

Epargne transfusionnelle

Pr Sigismond LASOCKI¹, Pr Sylvain AUSSET²

¹*Professeur des universités-praticien hospitalier, Faculté de Santé de l'Université d'Angers et CHU d'Angers, Département d'anesthésie réanimation, Angers, France.*

²*Professeur agrégé d'anesthésie-réanimation, École du Val de Grace, Service de Santé des Armées, Paris, France*

Introduction

L'anémie est l'une des premières comorbidités dans la population mondiale. Dans le contexte du péri-opératoire, elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité, comme l'est la transfusion sanguine. C'est pourquoi des stratégies sont à mettre afin de limiter l'anémie et la transfusion en place en péri-opératoire. Il s'agit même d'une des dix priorités de santé reconnues par l'OMS (déclaration WHA63.12 21 mai 2010). L'ensemble de ces stratégies d'épargne transfusionnelle est regroupé au sein du concept de « *Patient Blood Management* » (ou « PBM ») [9].

1 Anémie et transfusion, facteurs de morbi-mortalité péri-opératoire

L'anémie, définie comme une hémoglobine (Hb) inférieure à 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme, est très fréquente en préopératoire de chirurgie majeure. Elle concerne environ 30 % des patients [1, 8]. Cette anémie préopératoire est associée à une augmentation de la mortalité postopératoire d'un facteur 2 à 3 [1, 3, 8]. Il est intéressant de souligner que cette augmentation de mortalité est observée pour tous types de patients. Même si la présence d'une comorbidité en association à l'anémie potentialise ce risque, ceci n'est pas le seul fait d'une atteinte coronaire [8]. L'anémie préopératoire est également associée à une augmentation de la morbidité : durées de séjours prolongées, augmentation de la fréquence des infections et des complications postopératoires en général (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral notamment) et bien entendu augmentation du recours à la transfusion sanguine [3]. Malheureusement, la transfusion sanguine n'apparaît pas comme la solution, puisqu'elle est elle-même associée à une augmentation de la morbi-mortalité péri-opératoire. Si les risques de transmission de maladies infectieuses (principalement virales) sont extrêmement réduits (la transfusion est à cet égard plus sûre que l'aviation), il subsiste des risques notamment d'erreurs transfusionnelles ou de complications respiratoires (œdèmes pulmonaires de surcharge ou lésionnels). Si l'anémie est très fréquente en préopératoire, elle est quasiment constante en postopératoire de chirurgie majeure, du fait bien entendu des pertes sanguines induites par la chirurgie, et également de l'inflammation liée au stress chirurgical. L'inflammation induit en effet une diminution relative de synthèse de l'érythropoïétine (EPO) et de la réponse médullaire, une diminution de la durée de vie des globules rouges, une apoptose des progéniteurs médullaires, ainsi qu'une altération profonde du métabolisme du fer, conduisant à une érythropoïèse déficiente en fer. C'est pourquoi il est nécessaire d'anticiper et de mettre en place des stratégies d'épargne transfusionnelle : c'est l'objet du PBM [9, 11].

2 Principes du PBM

Le PBM repose sur trois piliers : 1) l'optimisation de la masse érythrocytaire, 2) la minimisation des pertes sanguines et 3) l'amélioration de la tolérance à l'anémie [9]. Il faut mettre en place des actions pour chacun de ces piliers, aux différents temps : pré-, per- et postopératoire (Tableau 1).

2.1 Pilier 1 : optimisation de la masse érythrocytaire

Un des principaux enjeux du PBM est de diagnostiquer et de traiter l'anémie préopératoire. Toutes les sociétés savantes d'anesthésie-réanimation recommandent de réaliser une numération sanguine dans le bilan préopératoire de chirurgies non mineures. La présence d'une anémie (ou d'une Hb \leq 13 g/dl) doit faire discuter le report de la chirurgie programmée (en cas de délai trop court et en l'absence de perte de chance pour le patient, par exemple en cas de néoplasie à progression

