Le Congrès
Médecins. Conférence d'Actualisation
© 2016 Sfar. Tous droits réservés.

Indications du fer et de l'érythropoïétine en anesthésie

Sigismond LASOCKI, Pauline DUPRE, Emmanuel RINEAU

Département Anesthésie Réanimation,
Pole ASUR (Anesthésie, Samu, Urgence, Réanimation)
CHU Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers Cedex 01
Institut Mitovasc, UMR CNRS 6214 – INSERM 771, Université d'Angers.

Mèl : sigismond@lasocki.com

POINTS ESSENTIELS

- L'anémie est un facteur de risque de morbi- mortalité périopératoire
- La carence martiale est la première cause d'anémie
- Le métabolisme du fer est un « circuit fermé », avec des capacités limitées d'absorption, toutes pertes d'hémoglobine induit une perte de fer.
- Le diagnostic de carence martiale préopératoire repose sur la ferritine (<100 ou 300 µg/l) et la saturation de la transferrine (<20%)
- En postopératoire une baisse d'hémoglobine (dans un contexte de saignement périopératoire) est suffisante pour indiquer un traitement martial
- Un apport de fer IV d'1 g permet une augmentation d'Hb de 1 à 3 g/dl en préopératoire, dans des délais de 1 à 3 semaines.
- Le délai physiologique de correction d'une anémie post-saignement est long (plusieurs mois)
- La carence martiale est responsable de fatigue et de faiblesse musculaire indépendamment de l'anémie
- L'utilisation d'érythropoïétine en préopératoire permet de réduire l'exposition à la transfusion sanguine
- La gestion de l'anémie périopératoire doit faire appel à une prise en charge globale (dite « *patient blood management* »)

Introduction et contexte général

L'anémie est très fréquente en périopératoire de chirurgie non mineure, touchant environ 30% des patients en préopératoire et plus de 80% d'entre eux en postopératoire. Cette anémie est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité [1]. C'est pourquoi les dernières recommandations de la Sfar (RFE 2012 sur les examens complémentaires préopératoires) ont confirmé la nécessité de réaliser un hémogramme en préopératoire de chirurgie non mineure, dans le but *« d'élaborer une stratégie transfusionnelle »*. De la même façon, l'ESA recommande de réaliser une numération 4 à 8 semaines avant une chirurgie à risque hémorragique. L'ESA précise qu'il faut également rechercher les causes de l'anémie (notamment la carence martiale) et la traiter [2]. L'ASA recommande d'évaluer le patient en préopératoire et de corriger l'anémie, et précise que cela peut faire appel à l'érythropoïétine (EPO) et/ou au fer [3]. Pour finir, l'HAS, dans ses recommandations récentes sur la transfusion sanguine, indique que l'utilisation du fer est recommandée en présence d'une carence martiale et qu'il faut traiter l'anémie modérée en préopératoire de chirurgie orthopédique majeure par de l'EPO.

L'ensemble des recommandations récentes plaide donc pour une détection et un traitement de l'anémie en préopératoire, cette démarche s'inscrit pleinement dans les programmes de « Patient Blood Management », dont les objectifs sont de traiter l'anémie tout en limitant l'exposition à la transfusion sanguine [4].

Rappels de physiologie sur Anémie et métabolisme du fer

La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde, y compris dans les pays « développés », elle est responsable de près de 50% des anémies [5]. En outre, il existe des carences martiales sans anémies, notamment chez les patients les femmes jeunes et les patients insuffisants cardiaques [6, 7], qui exposent au risque de transfusion, notamment en périopératoire [7].

Le fer est en effet essentiel pour la synthèse de l'hémoglobine. Il est important de noter que la synthèse de l'hème intervient à différents stades de l'érythropoïèse, en cas de carence martiale toutes les étapes de la maturation des progéniteurs médullaires sont altérées (il n'y a donc pas un blocage

unique à un stade donné), ce qui explique l'absence de « crise réticulocytaire » après correction d'une carence martiale et, à l'inverse, la réponse « rapide et continue » observée après traitement martial.

