

🕒 VIème journée normande d'anesthésie-réanimation

Quand et Comment prescrire le fer et l'Erythropoïétine en milieu chirurgical

M.F. GUYARD

Département d'Anesthésie Réanimation chirurgicale, Pr. B. Dureuil, C.H.U. de ROUEN

INTRODUCTION

Ces dernières années la prise en charge de l'hémorragie péri-opératoire s'est profondément modifiée. Les nombreux textes législatifs et réglementaires, les conférences d'experts et de consensus en témoignent. Une réflexion approfondie des professionnels a été menée sur :

- les risques connus et inconnus de la transfusion homologue (T.H.),
- les seuils d'hémoglobine tolérables sans transfusion,
- les différentes méthodes de réduction du saignement,
- La production ou la récupération de G.R. autologues: Transfusion Autologue Différée (T.A.D.), Fer, Erythropoïétine (r-HuEpo) , récupération per- et post-opératoire.

Les bénéfices, les risques, les coûts des différents moyens de réduire la T.H. doivent être pris en compte avant de définir une stratégie qui offre un rapport coût-efficacité optimal pour le patient et la collectivité.

Le risque de transfusion homologue

Le risque de T.H. résulte de 3 éléments indépendants : les pertes sanguines, le seuil transfusionnel qui a été défini, la masse érythrocytaire du patient avant l'hémorragie.

Les pertes sanguines

L'hémorragie per et post-opératoire peut être réduite par de nombreuses interventions dont l'efficacité est démontrée : la qualité et la rapidité de l'acte chirurgical, le choix de la technique anesthésique, le réchauffement du patient, le recours à des moyens pharmacologiques, la récupération per- et post-opératoire des pertes sanguines. Réduire le saignement est le premier objectif de toute l'équipe médico-chirurgicale.

Aujourd'hui, la décision de T.H. engage lourdement le praticien et doit être justifiée. A l'opposé, organiser une stratégie d'épargne coûte cher à la collectivité. Ces actions ne peuvent plus être menées sur une "évaluation" traditionnelle des pertes, mais sur un "calcul" des pertes sanguines prévisibles. (8, 5, 1).

Perte globulaire (ml) = V.S.T. (Ht_{J-1} - Ht_{J+3}) (ml) + volume de G.R. transfusés (ml)

V.S.T volume sanguin total, Ht_{J-1} pré-opératoire, Ht_{J+3} en isovolémie, volume de G.R. transfusés: cell-saver + T.A.D. + T.H.

Le seuil transfusionnel défini

Des recommandations concernant le seuil d'hémoglobine tolérable sans transfusion ont été établies tant à l'étranger qu'en France (17). L'ensemble des experts a estimé que la décision de transfuser était laissée à l'appréciation du clinicien, reposant sur l'état physiologique ou pathologique de son patient, la dynamique du saignement, stabilisé ou non, la qualité de la surveillance.

Il apparaît, qu'au dessus de 10 g/dl d'hémoglobine, la transfusion est généralement injustifiée et qu'au-dessous de 7 g/dl elle est rarement évitable. Le seuil de 7 g pour l'adulte sain, et de 10 g pour le patient coronarien ou âgé sont très classiques, mais ces recommandations ne sont probablement pas définitives. J.L. CARSON (13) a montré que chez des patients âgés, opérés de fracture du fémur, dont le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 9.9 g/dl, la mortalité à 30 et 90 jours n'est pas différente qu'ils soient transfusés ou non. P.C. HEBERT (33) montre que chez les patients en réanimation, isovolémiques, dont l'hémorragie est stabilisée, une pratique restrictive de la transfusion (seuil transfusionnel à 7 g/dl) est au moins aussi efficace en terme de mortalité et morbidité, qu'une stratégie plus libérale (seuil transfusionnel à 10 g/dl), à l'exception possible des patients présentant un infarctus du myocarde ou un angor instable. Cette attitude thérapeutique réduit de 33 % l'exposition à la T.H. et de 54 % le nombre d'unités transfusées,

montrant l'efficacité d'une telle politique de réduction raisonnée des seuils transfusionnels avant de recourir à des techniques coûteuses et/ou à risque. D'autres études sont rapportées qui confirment l'absence de relation entre le seuil transfusionnel et la qualité de l'évolution post-opératoire en chirurgie cardiaque ou orthopédique, avec cependant des réserves chez le coronarien (41,58). Faut-il définir des seuils transfusionnels différents selon qu'il s'agit de sang homologues ou autologues ? Aujourd'hui, il y a encore des controverses (37,41,58) entre les adversaires et les partisans des mêmes critères transfusionnels pour la T.H. et la T.A. : certains, arguant que les risques d'erreurs administratives ou de contamination bactérienne sont les mêmes, recommandent les mêmes valeurs, d'autres, au contraire, estimant que le rapport bénéfice-risque est meilleur pour le sang autologue, souhaitent que les seuils transfusionnels soient différents. Quoiqu'il en soit, il semble indiscutable qu'il ne faut pas transfuser le sang autologue simplement parce qu'il est disponible (29).

La masse érythrocytaire initiale du patient

La perte sanguine autorisée sans transfusion, calculée suivant la formule de GROSS (32):

$$PSA = VST (Ht_d - Ht_f) / Ht_m.$$

PSA = perte sanguine autorisée sans transfusion, VST = volume sanguin total : 70 ml/kg chez l'homme, 65 ml/kg chez la femme, Htd = Hématocrite de départ, Htf = Hématocrite possible sans transfusion, Htm = Hématocrite moyen = (Htd + Htf) / 2

est influencée par la corpulence des patients. Au dessous de 5 litres de masse sanguine (femmes, enfants et adolescents), le risque transfusionnel est plus grand(48).