rapide), de manière à permettre un traitement de cette anémie. Il convient alors de réaliser un bilan diagnostique de cette anémie. La première cause d'anémie au monde, et en préopératoire, est la carence martiale. Dans ce contexte préopératoire, avec des pertes sanguines (et donc en fer) attendues, l'objectif est d'avoir une ferritinémie $>100 \mu\text{g/l}$ [7]. La prévalence de la carence martiale en préopératoire est de plus de 60 % chez les patients ayant une Hb $< 13 \text{ g/dl}$. Si le délai entre la chirurgie et le diagnostic de cette anémie est court (< 2 à 3 semaines, le fer intraveineux est à privilégier, les délais de réponse au fer oral étant de plusieurs semaines voire mois. Il convient bien entendu de compléter le bilan d'anémie au décours de la chirurgie, ou avant si l'anémie est sévère. Ce bilan est au mieux guidé par des algorithmes. Le bilan initial peut comprendre, outre la recherche de carence martiale, un dosage de réticulocytes, une recherche de carence nutritionnelle (Folate, B12), une CRP, une créatininémie. Une carence martiale sévère (ferritinémie < 15 ou $30 \mu\text{g/l}$) doit faire rechercher une origine à la carence martiale avec en premier lieu un saignement occulte (notamment digestif).

Les seconds traitements proposés pour optimiser la masse érythrocytaire en préopératoire sont les agents stimulant de l'érythropoïèse (ASE). En France, il existe une recommandation forte (Grade A) pour les utiliser dans le contexte de la chirurgie orthopédique majeure, mais pas dans les autres contextes. En particulier, il est recommandé de ne probablement pas les utiliser pour les chirurgies carcinologiques, en l'absence de preuve [4]. La société européenne d'anesthésie réanimation suggère de traiter les anémies préopératoires avec des ASE lorsqu'il n'y a pas de carence martiale ou un délai trop court avant la chirurgie, sans précision du type de chirurgie.

En postopératoire, l'anémie est également très fréquente, et correspond à une perte sanguine. Le traitement martial en postopératoire permet également d'accélérer la récupération de cette anémie, tout en réduisant les durées de séjours et la survenue de complications [6].

Bien entendu, tout ce qui peut réduire les pertes sanguines, permet de préserver la masse érythrocytaire.

2.2 Pilier 2 : minimisation des pertes sanguines

Même si le saignement est pratiquement indissociable de l'acte chirurgical, il faut tout faire pour minimiser ces pertes. En premier lieu, lors de la consultation d'anesthésie, il convient d'identifier les patients à risque hémorragique, et donc de rechercher des troubles de l'hémostase. L'inutilité des tests dits « d'hémostase » (taux de prothrombine, temps de céphaline activé) prescrits dans ce but est documentée par une abondante littérature. Seul l'interrogatoire minutieux du patient, en s'aidant éventuellement de questionnaires prévus à cet effet, est recommandé. La majorité des troubles de la coagulation sont d'origine médicamenteuse et une bonne gestion des anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires en préopératoire est primordiale. En peropératoire, les techniques chirurgicales mini-invasives ont montré leur efficacité pour réduire les pertes, de même que les traitements antifibrinolytiques, notamment l'acide tranéxamique [5]. Beaucoup de facteurs jouent sur l'hémostase et doivent également être pris en compte : il faut lutter contre l'hypothermie, l'hémodilution, l'hypocalcémie par exemple. Mais, bien entendu, une hémostase chirurgicale minutieuse reste incontournable.

En postopératoire, la gestion de la reprise de l'anticoagulation doit être adaptée au risque de saignement postopératoire qui dépend de la nature de l'acte chirurgical, pour sa durée comme pour les arthroplasties prothétiques, et pour ses possibles conséquences comme pour la chirurgie intracrânienne.

2.3 Pilier 3 : amélioration de la tolérance à l'anémie

Le troisième pilier de l'épargne transfusionnelle péri-opératoire est l'ajustement des apports en produits sanguins au minimum nécessaire pour le patient. Deux approches se complètent pour cela. La première est la reconnaissance des symptômes de mauvaise tolérance de l'anémie afin de pouvoir les détecter en temps utile et la corriger. La deuxième est la détermination à l'avance d'une

hémoglobininémie minimale propre à mettre le patient à l'abri des conséquences de l'anémie. Cette hémoglobininémie minimale est désignée sous le terme de « seuil transfusionnel ».

Les signes de mauvaise tolérance de l'anémie sont les symptômes d'ischémie d'organes au premier rang desquels l'ischémie myocardique (angor, modification électrocardiographiques, élévation de la troponine) ainsi que l'hypotension et la tachycardie sans autre explication que l'anémie et ne régressant pas après une expansion volumique.