L'érythropoïèse est un phénomène continu, très actif. En effet, les globules rouges sont renouvelés en permanence, 1/120^{e} d'entre eux étant produit chaque jour (représentant 200.10^{9} hématies / jour). On estime à 25-30 mg les besoins quotidiens en fer pour cette érythropoïèse. Comme nous allons le voir, ces besoins sont couverts essentiellement par un recyclage du fer et non par des apports extérieurs (**figure 1**), le métabolisme du fer fonctionnant en « circuit fermé »[8].

L'organisme d'un être humain adulte contient normalement entre 35 et 45 mg/kg de fer, soit à peu près 4g. Les deux tiers (environ 2700 mg) sont utilisés pour l'érythropoïèse et sont répartis entre les globules rouges circulants (environ 1800 mg), la moelle osseuse (environ 300 mg) et les macrophages du système réticulo-endothéliale (pour environ 600 mg). Il existe un échange permanent entre ces différents éléments, permettant ainsi un véritable recyclage du fer héminique, dont l'acteur principal est le macrophage par le biais de l'érythrophagocytose des globules rouges sénescents. Le fer contenu dans la myoglobine musculaire (300 mg) participe également à l'oxygénation tissulaire (fer « fonctionnel » comme celui de l'Hb). Parallèlement, en plus du stockage dans les macrophages du système réticulo-endothélial, il existe un stockage du fer au niveau hépatique (autour de 500 mg). C'est la transferrine qui permet le transport du fer entre ces différents compartiments (Figure 1). Pour être complet, il convient d'ajouter qu'une petite proportion du fer est également présente dans différentes enzymes et cytochromes mitochondriaux de toutes les cellules de l'organisme (représentant 1 à 2% du total).

Ce cycle du fer fonctionne quasiment en « circuit fermé », puisque les pertes (par desquamation de la muqueuse digestive, menstruations ou autres pertes sanguines) ne constituent qu'environ 1 à 2 mg de fer / jour et sont compensées par les apports alimentaires. L'absorption digestive du fer est limitée, puisqu'il n'existe pas de voie physiologique d'excrétion du fer et que le fer en excès est toxique, notamment par le biais d'une induction de stress oxydant. Cette absorption est encore plus réduite en présence d'inflammation, mais aussi par l'apport de fer lui-même, avec un rétrocontrôle négatif lié à la synthèse d'hepcidine [9].

L'hepcidine est la principale hormone de régulation du métabolisme du fer. Elle est synthétisée par le foie et agit au niveau des macrophages tissulaires et des entérocytes duodénaux, en bloquant la

sortie du fer (et donc le recyclage du fer héminique d'une part et l'absorption digestive d'autre part) par sa fixation à la ferroportine [8]. La synthèse d'hepcidine est induite par la surcharge en fer et l'inflammation. Ceci explique l'hyposidérémie et la faible absorption digestive du fer observée dans les états inflammatoires. A l'inverse, la stimulation de l'érythropoïèse et la carence martiale répriment la synthèse d'hepcidine, permettant ainsi l'utilisation du fer [10].

Il est également important de souligner ici que les réserves physiologiques en fer ne sont pas importantes, correspondant au fer contenu dans 2-3 g/dl d'Hb. On comprend pourquoi la correction d'une anémie post-hémorragie est très lente. Ainsi, il faut 90 jours pour revenir à 80% du taux d'Hb de base après un don du sang de 500ml, et plus de 150 jours (soit près de 6 mois), si l'on est carencé en fer [11] ! Ceci est la base du rationnel pour la correction des anémies post-saignement par le fer.

Pour être complet, il convient de préciser que le fer joue également un rôle majeur dans le métabolisme mitochondrial ; et que la carence martiale, indépendamment de l'anémie, est associée à une fatigue et une faiblesse musculaire. La correction de la carence martiale, même en l'absence d'anémie, permet ainsi d'améliorer la fatigue et la distance de marche par exemple [12].