L'autre élément est l'hématocrite pré-opératoire. De nombreuses études confirment cette donnée de l'expérience clinique (3, 22, 41). L'hématocrite pré-opératoire est hautement prédictif du besoin de transfusion homologues : plus il est bas, plus le risque est grand.

Modifier l'hématocrite pré-opératoire des patients peut donc transformer le risque transfusionnel et leur éviter la T.H. C'est là le rôle du fer, associé ou non à la r-HuEpo et à la T.A.D.

Quand et comment utiliser le fer

La répartition du fer dans l'organisme est la suivante: 60 % dans l'hémoglobine, 9 % dans la myoglobine, 30 % sous forme de ferritine, et 1 % dans les différentes enzymes. Bien que le métabolisme du fer dans l'organisme soit très actif, il se fait en circuit fermé : l'absorption et l'excrétion sont infimes à l'état physiologique. Le fer de l'alimentation est absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal, à hauteur de 5 à 10 % des apports (1 mg par jour). Cette absorption pourrait être augmentée dans les conditions d'érythropoïèse intense

Il ne peut y avoir de synthèse d'hémoglobine sans disponibilité en fer : 1 ml de G.R. contient 1 mg de Fe^{++} . La régénération totale de 3 culots globulaires autologues nécessite 600 mg de fer.

La production médullaire de G.R. est sous la dépendance du taux de fer disponible pour l'érythropoïèse(34).

Plusieurs études expérimentales chez le mammifère nouveau-né ont montré une augmentation d'érythropoïétine endogène après injection parentérale de fer, suggérant, au moins chez le nouveau-né des mammifères, une double action du fer sur l'érythropoïèse dans l'anémie : substrat pour la synthèse de l'hème, mais aussi augmentation de la production d'érythropoïétine endogène.

Le statut martial

En situation d'érythropoïèse intense, il est essentiel qu'un apport adéquat de fer soutienne la synthèse de l'hémoglobine. Les principaux paramètres de la surveillance du statut martial sont : le fer sérique, la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine, le pourcentage de G.R. hypochromes et le dosage des récepteurs solubles de la transferrine.

Le fer sérique

Le fer sérique n'a guère de signification clinique car il est sujet à d'importantes variations individuelles au cours du nyctémère.

la ferritine

La ferritine est le meilleur reflet des réserves en fer de l'organisme (1 μ g/l de ferritine = 8 à 10 mg de Fe^{++}). Chez l'enfant, chez l'adolescente en période pubertaire, et chez la femme en période d'activité génitale, les valeurs physiologiques de la ferritine sont basses, (< 30 à 50 μ g/l.). Les réserves en fer de l'organisme sont évaluées à 309 mg chez la femme en période d'activité génitale, 608 mg en post-ménopause, 776 mg chez l'homme (48). Le fer ainsi stocké est lentement libéré et n'est pas disponible en urgence. Dans certaines situations pathologiques: cytolysse hépatique, maladies inflammatoires, cancers, période post-opératoire, la ferritinémie est élevée, indépendamment du stock de fer. Cela n'exclut pas la présence d'une carence martiale.

Le coefficient de saturation de la transferrine

La presque totalité du fer circulant est liée à sa protéine de transport : la transferrine. A l'état physiologique, seuls 30 % des sites de liaison sont saturés, le fer ainsi lié est immédiatement disponible pour l'érythropoïèse. La saturation de la transferrine est un bon indicateur du fer utilisable pour l'érythropoïèse. Il subit des variations diurnes parallèles à celles du fer sérique (15 à 70%).

Autres indicateurs

D'autres dosages permettent d'apprécier plus précocement la carence martiale au niveau de l'érythropoïèse : le dosage des récepteurs solubles de la transferrine et le pourcentage de G.R. hypochromes. Le pourcentage de G.R. hypochromes (<28 g/dl d'Hb) est directement mesuré par certains automates. En l'absence de carence en fer, moins de 2,5 % des G.R. sont hypochromes. Lorsque le déficit s'installe, le taux augmente et dépasse 10 %. C'est un indicateur précoce et fiable.

Empruntant l'image à MERCURIALI (49), la moelle osseuse peut être comparée à une voiture, qui ne répond aux coups d'accélérateur (stimulation de l'érythropoïèse par les prélèvements autologues ou la r-HuEpo) que si l'injection d'essence (l'apport de fer) se fait bien. Il ne sert à rien d'accélérer (multiplier les prélèvements autologues ou leur volume et augmenter les doses de r-HuEpo) s'il n'y a pas assez d'essence. Cette attitude conduirait à l'échec de la T.A.D.: anémie et impossibilité de réaliser les prélèvements, ou à gâcher un médicament très coûteux. La carence martiale peut être absolue (anémie ferriprive, ferritinémie effondrée) ou seulement relative si les stocks de fer étant normaux, voire même élevés, la vitesse de libération du fer n'est pas adaptée à la rapidité de l'érythropoïèse. Cette situation de carence martiale fonctionnelle s'observe à la phase initiale de la réparation d'une anémie par la r-HuEpo ou lors des programmes de dons autologues. C'est la cause majeure de mauvaise réponse à la r-HuEpo. Dans cette situation la voie d'administration du fer et le statut martial sont des éléments déterminants de l'efficacité de l'érythropoïèse, en particulier sous r-HuEpo (45)

	Valeur normale	Seuil T.A.D. , r-HuEpo	Carence martiale fonctionnelle	Déficit absolu
Ferritine µg/l	15 – 40	100	N ou ä	æ
Coefficient sat. T. %	16 – 33	30	æ	æ
G.R. hypochromes %	< 2,5	10	ä	ä

