

578- Zimmermann R, Breyman C, Huch R, Huch A. rHuEPO in the treatment of post-partum anaemia: subcutaneous versus intravenous administration. Clin Invest 1994 ; 72 : S25-30.

579- Zimmermann R, Breyman C, Richter C, Huch R, Huch A. rhEPO treatment of post-partum anemia. J Perinat Med 1995 ; 23 : 111-7.

580- Breyman C, Richter C, Huttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. Eur J Clin Invest 2000 ; 30 : 154-61.

581- Breyman C, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of post-partum anaemia. Eur J Clin Invest 1996 ; 26 : 123-30.

582- Mercuriali F, Inghilleri G. Iron administration to optimise the effect of r-HuEPO in the surgical setting. Erythropoiesis : new dimensions in the treatment of anaemia 1995 ; 6 : 67-76.

583- Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. Br Med J 1992 ; 304 : 225-6.

584- Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. Br Med J 1989 ; 299 : 157-8.

585- Van Wyck DB. Iron management during recombinant erythropoietin therapy. Am J Kidney Dis 1989 ; 14 Suppl 1 : 9-13.

- 586- Frappier J, Delaporte-Cerceau S, De Vaumas C, Plantefevre G, Silleran J, Baudot J, Simon L, Hamza J. Prise en charge des anémies sévères du post-partum: intérêt du fer saccharose intraveineux.
Ann Fr Anesth Réanim 1999 ; 18 Suppl : R333.
- 587- Mays T, Mays T. Intravenous iron-dextran therapy in the treatment of anemia occurring in surgical, gynecologic and obstetric patients.
Surg Gynecol Obstet 1976 ; 143 : 381-4.
- 588- Ashby EC. Total-dose iron-dextran infusions in general surgery.
Lancet 1967 ; 2 : 807-9.
- 589- Burns DL, Mascioli EA, Bistran BR. Parenteral iron dextran therapy: a review.
Nutrition 1995 ; 11 : 163-8.
- 590- Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations.
Arzneimittelforschung 1992 ; 42 : 1439-52.
- 591- Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G, Rosti V, Cazzola M, Barosi G. Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis.
Lancet 1994 ; 344 : 1052-4.
- 592- Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis.
Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 234-8.
- 593- Mercuriali F, Gualtieri G, Sinigaglia L, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, Colotti MT, Barosi G, Lambertengh Delilieri G. Use of recombinant human erythropoietin to assist autologous blood donation by anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery.
Transfusion 1994 ; 34 : 501-6.
- 594- Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin.
J Pediatr 1996 ; 129 : 258-63.
- 595- Gravier A, Descargues G, Marpeau L. Comment éviter les transfusions dans le post-partum : intérêt d'une supplémentation martiale par voie intraveineuse.
Obstet Biol Reprod 1999 ; 28 : 77-8.
- 596- Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine.
JAMA 1980 ; 243 : 1726-31.
- 597- Baron JF. Blood substitutes. Haemoglobin therapeutics in clinical practice.
Crit Care 1999 ; 3 : R99-102.
- 598- Baron JF. Haemoglobin therapy in clinical practice: use and characteristics of DCLHb.
Br J Anaesth 1998 ; 81 Suppl 1 : 34-7.
- 599- Lamy ML, Daily EK, Brichant JF, Larbuisson RP, Demeyere RH, Vandermeersch EA, Lehot JJ, Parsloe MR, Berridge JC, Sinclair CJ, Baron JF, Przybelski RJ. Randomized trial of diaspirin cross-linked hemoglobin solution as an alternative to blood transfusion after cardiac surgery. The DCLHb Cardiac Surgery Trial Collaborative Group.
Anesthesiology 2000 ; 92 : 646-56.
- 600- Niquille M, Touzet M, Leblanc I, Baron JF. Reversal of intraoperative myocardial ischemia with a hemoglobin-based oxygen carrier.
Anesthesiology 2000 ; 92 : 882-5.
- 601- Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Burch JM, Haenel JB, Garcia J, DeWoskin R, Moss GS. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery.
J Am Coll Surg 1998 ; 187 : 113-20 ; discussion 120-2.
- 602- Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory MN, Rodman G Jr. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial.
JAMA 1999 ; 282 : 1857-64.
- 603- Keipert PE. Use of Oxygent, a perfluorochemical-based oxygen carrier, as an alternative to intraoperative blood transfusion.

Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1995 ; 23 : 381-94.

604- Keipert PE, Faithfull NS, Bradley JD, Hazard DY, Hogan J, Levisetti MS, Peters RM. Oxygen delivery augmentation by low-dose perfluorochemical emulsion during profound normovolemic hemodilution. Adv Exp Med Biol 1994 ; 345 : 197-204.

605- Keipert PE, Faithfull NS, Bradley JD, Hazard DY, Hogan J, Levisetti MS, Peters RM. Enhanced oxygen delivery by perflubron emulsion during acute hemodilution. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994 ; 22 : 1161-7.

606- Spahn DR, Van Brempt R, Theilmeier G, Reibold JP, Welte M, Heinzerling H, Birck KM, Keipert PE, Messmer K. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. European Perflubron Emulsion Study Group. Anesthesiology 1999 ; 91 : 1195-208.

607- Ribon N. Enquête sur les procédures de commande et approvisionnement de sang en urgence vitale dans les maternités de la région Nord/Pas de Calais en 1997. Cellule Régionale d'Hémovigilance, Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, Lille.

608- Lettre-circulaire IRM/DMD/TS n°1658 du 25 juillet 1997 de la DRASS du Nord-Pas de Calais relative à la Disponibilité en urgence des produits sanguins au sein des maternités.

609- Ribon N. Enquête sur les procédures de commande et approvisionnement de sang en urgence vitale dans les maternités de la région Nord/Pas de Calais en 1997. Cellule Régionale d'Hémovigilance, Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, Lille.

610- Lettre-circulaire IRM/DMD/TS n°1658 du 25 juillet 1997 de la DRASS du Nord-Pas de Calais relative à la Disponibilité en urgence des produits sanguins au sein des maternités.

611- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles (p30-31).

Paris : ANAES ; 1997. Disponible sur : <http://www.anaes.fr>, Publications en hématologie.

612- Ministère de la Santé. Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain.

Journal Officiel 2002 ; 5 mai : 8703-9.