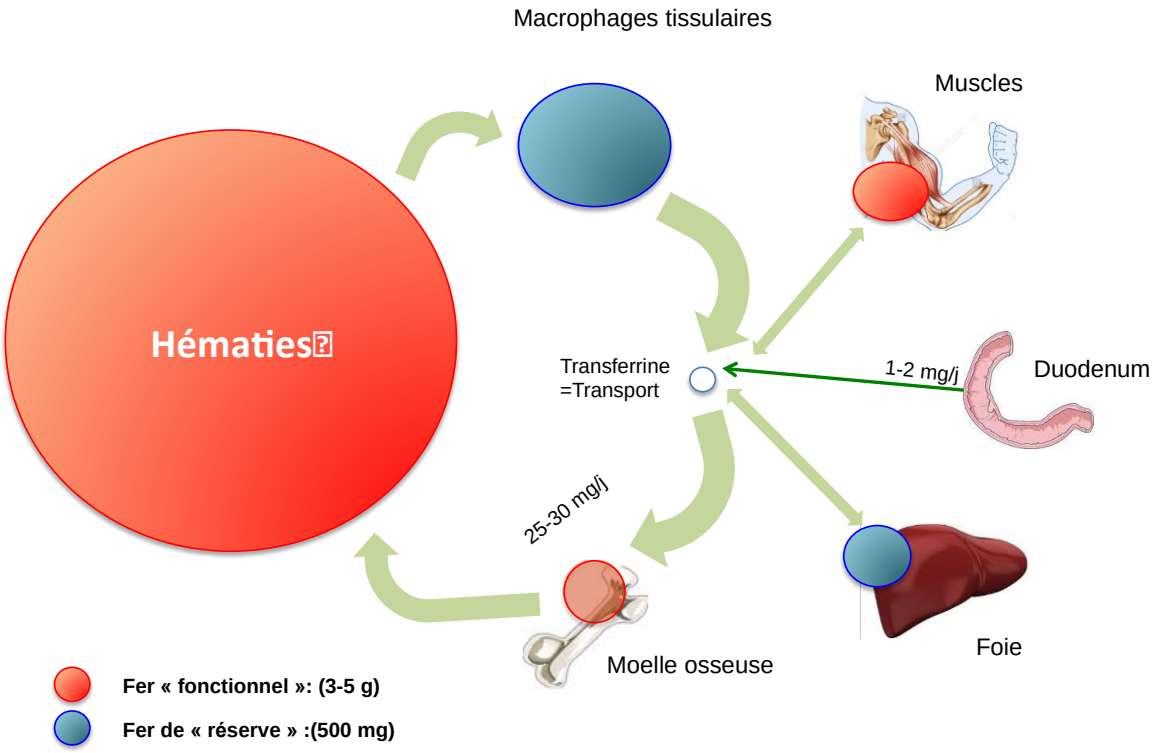

Figure 1 : Schéma de la répartition du fer dans l'organisme

Anémie inflammatoire

L'inflammation est la deuxième cause d'anémie, et la première chez les patients hospitalisés.

L'inflammation a non seulement un impact sur le métabolisme du fer, en induisant sa « séquestration » suite à l'induction de synthèse de l'hepcidine [8, 10], mais elle a également un impact sur la synthèse et la réponse à l'EPO [13].

De fait, lorsque l'on regarde les différentes causes d'anémie préopératoire, on observe qu'en dehors de la carence martiale, beaucoup conduisent à une baisse de la synthèse d'érythropoïétine [14]. De fait, on observe dans beaucoup de situations inflammatoires des taux d'EPO insuffisamment élevés par rapport aux taux d'hémoglobine, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, « l'anémie des maladies chroniques » ou même l'anémie de réanimation [8]. Ceux-ci sont essentiellement les cytokines pro-inflammatoires qui sont impliquées dans cette inhibition de la réponse à l'anémie, par une répression directe de la synthèse de l'EPO, en plus de leurs effets pro-apoptotiques sur les progéniteurs médullaires, conduisant à une répression de l'érythropoïèse.