Les indications du fer

Le fer chez l'insuffisant rénal chronique traité par r-HuEpo

Cette indication n'est pas notre propos mais nous avons des leçons à tirer de cette expérience. Plus de 300 000 I.R.C. sont traités par r-HuEpo et cela constitue le "Gold standard". En effet, l'anémie de l'I.R.C. est le prototype du déficit en r-HuEpo. Plus de 95 % des patients traités par r-HuEpo sont répondeurs et indépendants de la T.H. Le traitement bien conduit est efficace en terme de coût, comparé à la T.H. et a permis d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le rôle fondamental du fer lors du traitement de l'anémie de l'I.R.C. par r-HuEpo, le diagnostic et le traitement du déficit en fer sont largement documentés et ont fait l'objet de conférences de consensus et d'experts, auxquelles il est facile de se reporter (19, 24, 35, 47).

L'I.R.C. a de nombreuses raisons de manquer de fer. Longtemps son statut martial a été évalué sur la ferritinémie. Depuis l'utilisation de la r-HuEpo, il est démontré que l'élément clé n'est pas le stock mais la vitesse de mise à disposition du fer face aux besoins accrus de l'érythropoïèse. Le pourcentage de G.R. hypochromes est le meilleur indicateur de la carence martiale fonctionnelle. A défaut le coefficient de saturation de la transferrine reste le meilleur indicateur de la quantité de fer disponible. Malgré ses fluctuations, un seuil de 20 %, à l'exception des patients hypoprotidémiques, a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 %.

Chez les patients traités par r-HuEpo et supplémentés par voie orale (200 mg/jour) l'apport de fer I.V. permet de réduire de 30 à 70 % les doses de r-HuEpo selon le degré de déficit en fer.

Il est admis que le fer est le principal élément limitant de l'érythropoïèse sous r-HuEpo et que le fer I.V. est d'efficacité supérieure au fer oral dans cette indication.(46).

Fer et T.A.D.

Le fait que les phlébotomies répétées conduisent à une déplétion des stocks de fer est connu depuis longtemps (23). Même chez le patient non anémique au départ et non carencé en fer, l'apport oral de fer est incapable d'éviter la survenue d'une carence à partir du troisième prélèvement (4). L'utilité du fer en T.A.D. s'impose par un raisonnement simple (le don de 4 culots autologues, soit environ 750 ml de G.R. nécessite pour être régénéré en totalité 750 mg de fer soit 25 à 30 mg de fer par jour pendant un mois) confirmé par de nombreux travaux. Le sexe féminin, la faible masse globulaire, l'insuffisance des réserves initiales en fer sont les facteurs significatifs de risque d'échec d'un programme de T.A.D. Les réserves totales en fer (fer circulant + fer en stock, y compris dans les G.R.) sont significativement plus faibles chez les femmes que chez les hommes et chez les femmes qui ne peuvent réaliser leur programme de dons que chez celles qui y parviennent (33 % des femmes ne peuvent y parvenir). L'apport oral quotidien de 200 mg par jour de Fer élément ne leur permet pas de réaliser leurs dons (28).

Fer et T.A.D. sous r-HuEpo

L'utilisation de r-HuEpo a souligné son rôle majeur en cas d'érythroïèse intense. F. MERCURIALI (52) a montré chez des femmes anémiques, sans réserve en fer, la nécessité d'une supplémentation martiale agressive (I.V.) pour tirer le plein bénéfice de la r-huEpo. Dans ces conditions, des doses de 300 U/kg/inj. de r-HuEpo sont aussi efficaces que des doses de 600 U/kg/inj. Il faut noter en outre que, dans son étude, l'apport I.V. de fer améliore de 30 % l'efficacité de la T.A.D. dans le groupe placebo, il est vrai qu'il y a peu de patientes. Un programme de T.A.D. modéré, réalisé sous r-HuEpo, entraîne malgré l'apport oral quotidien de 200 mg de fer élément, une carence martiale fonctionnelle à partir du septième jour (6, 11). La supplémentation orale doit être commencée beaucoup plus tôt, ou il faut recourir d'emblée au fer I.V.

Fer et r-HuEpo en péri-chirurgie

Chez les patients dont la ferritinémie est < 100 mg/l, l'apport oral de fer est incapable d'éviter la carence martiale lors du traitement par la r-HuEpo pré-opératoire (1200 U/kg S.C. réparties en 2 à 4 injections) et l'apport I.V. est nécessaire pour obtenir la meilleure efficacité du traitement (26).

Le fer dans les anémies post-opératoires

La période post-opératoire comporte pendant 2 semaines environ un syndrome inflammatoire tout à fait voisin de celui des anémies des maladies chroniques (inflammatoires, infectieuses, cancéreuses) (5, 38). Il existe alors une augmentation nette des cytokines Il 6 et TNF α , et de la C-réactive protéine, maximale entre le 1^{er} et le 4^e jour. Ce syndrome inflammatoire retentit sur le métabolisme du fer (augmentation de la ferritine, diminution du coefficient de saturation de transferrine, témoignant du défaut de libération du fer stocké dans le système réticulo-endothélial) et retentit sur la production et l'efficacité de l'érythropoïétine endogène. Pendant cette période, l'apport de fer par voie orale, si celle-ci est utilisable, est inefficace à la fois sur l'érythroïèse et sur le statut martial en partie probablement par défaut d'absorption.

Cependant, le fer I.V. a montré son efficacité pour accélérer la correction d'une anémie post-opératoire en augmentant l'érythroïèse de 45% (2).