La notion de seuil transfusionnel consiste à identifier, pour un individu donné, la capacité de transport en oxygène ($\dot{T}aO_2$) en deçà de laquelle les capacités d'adaptation de l'organisme ne permettent plus de maintenir la consommation en oxygène des cellules ($\dot{V}O_2$) à un niveau suffisant, conduisant à une hypoxie cellulaire. Ce transport en oxygène dépend en première approche principalement de deux grandeurs : le débit cardiaque et l'hémoglobininémie :

$$\dot{T}aO_2 = \dot{Q} \times CaO_2 \approx \dot{Q} \times SaO_2 \times [Hb] \times 1,39$$

Equation 1: Equation de transport de l'oxygène (TaO_2). Q = débit cardiaque (ml/mn); CaO_2 = contenu artériel en oxygène; SaO_2 = saturation artérielle en oxygène (%); Hb = hémoglobininémie (g/dl)

Chez un patient au repos la capacité de transport en deçà de laquelle la $\dot{V}O_2$ décroît proportionnellement avec l'hémoglobininémie ($\dot{T}aO_2$ critique) est de 5 ml/kg/mn. Une valeur de 10 ml/kg/mn permet d'obtenir une marge de sécurité. Chez le sujet sain cet objectif correspond à un seuil transfusionnel de 7 g/dl. Cela suppose que le débit cardiaque soit maintenu et son maintien par une restauration de la volémie est un objectif prioritaire du traitement des hémorragies péri-opératoires. Il faut de plus tenir compte du fait que la $\dot{T}aO_2$ critique va augmenter si la $\dot{V}O_2$ augmente par exemple en cas de fièvre, d'agitation ou de toute cause de tachycardie. Enfin, chez les patients au débit cardiaque altéré le maintien d'un $\dot{T}aO_2$ de l'ordre de 10 ml/kg/mn justifie un seuil transfusionnel de 10 g/dl. Cette approche physiopathologique rejoint les données observationnelles de plusieurs cohortes historiques de patients n'ayant pas accès à la transfusion pour des raisons logistiques ou religieuses et chez qui un surcroît de mortalité était observé proportionnellement au degré d'anémie à partir d'hémoglobininémies variant entre 7 et 10 g/dl selon les comorbidités et les circonstances cliniques. Parmi ces dernières, le volume de l'hémorragie était la plus fréquemment retrouvé.

L'indication transfusionnelle va donc reposer en postopératoire sur le choix du clinicien entre deux seuils : un seuil d'Hb bas à 7-8 g/dl (dit « restrictif ») et un seuil haut à 10 g/dl. En l'absence de choc hémorragique, la transfusion doit être unitaire, c'est-à-dire qu'il faut commander et transfuser une unité à la fois puis évaluer le bénéfice de cette transfusion (et le taux d'Hb post-transfusionnel) avant de prescrire une autre unité, de manière à ajuster au mieux la quantité de transfusion.

Le choix du seuil repose sur les comorbidités du patient et la nature de la chirurgie. Pour la majorité des patients un seuil haut n'apporte pas de bénéfice clinique et les expose inutilement aux risques de la transfusion. Le seuil de 7 g/dl d'Hb est donc recommandé dans la majorité des cas [4]. En revanche, chez les patients d'âge mûr opérés de chirurgie orthopédiques majeures ainsi que chez ceux atteints de pathologies cardiovasculaires bénéficiant de procédures cardiaques ou vasculaires, ce seuil bas est associé à un surcroît de complications tels que des ischémies myocardiques, cérébrales, mésentériques ou rénales, des arythmies ou même des décès et un seuil haut est donc à privilégier [2]. Un doute sur l'innocuité d'un seuil bas existe également pour les patients plus de 65 ans en général [10] et le volume du saignement chirurgical ainsi qu'un traitement par bêta bloquant sont des arguments supplémentaires pour l'utilisation d'un seuil haut [4].

Ceci n'est plus vrai pour les patients admis en soins intensif après la phase hémorragique chez qui aucun bénéfice n'apparaît avec l'utilisation d'un seuil plus haut [4].