Par ailleurs, il a également été décrit une résistance à l'EPO endogène dans les situations inflammatoires. Le récepteur à l'EPO faisant partie de la famille des récepteurs des cytokines, on peut imaginer une certaine compétition entre l'EPO et les cytokines (notamment IL-1 et l'INF-γ). Les cytokines pro-inflammatoires sont également capables de réprimer l'expression des récepteurs à l' EPO au sein des progéniteurs médullaires.

Il existe donc un rationnel à l'utilisation de l'EPO recombinante en cas d'anémie inflammatoire, comme c'est souvent le cas en préopératoire (cf algorithme de diagnostic et traitement de l'anémie préopératoire ref [14]).

Comment apporter du fer aux patients ?

Il existe 2 voies d'administration du fer, orale et intraveineuse, que nous allons aborder avant de décrire les différents médicaments disponibles.

Fer oral : une absorption limitée

Comme discuté ci-dessus, l'absorption digestive du fer est limitée, avec un rétrocontrôle négatif, lié à une répression de l'expression du transporteur apical du fer (NRAMP 1/DMT2) mais aussi à induction de synthèse de l'hepcidine, qui induit une internalisation du transporteur basal du fer au niveau entérocytaire, la ferroportine. Ainsi, l'absorption du fer par voie orale est limitée à 10-15 mg/j, même lorsque l'on augmente les doses ingérées [9]. Il semble d'ailleurs qu'une prise alternée (1 jour sur 2) de doses faibles soit au moins aussi efficace [9], avec le mérite de limiter les effets secondaires et donc, probablement, d'améliorer l'observance.

Comme nous l'avons souligné, cette absorption est limitée par l'hepcidine, ce qui implique qu'elle l'est en présence d'inflammation. On comprend donc que, d'une façon générale, le fer oral soit moins efficace en postopératoire de chirurgie majeure, pour lesquels il existe un syndrome inflammatoire avec perturbation du bilan martial [13].

En pratique, l'apport de fer par voie oral permet donc une correction de l'anémie par carence martiale, mais avec dans des délais très longs. En effet, la quantité de fer nécessaire pour augmenter le taux d'Hb de 1 g/dl est autour de 200 mg (pour un adulte de 65 kg), mais de 700 mg si l'on veut corriger les réserves, soit entre 20 et 70 jours de traitement! De fait, il faut 30 jours pour restaurer une spoliation sanguine de 500 ml chez des sujets sains [11].

Ceci explique, indépendamment de la mauvaise observance du traitement liée aux effets secondaires, pourquoi les traitements par voies iv sont plus efficaces, permettant une augmentation plus importante des taux d'Hb et une réduction de l'ordre de 25% de la transfusion (RR 0,74[0.62-0.88]) lorsque l'on compare les voies orales et intraveineuses, toutes populations confondues [15].

La voie orale peut donc être utilisée si l'anémie n'est pas trop sévère et les délais avant la chirurgie suffisamment longs (de l'ordre de 1 à 4 mois).

Dans notre expérience, l'apport de fer oral avant une chirurgie orthopédique majeure est bien observé (95% de bonne observance malgré 47% de patients avec au moins un effet indésirable, principalement digestif), mais ne permet pas d'augmenter de façon significative les taux d'Hb, malgré un traitement de plus de 4 semaines [16]. En postopératoire, le fer oral est certainement encore moins efficace. Il a notamment été montré moins efficace que le fer intraveineux en chirurgie orthopédique, pour corriger l'anémie à 1 mois postopératoire [14].