Comme en phase post-opératoire, l'intérêt du fer I.V. a été montré dans les anémies chroniques de l'arthrite chronique juvénile, de la maladie de Crohn, de l'arthrite rhumatoïde, associé ou non à l'utilisation de r-HuEpo.

La prescription du fer

L'utilisation du fer par voie orale

Elle garde son intérêt, compte tenu du faible coût et de la facilité de prescription et d'utilisation, en connaissant cependant ses limites. Différentes préparations sont disponibles sur le marché. Pour chacune, l'équivalent en fer élément doit être calculé afin que la posologie soit adaptée. Les posologies utiles et tolérées en situation chirurgicale sont de 10 mg/kg/jour chez l'enfant et jusqu'à 300 mg/jour chez l'adulte. L'absorption du fer se faisant au niveau du duodénum et du jéjunum proximal, les formes à délitement progressif ne sont pas adaptées. L'administration concomitante de vitamine C dans certaines préparations peut faciliter l'absorption. Elle est meilleure si le fer est pris en dehors des repas. Les effets secondaires évalués à 25 % sont souvent transitoires et disparaissent après quelques jours de réduction de posologie. Compte tenu de l'absorption limitée, augmenter le stock de fer demande du temps et, en dehors de l'urgence, la prescription devra commencer 4 à 6 semaines avant la stimulation de l'érythroïèse pour apporter un réel bénéfice. Ce traitement doit être initié chez tous les patients à l'exclusion de ceux qui ont une surcharge en fer attestée, non par les valeurs de ferritinémie, mais par le coefficient de saturation de la transferrine (14).

L'utilisation du fer par voie I.V

Aujourd'hui, en France, la prévention de la carence martiale s'est simplifiée depuis le début de l'année 1999, par la mise sur le marché du fer saccharate dans deux indications : l'anémie de l'I.R.C., l'anémie du patient inclus dans un programme de T.A.D.

Le fer saccharate (Venofer[®] des laboratoires Vifor), est bon marché, efficace, et sans risque. En situation de carence martiale fonctionnelle, l'usage du fer par voie I.V. devient indispensable.

Le fer dextran n'a jamais eu la faveur des prescripteurs du fait du risque d'accident anaphylactique grave par voie I.V., (0,1 à 1 % selon les auteurs) et de son inefficacité relative (seulement 30 % de résorption , risque de tatouage), par voie I.M.

Le fer saccharate est parfaitement toléré, il n'y a pas de réaction anaphylactique grave (35, 49). L'injection se fait en perfusion pour éviter tout risque de sursaturation de transferrine et d'hypotension. Les risques théoriques, carcinologiques ou infectieux, de la surcharge en fer ne sont pas documentés dans les situations chirurgicales.

Pour corriger une anémie, le calcul de la dose de fer à administrer par voie I.V. répond à la formule suivante :

Déficit en fer (mg) = poids (kg) X (Hb cible - Hb actuelle) g/dl) x 2,4* + réserves en fer (mg)

- Les réserves en fer sont évaluées à 15 mg/kg au dessous de 35 kg, à 500 mg au-dessus de 35 kg.
- *2,4, tenant compte des facteurs de conversion, du contenu en fer de l'hémoglobine : 0,34 %, et du volume sanguin : 7 % du poids.

La posologie recommandée est de 2 à 5 mg/kg/inj. en perfusion lente (30 minutes par ampoule), en solution diluée dans du sérum physiologique, après une dose test de 0,5 mg/kg. Le rythme des injections est fonction du temps dont on dispose pour corriger l'anémie : une injection par semaine chez l'I.R.C., mais généralement une injection par jour en situation chirurgicale. Lors des dons programmés, en l'absence de carence martiale initiale, la compensation du prélèvement est systématiquement réalisée: 1 mg par ml de G.R. prélevé, soit en général 200 mg.

Quand et comment utiliser la r-HuEpo en milieu chirurgical

L'érythropoïétine (36)

L'hormone naturelle est une protéine glycosylée de 165 acides aminés, produite par le rein pour 90 %. La sécrétion est stimulée par l'hypoxie et régulée par feed-back négatif. Il n'y a pas de réserve d'érythropoïétine, l'hypoxie augmente le nombre de cellules sécrétrices. L'érythropoïétine sécrétée par le rein agit au niveau de la moelle osseuse, exclusivement sur les récepteurs des précurseurs des G.R., où elle exerce une action double : elle stimule leur multiplication et leur différenciation vers les G.R. matures, et elle allonge leur durée de vie, tant qu'elle est présente dans le milieu. De nombreux facteurs modifient la sécrétion et l'activité de l'érythropoïétine: l'aplasie médullaire, les chimiothérapies, le cisplatine en particulier, les cytokines. Le taux physiologique d'érythropoïétine est de 5 à 30 mU/ml. Lorsque des volontaires sains sont prélevés de 2 unités de sang par semaine pendant 3 semaines, leur taux d'érythropoïétine endogène suit une augmentation linéaire modeste qui ne dépasse pas les limites supérieures des valeurs physiologiques (40 – 45 mU/ml). Il faut une anémie sévère et brutale pour déclencher un accroissement exponentiel de la sécrétion d'érythropoïétine (Ht < 31,5 %) (40). Les situations habituelles de déficit de sécrétion d'érythropoïétine sont, outre l'I.R.C., la prématurité, les maladies inflammatoires, le cancer avec ou sans chimiothérapie. L'hormone naturelle a été isolée dans les urines en 1977, produite par génie génétique en 1985, et l'A.M.M. pour corriger l'anémie de l'insuffisant rénal a été obtenue en 1988.