3 Conclusion

La prise en charge de l'anémie est un des enjeux majeurs du patient opéré, compte tenu de son impact sur leur pronostic. Elle est idéalement réalisée par la mise en place de véritables programmes d'épargnes transfusionnelles, aux multiples dimensions (3 piliers et 3 périodes).

4 Références

- [1]. Baron DM, Hochrieser H, Posch M et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*, 2014, *113*: 416-23. doi: 10.1093/bja/aeu098
- [2]. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016, *352*: i1351. doi: 10.1136/bmj.i1351
- [3]. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*, 2015, *102*: 1314-24. doi: 10.1002/bjs.9861
- [4]. HAS ANSM. Recommandation de bonne pratique: Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_anesthesie_reanimation_chirurgie_urgence_-_argumentaire.pdf, 2014.
- [5]. Ker K, Edwards P, Perel P et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012, *344*: e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054
- [6]. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*, 2016, *3*: e415-25. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30078-3
- [7]. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*, 2017, *72*: 233-247. doi: 10.1111/anae.13773
- [8]. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011, *378*: 1396-407. doi: S0140-6736(11)61381-0 [pii] 10.1016/S0140-6736(11)61381-0
- [9]. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*, 2012, *109*: 55-68. doi: aes139 10.1093/bja/aes139
- [10]. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*, 2017, *4*: e465-e474. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30141-2
- [11]. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet*, 2013, *381*: 1855-65. doi: S0140-6736(13)60808-9 [pii] 10.1016/S0140-6736(13)60808-9

OPTIMISER LA MASSE SANGUINE	MINIMISER LES PERTES SANGUINES	OPTIMISER LA TOLÉRANCE À L'ANÉMIE
PHASE PRÉOPÉRATOIRE		
<p>Rechercher une anémie (bilan préopératoire), identifier les causes pour la traiter.</p> <p>Évaluer les réserves en fer et corriger la carence martiale, si nécessaire</p> <p>Demander un avis spécialisé, si nécessaire</p> <p>Envisager les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), si l'anémie nutritionnelle est écartée/traitée (chirurgie orthopédique uniquement en France)</p> <p>Reporter la chirurgie pour traiter l'anémie si possible.</p> <p><i>Note : l'anémie non prise en charge est une contre-indication à la chirurgie réglée</i></p>	<p>Identifier et gérer les risques de saignement (par l'interrogatoire]</p> <p>Prendre en charge de façon spécifique les patients sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires (relais d'anticoagulants...)</p> <p>Limiter les prises de sang</p>	<p>Comparer les pertes sanguines attendues à la perte sanguine tolérable pour le patient</p> <p>Évaluer/optimiser la réserve physiologique (ex. : fonctions cardiaque et pulmonaire)</p> <p>Établir un protocole personnalisé de soins (détermination du seuil transfusionnel théorique)</p>
PHASE PEROPÉRATOIRE		
<p>Coordonner l'intervention avec l'optimisation de l'érythropoïèse et de la masse sanguine</p> <p>Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine peropératoire</p> <p>Utiliser les médicaments réduisant les saignements</p>	<p>Hémostase et techniques chirurgicales méticuleuses</p> <p>Récupérer/transfuser le sang épanché</p> <p>Mettre en œuvre des protocoles de prise en charge anesthésique adaptés (maintien normothermie, éviter l'hypocalcémie...]</p> <p>Médicaments limitant le saignement (antifibrinolytiques]</p>	<p>Optimiser le débit cardiaque, ventilation, oxygénation</p> <p>Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine</p> <p>Appliquer la stratégie de transfusion restrictive</p>
PHASE POSTOPÉRATOIRE		
<p>Traiter les anémies nutritionnelles (notamment la carence martiale).</p> <p>Éviter les interactions médicamenteuses aggravant les saignements et l'anémie</p> <p>Récupérer/transfuser le sang drainé</p>	<p>Surveiller attentivement et prendre en charge les saignements et traitements anticoagulants</p> <p>Maintenir la normothermie (sauf indication contraire)</p> <p>Utiliser les médicaments limitant le saignement</p> <p>Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques</p>	<p>Optimiser l'apport d'oxygène</p> <p>Minimiser la consommation d'oxygène</p> <p>Prévenir/traiter les infections</p> <p>Appliquer la stratégie de transfusion restrictive (seuils et transfusion unitaire)</p>

Tableau 1 : les principes du « Patient Blood Management »