Fer oral : molécules et conseils d'administration

Bien que bien moins efficace que le fer iv, le fer oral peut permettre une augmentation de l'Hb en préopératoire (+0,8 g/dl vs +3 g/dl, sur 3 semaines de traitement en préopératoire de chirurgie gynécologique par exemple [17]). Si on le choisit, principalement pour des questions de coûts (un traitement pour un mois revenant à quelques euros seulement) il convient de formuler quelques conseils pour améliorer son efficacité :

- l'acidité gastrique est nécessaire pour son absorption (l'utilisation d'IPP ou des anti-acides en général limite donc son efficacité)
- il faut plutôt le prendre à jeun, une heure avant le repas, pour améliorer l'absorption (mais la prise pendant le repas limite les effets secondaires),
- le thé limite l'absorption du fer,
- la vitamine C augmente son absorption,
- certains médicaments (en plus des IPP) limitent l'absorption : L-thyroxine, Lévodopa, Quinolones, Cyclines...
- une prise alternée (1 jour/2) améliore l'absorption et limite les effets secondaires

La posologie sera de 80 à 200 mg de fer 1 jour/2, mais les posologies les plus faibles semblent mieux tolérées et apportent presque autant de fer, du fait du rétrocontrôle négatif de l'absorption [9]. La durée de traitement doit être prolongée pour obtenir une augmentation significative de l'Hb (i.e. > 1 mois, en moyenne 4 mois sont nécessaires !), ce qui plaide pour un traitement par voie intraveineuse lorsque les délais sont insuffisants ou l'augmentation souhaitée trop importante.

Différents fers intraveineux

La voie intraveineuse permet l'apport de doses nettement plus élevées (jusqu'à 1000 mg en 1 fois), sans limitation liée à l'absorption. C'est pourquoi elle trouve son intérêt dans le contexte périopératoire où les délais d'action attendus sont courts.

En France les fers dextran ne sont pas disponibles et seuls existent sur le marché des complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose et le carboxymaltose ferrique (Cf Tableau). Le principal risque de ces produits et le risque théorique d'anaphylaxie, qui a conduit ANSM et l'agence européenne du

médicament à demander l'administration (et la délivrance) de ces produits *« qu'au sein des établissements de santé, en présence d'un personnel formé et des moyens nécessaires pour assurer une réanimation en cas de réaction allergique grave. Les patients doivent être informés de ces risques et des symptômes qu'ils peuvent ressentir et de la nécessité de les signaler immédiatement au personnel soignant* ».

Le risque d'anaphylaxie est cependant modeste. Dans une très large cohorte de plus de 688.000 patients traités par fer intraveineux, seuls 274 cas d'anaphylaxies ont été observés à la première injection et 170 après plusieurs injections, soit un risque d'anaphylaxie de 68/100.000 et 24/100.000 pour les fers dextrans et non-dextran [18] (pour comparaison le taux d'allergie rapporté pour la pénicilline est entre 1 et 10% !). Cette étude montre surtout que les fers sucroses (disponibles en France) sont responsables de significativement moins d'allergies (OR 3,6[2,4-5,4] comparés aux dextrans)[18]. En outre ces fers ont encore moins de réactions allergiques décrites après la première injection. Concernant le carboxymaltose ferrique, il y a bien entendu beaucoup moins de données, puisqu'il est sur le marché depuis moins longtemps. Cependant le taux de réactions allergiques observées lors des premières études est très faible (1,1 % de rash cutané ou réactions au point de ponction), avec aucun cas d'allergie grave (sur 1968 patients traités) [19]. Il faut bien entendu attendre les données de pharmacovigilance pour confirmer cette impression d'une moindre toxicité.

Pour le moment, il est donc nécessaire de mettre en place une organisation en hôpital de jour afin de pouvoir administrer ces produits en préopératoire ; en attendant une réévaluation par l'agence européenne.

Parmi les nouvelles formulations, le carboxymaltose ferrique (Ferinject®, 100 à 1000 mg par injection) est le seul disponible actuellement en France, mais d'autres spécialités, disponibles en Europe et aux États-Unis devraient bientôt arriver sur le marché français (fer gluconate, Feraheme® 510 mg/injection et surtout le fer isomaltoside Monofer® 100 à 2000 mg/injection). Ces nouvelles formulations ont deux avantages : une durée d'injection intraveineuse plus courte et une dose injectable maximale possible par perfusion plus importante (**Tableau 1**). Par exemple, une ampoule de 100 mg carboxymaltose ferrique peut être administrée en IV direct alors que l'administration de la même dose sous forme d'hydroxyde ferrique – saccharose nécessite 30 minutes ; de la même façon, 200 mg de Ferinject® se