La r-HuEpo

L'hormone recombinante possède tous les caractères de l'hormone naturelle, le développement d'anticorps est exceptionnel; 4 cas seraient rapportés dans la littérature (49). Les effets secondaires observés chez l'I.R.C. lorsque la correction de l'anémie était trop rapide (H.T.A, convulsions, accidents de thrombose, surtout artérielle) n'ont pas été observés en situation chirurgicale si l'hématocrite ne dépasse pas 45 %.

La pharmacocinétique est très différente par voie I.V. et par voie S.C. Par voie S.C., la demi-vie est de 19 à 22 heures (4 à 5 heures par S.C.) et la valeur au pic est d'environ 5 % de celle de l'injection I.V.. Les taux élevés et brefs obtenus par voie veineuse, ne sont pas physiologiques et sont moins efficaces. Deux raisons peuvent être avancées: la stimulation brutale de l'érythropoïèse n'est pas en adéquation avec le fer disponible, la disparition rapide de la r-HuEpo gomme le rôle de facteur de survie sur les précurseurs des G.R. Les preuves sont nombreuses aujourd'hui qui attestent qu'en pratique clinique et dans toutes les indications (sauf peut-être l'I.R.C.), la recherche du meilleur rapport coût - efficacité commande d'utiliser la voie S.C.(49)

Le pic de réticulocytose survient à partir du 3^e jour , est maximum entre le 7 et le 10^e jour. Cela explique la dynamique de la régénération en T.A.D.: l'anémie liée aux premiers prélèvements ne se corrige qu'à partir du 15^e jour. Un minimum de temps (72 heures) entre 2 injections améliore l'efficacité de la r-HuEpo (9).

L'injection de r-HuEpo produit un effet dose dépendant. Il ne s'agit pas d'une thérapie de remplacement. Plus la dose injectée est élevée, plus la production globulaire est importante.(31,50)
Cependant, la relation dose-effet reste imprécise puisque l'efficacité dépend beaucoup de la disponibilité du substrat, le fer, mais aussi de l'état pathologique du patient qui peut déprimer l'activité de la r-HuEpo comme de l'érythropoïétine endogène.

Les indications de la r-HuEpo en milieu chirurgical

La r-HuEpo pour La T.A.D.

L'efficacité de la T.A.D. pour augmenter l'érythropoïèse des patients et réduire le risque transfusionnel est démontrée depuis longtemps (42, 60). C'est aujourd'hui un standard de soins. Cependant, de nombreuses questions sont soulevées qui sont l'objet de débats très actuels. (7, 10, 16, 44)

les limites de la T.A.D.

L'efficacité réelle de la T.A.D. n'existe que si le patient est capable de régénérer la masse globulaire prélevée, c'est-à-dire s'il dispose de suffisamment de fer en réserve, sécrète suffisamment d'érythropoïétine endogène et dispose d'un temps suffisant. A défaut, la technique s'approche d'une hémodilution pré-opératoire. L'apport réel du programme de T.A.D. est en réalité plus faible que ce que l'on pense avoir obtenu (39,51). Le prélèvement de trois culots autologues équivaut en fait à un à deux culots homologues. Dans les conditions de la T.A.D. (prélèvement si Ht>32%) la sécrétion d'érythropoïétine endogène reste modérée (40) quelque soit le volume et le rythme des prélèvements. Les patients, chez lesquels la régénération est la moins bonne sont les femmes et les patients de petite corpulence, chez lesquels s'ajoutent à la faible masse globulaire (V.S.T.< 5 litres et Ht< 39 %) des réserves en fer insuffisantes. Un tiers des femmes sont dans ce cas (28).

les risques de la T.A.D.

La T.A.D. réduit la transfusion homologue mais augmente le risque transfusionnel global (25). Il y a probablement deux explications à cela : l'anémie générée par la T.A.D. d'une part, et une pratique plus libérale de la T.A. que de la T.H.d'autre part (53). Or, la T.A., si elle a paru un temps très sûre, comparée à la T.H. comporte des risques: les risques d'erreur d'attribution du sang, les risques infectieux bactériens demeurent pour les prélèvements autologues. Le risque de contamination bactérienne est aujourd'hui la première cause de mortalité après transfusion. La surtransfusion, telle qu'elle a été identifiée, accroît les risques précédents (même si le respect très strict des bonnes pratiques transfusionnelles doit les réduire), et comporte en outre un risque de surcharge volémique. Le risque de S.D.R.A. post-transfusionnel arriverait juste après les contaminations bactériennes en fréquence. Estimé à 1 pour 5 000 unités de sang transfusé (mortalité de 5 à 10 %), ce risque doit être présent à l'esprit des transfuseurs (53).

le coût de la T.A.D.

L'amélioration de la qualité du sang homologue fait que la transfusion autologue, en plus de ses contraintes, n'est pas "cost-effective" (20). Les éléments majeurs de ce fait sont le nombre trop important d'unités jetées, l'âge avancé des patients, le prix des sérologies répétées. Le nombre d'unités autologues jetées en chirurgie orthopédique peut atteindre 38 à 44 % (41) Les patients qui n'ont pas une dizaine d'années d'espérance de vie ont peu à gagner grâce à la T.A.D.

La place de la r-HuEpo en T.A.D.