perfuse en 6 minutes, contre 60 minutes à 2 heures de perfusion. Par ailleurs, la dose maximale que l'on peut administrer en une fois est de 300 mg pour les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose (puis 200 mg/ 2 jours) et de 1000 mg (en 15 minutes) pour le carboxymaltose ferrique (et de 20 m/kg ou 2000 mg en 30 minutes avec l'isomaltide ferrique). Ceci est primordial lorsque l'on sait que le déficit calculé moyen en fer est de 1500 mg pour les patients présentant une anémie par carence martiale. On mesure bien ici que le traitement par fer iv permet d'apporter en une fois des doses de fer équivalentes à 4 mois de traitement per os. Le prix du carboxymaltose ferrique est 5 fois plus élevé que les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose mais reste modéré (environ 15 € l'ampoule de 100 mg). Enfin, il convient de préciser qu'il existe un doute sur l'équivalence d'efficacité des différents complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose. Une étude de type avant-après montrant que le changement de complexes s'accompagne d'une augmentation des posologies d'EPO [20].

Ces différents fers intraveineux ont montré leur efficacité pour le traitement de l'anémie préopératoire, avec des augmentations d'Hb entre 1 et 3 g/dl en moyenne (**Tableau 1**) [17, 21-25].

Substance active	*Isomaltide ferrique*	*Carboxymaltose ferrique*	*Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose (Sucroses)*			
Nom commercial	MONOFER® (non disponible)	FERINJECT®	VENOFER®	FER MYLAN®	FER ACTAVIS®	FER SANDOZ®
Laboratoires	Pharmacosmos	Vifor Pharma	Vifor Pharma	Mylan	Actavis	Sandoz
Posologies	Déficit en fer calculé (idem sucroses)	Poids 35 - 70 kg - Hb < 10 g/dL : 1500 mg Hb ≥ 10 g/dL : 1000 mg Poids > 70 kg - Hb < 10 g/dL : 2000 mg - Hb ≥ 10 g/dL : 1500 mg	déficit en fer total = Poids corporel (kg) x (Hb cible – Hb actuelle) (g/dl) x 2,4 + réserve en fer* * réserve en fer = 500 mg et Hb cible = 12-14 g/dl			
Dose maximale / perfusion	max : 20 mg/Kg ou 2000 mg en 30 min (en bolus : 500mg max)	1000 mg en 15 min. / semaine (en bolus max	Perfusion IV lente : 3.5 ml/min soit pour 300 mg de fer 1h30. Perfusions à espacer / 48h (dose journalière = 200mg / 48h)			
Données en périopératoire	- chirurgie cardiaque (delta Hb postop **+1 g/dl**)[25]	- Chirurgie dig. **+1,8** g/dl [21, 24] - Chir. Ortho, dig., gyneco: **+2.1** g/dl [22]	- Chir ortho : **+ 1 g/dl** [23] - Chir. Ortho, dig., gyneco.: **+2.0 g/dl** [22]			

Tableau 1.- Description des différentes spécialités de fer intraveineux

Comment traiter les patients avec de l'EPO ?

Comme nous l'avons vu en préambule, il existe un rationnel au traitement de l'anémie préopératoire par de l'EPO. C'est en orthopédie que l'intérêt de l'EPO recombinante a été démontré et qu'elle est recommandée avec un grade A (cf. recommandation de l'HAS sur la transfusion).
De fait une méta-analyse récente de 26 études, ayant inclus 3560 patients, retrouve une réduction de la transfusion de près de 50% en faveur de l'EPO (RR de transfusion = 0,44 [0,29-0,67]), sans augmentation du risque thrombotique [26].

Bien entendu, le traitement par EPO ne doit pas être entrepris sans avoir éliminé une carence martiale. Ceci revient à proposer systématiquement une supplémentation en fer en association. Or, nous avons montré qu'en association avec le fer oral, plus de 80% des patients traités par EPO sont carencés en préopératoire immédiat [27]. Le traitement par fer intraveineux (1g avec la première injection d'EPO) permet d'augmenter la réponse à l'EPO (de plus 1 g/dl) et de limiter la carence martiale préopératoire (<10%)[27].

Plusieurs schémas posologiques existent, mais le plus utilisé est l'injection sous-cutanée de 40.000 UI d'époïétine alpha (ou 600 UI/kg) à j-21 et j-14 (pour les patients ayant une Hb préopératoire entre 10 et 13 g/dl) suivie d'une 3^{e} injection facultative à j-7 si la cible d'Hb n'est pas atteinte.
Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser l'EPO en dehors de la chirurgie orthopédique majeure, même si des données existent dans d'autres situations, notamment en chirurgie cardiothoracique (où l'injection d'une dose unique élevée, 40 à 80.000 UI, même 1 à 2 jours avant la chirurgie permet de réduire la transfusion). L'EPO reste une alternative à évoquer pour des chirurgies à risque transfusionnel chez des patients sélectionnés (groupes sanguins rares, RAI+ avec difficultés transfusionnelles...).

Concernant le recours aux biosimilaires, il n'y a pas d'études randomisées contrôlées permettant une comparaison directe. Un registre récent sur plus de 600 patients montre une efficacité d'un biosimilaire de l'EPO (augmentation d'Hb moyenne de 1,5 g/dl) avec un profil de tolérance acceptable, mais il n'y a pas de comparateur (N. Rosencher abstract R167, SFAR 2015).

En pratique, comment faire ?

Compte tenu de tous ces éléments, nous proposons l'algorithme suivant de prise en charge pré et postopératoire des patients, en fonction du type de chirurgie considéré (figure 2).

Mais il convient avant tout de rappeler que le Fer et l'EPO ne sont que les outils du premier pilier des stratégies de PBM, visant à améliorer l'érythropoïèse ; les 2 autres étant la gestion des pertes sanguines d'une part (gestion périopératoire des anticoagulants optimisée, intérêt de l'acide tranexamique, chirurgie moins invasive, récupération du sang...) et l'ajustement des seuils transfusionnels d'autre part (seuils restrictifs, politique de la transfusion unité/unité, correction de l'hypovolémie, etc.)[4, 16, 28].