Plusieurs conditions précèdent le recours à l'érythropoïétine : le seuil transfusionnel adapté à son patient doit avoir été défini, la perte sanguine autorisée sans transfusion doit avoir été calculée, de même que la perte sanguine attendue dans son équipe pour la chirurgie envisagée. Cette perte sanguine doit être supérieure à la perte autorisée, en ayant tenu compte de l'apport éventuel de la récupération. La T.A.D. est alors indiquée et le recours à la r-HuEpo est nécessaire si le patient est à risque d'échec du programme prévu. Il s'agit des patients anémiques (Ht< 39 %), de petite corpulence (VST< 5 l), généralement des femmes, ou de patients nécessitant une réserve de sang importante (> 3 culots). Ces patients sont trois fois plus exposés au risque de T.H. (28).

L'efficacité de la r-HuEpo associée à la transfusion autologue pour améliorer le nombre de dons réalisés et la masse globulaire générée a été démontrée (30) La preuve de son efficacité à réduire le risque transfusionnel de 50 à 60 % a pu être apportée seulement sur les populations à haut risque transfusionnel, c'est-à-dire en orthopédie, essentiellement chez les femmes anémiques(52, 54).

Les doses utiles en T.A.D. ne peuvent encore faire l'objet de recommandations précises : des doses totales inférieures à 400 U/kg se sont avérées inefficaces et à partir de 400 U/kg un bénéfice modéré est observé(55). MERCURIALI (52) a montré qu'avec une supplémentation martiale adaptée, la même efficacité pouvait être obtenue avec 300 ou 600U/kg/inj. Les recommandations posologiques sont d'ailleurs différentes pour l'époétine alpha et l'époétine bêta.

L'efficacité du traitement peut être surveillée sur les valeurs de réticulocytose qui dépassent 200 giga/l à partir du 7^e jour, et l'adéquation de l'apport de fer sur le taux de G.R. hypochromes, à défaut, le coefficient de saturation de transferrine (qui ne doit pas être inférieur à 30 %).

L'utilisation de la r-HuEpo en péri-chirurgie sans T.A.D.

Les défauts de la T.A.D, conduisent naturellement à envisager de faire du patient sa propre banque en corrigeant l'anémie pré-opératoire grâce à la r-HuEpo et lui éviter ainsi toute transfusion pour des hémorragies de moyenne importance.

Plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées (12, 18, 21) ont montré l'efficacité de la r-HuEpo pour augmenter l'hématocrite pré-opératoire et réduire l'exposition à la T.H.. Le bénéfice du traitement était sensible seulement chez les patients modérément anémiques (Hb: 10-13 g/dl). Au-dessus, ils avaient peu de chance d'être transfusés, au-dessous la plupart devait l'être malgré le traitement.

L' injection de 600 U/kg à J-21, J-14, J-7 et J0 constitue une prescription moins coûteuse, plus simple, et plus efficace que les protocoles utilisés précédemment (27). Cette prescription est celle qui a été retenue pour l'A.M.M, mais elle n'est peut-être pas définitive. Tous les patients traités ne recevaient que du fer per-os, 300 mg/jour maximum et la population cible de l'A.M.M. est très exposée à la carence martiale et justifie d'utiliser le fer par voie I.V.(26). Il n'est pas apparu chez plus de 1000 patients traités, de risque significatif de thrombose veineuse, les patients étant sous anticoagulant en post-opératoire. Le risque de thrombose artérielle (coronaire ou cérébrale) n'a pas été éliminé avec certitude et le terrain vasculaire grave est une contre-indication.

Comparée à la T.A.D, la r-HuEpo pré-opératoire est une méthode sûre, qui permet d'améliorer l'hématocrite post-opératoire et de réduire encore la T.H. chez les patients anémiques (59).Cependant le rapport coût-efficacité n'est pas encore suffisamment évalué pour conduire à des modifications d'A.M.M.

La r-HuEpo pour corriger une anémie

L'anémie post-opératoire

L'efficacité de la r-HuEpo pour corriger une anémie post-opératoire a été démontrée expérimentalement (43). Ces preuves expérimentales confirmées par d'autres études animales ont conduit à l'utilisation de la r-HuEpo en post-opératoire chez les patients refusant toute transfusion(57). Cependant, l'effet délétère du syndrome inflammatoire post-opératoire explique que jusqu'à présent le développement de l'utilisation chirurgicale de la r-HuEpo n'ait pas retenu cette indication, qui ne peut pas, de plus, apporter de solution pour corriger une anémie aiguë mal tolérée.

L'anémie des maladies chroniques

La r-HuEpo a montré son efficacité pour corriger des anémies chroniques mal tolérées, malgré l'existence du syndrome inflammatoire. Chez les patients cancéreux, le pourcentage de répondeur est évalué de 32 à 85 %, selon les protocoles d'utilisation probablement (56). La r-HuEpo a également montré son efficacité dans les maladies inflammatoires chroniques. Chez tous ces patients, s'il existe une carence martiale, l'usage du fer I.V. est nécessaire. Les posologies de r-HuEpo sont de 200 à 250 U/kg/semaine, réparties en 3 injections S.C, chez les patients non dépendants de la transfusion sanguine, sans chimiothérapie, sans syndrome inflammatoire majeur, et le double si l'un de ces éléments est présent. L'efficacité est évaluée après un mois de traitement (réticulocytes > 40 giga/l, l'hémoglobine >1g/dl.). A défaut la dose est doublée, jamais davantage, puis ajustée pour le meilleur rapport bénéfice-risque (15).

CONCLUSION

Le fer et la r-HuEpo ont donné la preuve de leur efficacité.

Le fer doit être prescrit chez tous les patients qui vont perdre des G.R. de façon significative. Le fer I.V. est indiqué dès qu'il existe des stocks faibles, une carence martiale fonctionnelle, et que l'on souhaite une érythropoïèse intense (T.A.D., r-HuEpo, anémie post-opératoire.).

La T.A.D. est indiquée chez un patient qui n'est pas anémique, chaque fois que la perte prévisible dépasse la perte autorisée, en évaluant l'apport de la récupération de G.R. Le recours à la r-HuEpo est nécessaire dans la population ciblée, à risque d'échec de la T.A.D.

La r-HuEpo peri-opératoire est indiquée chez les patients anémiques dont le saignement opératoire serait couvert sans transfusion après correction de l'anémie et chez lesquels la T.A.D. n'est pas possible (ou inefficace).

La place de la r-HuEpo pour corriger une anémie post-opératoire ou post-traumatique n'est pas définie actuellement et reste à évaluer.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUDET A.M., ANDRZEJEWSKI C., POPOVSKY M.A. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopedic surgery : A multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998, 21 : 851-8
2. BERNIERE J. , DEHULLU J.P., GALL O. Intra-venous iron in the treatment of post-operative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents. *Revue de chirurgie orthopedique et réparatrice de l'appareil moteur*. 1998, 84 : 319-22.
3. BIERBAUM B.E., CALLAGHAN J.J., GALANIE J.O. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty *J.B.J.S.* 1999, 81 A : 2-10
4. BIESMA D.H., KRAAIJENHAGEN R.J., POORTMAN J. The effect of oral iron supplementation on erythropoiesis in autologous blood donors. *Transfusion* 1992, 32 : 162-165.
5. BIESMA D.H., VAN DE WIEL A. BEGUIN Y. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Europ. Journ. Clin. Investig.* 1995, 25 : 383-389
6. BIESMA D.H., VAN DE WIEL A., BEGUIN Y. Erythropoietic activity and iron metabolism in ABD during rHuEpo therapy. *Europ. Journ. Clin. Investig.* 1994, 24 : 426-32
7. BIRKMEYER J.D., GOODNOUGH L.T., AUBUCHON J.P.. The cost effectiveness of preoperative A.B.D. for total hip and knee replacement. *Transfusion* 1993, 33 : 544-551
8. BRECHER M.E., MONK T., GOODNOUGH L.T. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997, 37 : 1070-4
9. BREYMAN C. Optimal timing of repeated r-HuEPO administration. *B.J. Haematology* 1996, 92 : 295-301.
10. BRICARD H. ROSENCHER N., JANVIER G. Reste-t-il des indications d'autotransfusion programmée ? Congrès AGORA, 1998, Rennes, 85-100
11. BRUGNARA C., CHAMBERS L.A., MALYNN E. Red blood cell regeneration induced by S.C. rHuEpo : Iron-deficient erythropoiesis in Iron replete subjects. *Blood* 1993, 81 : 956-64
12. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of peri-operative r-HuEPO in elective hip replacement. *Lancet* 1993, 341 : 1227-1232.
13. CARSON J.L., AMY D., JESSE B. Peri-operative blood transfusion and post-operative mortality. *JAMA*, 1998, 279 : 199-205
14. CAZZOLA M. How and when to use erythropoietin. *Current opinion in hematology*, 1998, 5 : 103-108
15. CAZZOLA M., MERCURIALI F. BRUGNARA C. Use of r-HuEPO outside the setting of uremia. *Blood* 1997, 89 : 4248-4267.
16. COHEN J.A., BRECHER M.E. Preoperative autologous blood donation : benefit or detriment ? A mathematical analysis. *Transfusion* 1995, 35 : 640-4
17. Conference de Consensus. Utilisation des G.R. pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte. *Ann. Fr.. Anest. Réanim.* 1995, 14 (suppl. 1) : 1 – 117
18. DE ANDRADE J., JOVE M., LANDON G. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to epoetin alfa in the orthopedic surgery patients. *Am. J. Orthop.* 1996, 25 : 533-542
19. DRUEKE T.B., BARANY P., CAZZOLA M. Management of iron deficiency in renal anemia : guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin treated patients. *Clinical nephrology* 1997, 48 : 1-8
20. ETCHASON J., PETZ L., KEELER E. The cost effectiveness of P.A.B.D. *New Engl. J. of Med.* 1995, 332 : 719-724
21. FARIS P.M., RITTER M.A. , ABELS R.I. The American Erythropoietin Study Group. The effects of r-HuEPO on peri-operative requirements in patients having a major orthopaedic operation. *J.B.J.S. Am.* 1996, 78 A, 62-72
22. FARIS P.M., SPENCE R.K., LARHOLT K.M. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion. *Orthopedics* 1999, 22, S 135-S140.