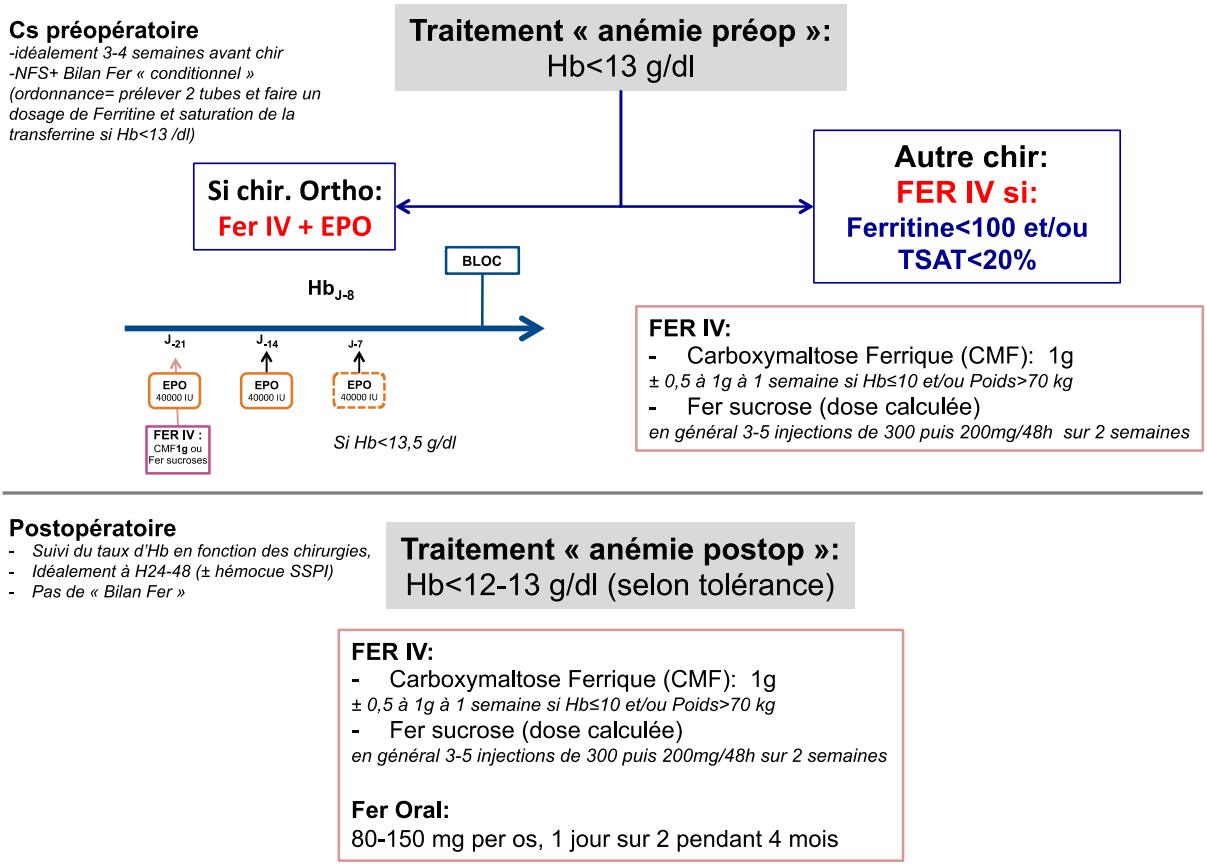

Figure 2 : Proposition d'algorithme de traitement par Fer et EPO en pré et postopératoire

Hb=Hémoglobine, TSAT= Saturation de la transferrine, IV= intraveineux, EPO=Érythropoïétine, CMF=Carboxymaltose ferrique,

Références

1. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. Br J Anaesth 2014; 113: 416-423.
2. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270-382.
3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. Anesthesiology 2015; 122: 241-275.
4. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. Lancet 2013; 381: 1855-1865.
5. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014; 123: 615-624.
6. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. SUpplementation en VItamines et Mineraux AntioXydants. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 383-388.
7. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. Eur J Anaesthesiol 2011; 28: 796-801.
8. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient. Anesthesiology 2011; 114: 688-694.
9. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015; 126: 1981-1989.
10. Lasocki S, Millot S, Andrieu V, Letteron P, Pilard N, Muzeau F, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. Crit Care Med 2008; 36: 2388-2394.
11. Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, Mast AE, Spencer BR, Stone M, et al. Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 313: 575-583.
12. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436-2448.
13. 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: 41-45.
14. Bisbe E, Molto L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. Br J Anaesth 2014; 113: 402-409.
15. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 2013; 347: f4822.
16. Rineau E, Chaudet A, Chassier C, Bizot P, Lasocki S. Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study. Transfusion 2016; 56: 673-681.
17. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study. Acta Haematol 2009; 121: 37-41.
18. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. JAMA 2015; 314: 2062-2068.
19. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. Drugs 2009; 69: 739-756.
20. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, Dansaert A, Lafuma A. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3262-3267.
21. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2016:
22. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Munoz M, Anaemia Working Group E. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting

preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth 2011; 107: 477-478.
23. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. Anesthesiology 2007; 107: 923-927.
24. Keeler BD, Simpson JA, Ng S, Tselepis C, Iqbal T, Brookes MJ, et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. Colorectal Dis 2014; 16: 794-800.
25. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer(R)) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). Vox Sang 2015; 109: 257-266.
26. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Arthroplasty 2013; 28: 1463-1472.
27. Rineau E, Chaudet A, Carlier L, Bizot P, Lasocki S. Ferric carboxymaltose increases epoetin-alpha response and prevents iron deficiency before elective orthopaedic surgery. Br J Anaesth 2014; 113: 296-298.
28. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. Br J Anaesth 2012; 109: 55-68.