23. FINCH C.A., COOK J.D., LABBE R.F. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *BLOOD* 1977, 50 : 441-7
24. FISHBANE S., MAESAKA J.K., Iron management in end stage renal disease. *Am. Journ. of Kidney Diseases* 1997, 29 : 319-33
25. FORGIE M.A., WELLS P.S., LAUPACIS A. Pre-operative A.B.D. decreases allogenic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion. *Arch. Intern. of Medicine*, 1998, 158 : 610-616
26. GOLDBERG M.A. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron metabolism in elective surgery : Pre-operative strategies for avoiding allogenic blood exposure. *Am. Journ. Surg.* 1997, 170, suppl. 6A, 37S-42S
27. GOLDBERG M.A., McCUTCHEN J.W., JOVE M. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoietin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am. Journ. Orthop.* 1996, 25 : 544-552.
28. GOODNOUGH L.T., BRITTENHAM G.M. Limitations of the erythropoietic response to serial phlebotomies : implications for A.B.D. programs. *J. Lab. Clin. Med.* 1990, 115 : 28-35
29. GOODNOUGH L.T., MONK T.G., BRECHER M.E. Autologous blood procurement in the surgical setting : lessons learned in the last 10 years. *Vox Sg.* 1996, 71 : 133-141
30. GOODNOUGH L.T., RUDNICK S., PRICE T.H. Increased pre-operative collection of autologous blood with r-HuEPO therapy. *New Engl. J. Med.* 1989, 321 : 1003-8
31. GOODNOUGH L.T., VERBRUGGE D., MARCUS R.E. The effect of patient size and dose of r-HuEPO therapy on red blood cell volume expansion in ABD. for elective orthopedic operation. *Journal of the American College of surgeons*, 1994, 179 : 171-6
32. GROSS J.B. Estimating allowable blood loss corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983, 58 : 277-280
33. HEBERT P.C., WELLS G., BLAJCHMAN M.A. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New Engl. J. Med.* 1999, 340 : 409-417
34. HILLMAN R.S., HENDERSON P.A., Control of marrow production by the level of iron supply. *The Journal of Clinical Investigation.* 1969, 48 : 454-60
35. HÖRL W.H. How to diagnose and correct iron deficiency during rHuEpo therapy. A consensus report. *Nephrol., Dial., Transplant.*, 1996, 11 : 296-50
36. JANSSENS M., LAMY M. Place de l'erythropoietine recombinante en période péri-opératoire. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1995, 14 : 98-106
37. JANVIER G., ROTH C., BENILLAN N. Transfusions en chirurgie : peuvent-elles encore être réduites par la r-HuEpo. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996, 15 : 1219-1229
38. JONGEN-LAVRENCIC M., PEETERS H.R., VREUGDE N., HIL G. Interaction of inflammatory cytokines and erythropoietin in iron metabolism and erythropoiesis in anemia of chronic diseases. *Clin. Rheumat.* 1994, 14, 519-25
39. KASPER S.M., GERLICH W., BUZZELLO W. Préoperative red cell production in patients undergoing weekly autologous blood donation. *Transfusion* 1997, 37 : 1058-62.
40. KICKLER T.S., SPIVAK J.L. Effect of repeated whole blood donations on serum immunoreactive erythropoietin levels in autologous donors. *J.A.M.A.* 1988, 260 : 65-7
41. LAROCQUE B.J., GILBERT K., BRIEN W.F., A point score system for predicting the likelihood of blood transfusion after hip or knee arthroplasty. *Transfusion* 1997, 37 : 463-67.
42. LEVINE E., RUSEN A., SEHGAL L. Accelerated erythropoiesis : the hidden benefit of autologous donation. *Transfusion* 1990, 30 : 295-297.
43. LEVINE E.A., ROSEN A.L., SEHGAL L.R. Treatment of acute post-operative anemia with Recombinant Human Erythropoietin. *The Journal of Trauma.* 1989, 29, 1134-9
44. LIENHART A. La T.A.D. diminue l'exposition à la transfusion homologue; A.R.T.E. Paris, 1999, Médecine Transfusionnelle Hémostase péri-opératoire.
45. MACDOUGALL I.C. Detection of functional iron deficiency during r-HuEPO treatment : a new approach. *B.M.J.* 1992, 304 : 225-226
46. MACDOUGALL I.C., TUCKER B., THOMPSON J. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney International* 1996, 50 : 1694-9
47. MACDOUGALL I.C. How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol., Dial., Transplant.*, 1995, 10 (suppl 2) : 85-91.
48. McVAY P.A., HOAG M.S., LEE S.J. Factors associated with successful autologous blood donation for elective surgery. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992, 97 : 304-308
49. MERCURIALI F. Use of rHuEpo outside the setting of Uremia. *Blood*, 1997, 89 : 4248 – 4267
50. MERCURIALI F. Randomized double blind placebo controlled dose finding study with r-HuEPO to facilitate A.B.D. in low hematocrit patients undergoing total hip replacement. *B. J. Anesth.* 1995, 71, suppl 1, A 207
51. MERCURIALI F., INGHILLERI G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr. Med. Res. Opin.* 1996, 13 : 465-78
52. MERCURIALI F., ZANELLA A., BAROSI G. Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* 1993, 33 : 55-60
53. POPOVSKY M.A. Transfusion safety : realigning efforts with risk. *Transfusion* 1999, 38 : 417

54. PRICE T.H., GOODNOUGH L.T., VOGLER W.R. The effect of r-HuEPO on the efficacy of A.B.D. in patients with low hematocrits : a multicenter, randomized, double blind, controlled trial. *Transfusion* 1996, 36 : 29-36
55. SANS T., BOFILL C., JOVEN J. Effectiveness of very low doses of S.C. r-HuEPO in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery. *Transfusion* 1996, 36 : 822-826.
56. SPIVAK J.L. r-HuEPO and the anemia of cancer. *Blood*, 1994, 84 : 997-1004.
57. STREEF C., CHARPENTIER C., AUDIBERT G. Traitement d'une anémie aiguë post-traumatique par érythropoïétine humaine recombinante chez un témoin de Jéhovah. *Ann. Fr. Anesth.Réanim.* 1996, 15 : 1199-1202
58. STEHLING L., SIMON T.L. The red blood cell transfusion trigger. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994, 118 : 429-434.
59. STOWELL C.P., CHANDLER H. JOVE M. An open label, randomized study to compare : the safety and efficacy of peri operative epoëtin alfa with pre-operative Autologous Blood Donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1999, 22, S105-S112
60. TOY P.T., STRAUSS R.G., STEHLING L.. Predeposit autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *New Engl. J. Med.* 1987, 316, 517-520.