

GESTION INTÉGRÉE DE LA TRANSFUSION PÉRI-OPÉRATOIRE

Lorenn Bellamy, Nadia Rosencher

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Cochin, AP -HP,
27, rue du Faubourg-St-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

INTRODUCTION

La gestion intégrée de la transfusion péri-opératoire est une notion qui recouvre l'intégration des données épidémiologiques concernant le recours à la transfusion, des seuils de tolérance à la non-transfusion le tout devant être transposé à la structure dans laquelle on exerce. Son but est de ne recourir à la transfusion qu'à bon escient. Mais en préambule, il est important de donner les résultats de l'enquête réalisée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) de l'Inserm [1]. En effet, cette enquête a montré que parmi les décès imputables, au moins partiellement, à l'anesthésie, des « imperfections » dans la gestion des pertes sanguines étaient notées dans près d'une centaine de cas par an, soit près de 20 % des décès imputables à l'anesthésie sur une période de 3 ans.

Ce résultat permet de démontrer que le risque de non-transfusion est très largement supérieur à celui des accidents de la transfusion. Pour diminuer le recours à la transfusion en période péri-opératoire il existe différentes possibilités : augmentation de la masse érythrocytaire préopératoire, réduction des pertes, utilisation du sang épanché.

1. TECHNIQUES D'ÉPARGNE PRÉOPÉRATOIRES

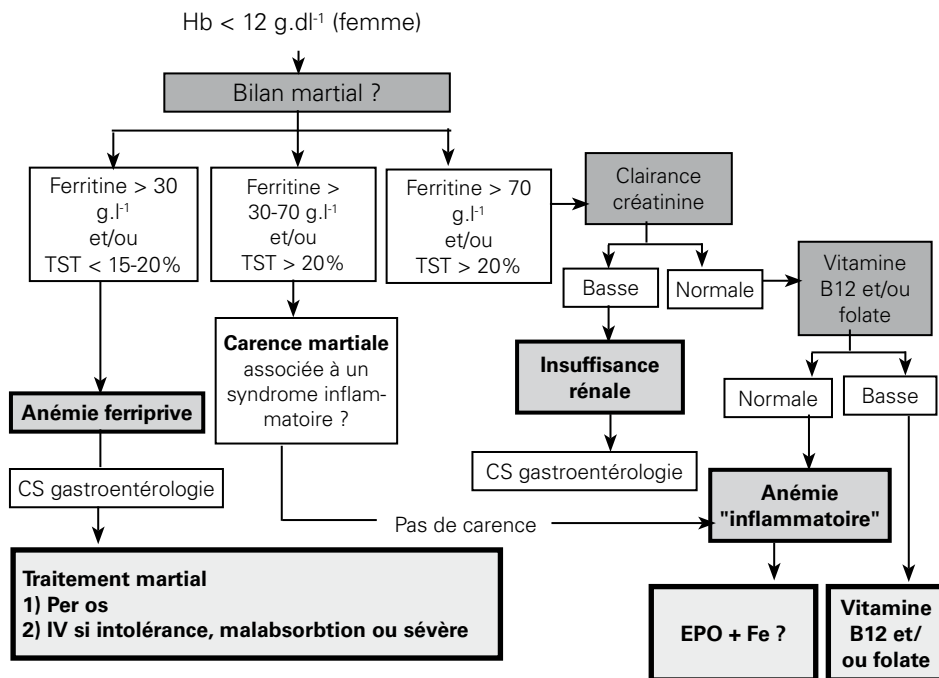
1.1. CORRIGER LES ANÉMIES PRÉOPÉRATOIRES DIAGNOSTIQUÉES EN CONSULTATION

L'anémie préopératoire est retrouvée très fréquemment en chirurgie orthopédique majeure [2-5]. La raison de ces anémies est le plus souvent carencielle avec 17 % de carence en fer dans une étude nord américaine chez les plus de 65 ans [6]. Cette carence est liée à l'âge, aux maladies inflammatoires, aux pertes sanguines, et aux troubles d'absorption principalement. Elle induit une anémie microcytaire. Sur le plan biologique, pour la distinguer d'une anémie microcytaire en lien avec une pathologie chronique, il faut réaliser des dosages complémentaires dont l'analyse fine permet de faire la part des choses [7].

Tableau I

Distinction entre l'anémie par carence en fer de celle liée à une anémie chronique (toutes les 2 microcytaires) en fonction des résultats biologiques (d'après [8])

Détection, évaluation et traitement d'une anémie préopératoire en chirurgie orthopédique réglée



Les patients anémiques sont deux fois plus transfusés en péri-opératoire que les patients non anémiques [9]. Ces anémies peuvent être parfois facilement corrigées. Elles doivent impérativement être diagnostiquées en préopératoire et traitées. L'impact de ces stratégies préopératoires peut être considérable. Dans son travail, l'équipe de Beattie démontre que la transfusion est même associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours proportionnelle au volume transfusé [5] avec certainement un risque supérieur chez les sujets fragiles (cardiaques, âgés...) [10].

Récemment, une revue systématique de la littérature effectuée par un panel multidisciplinaire coordonné par la NATA avec la participation de 3 autres sociétés savantes (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology EFORT, Spine Society of Europe SSE et European Society of Anesthesiology ESA) a permis la rédaction d'un consensus structuré sur la prise en charge des anémies préopératoires [8]. Ce consensus énonce qu'il faut évaluer en chirurgie programmée le taux d'hémoglobine préopératoire environ 3 semaines avant l'intervention. (Grade 1A). Les objectifs à se fixer pour définir une anémie peuvent être ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (Femme ≥ 12 g.dl⁻¹, Homme ≥ 13 g.dl⁻¹) (Grade 2c). En cas d'anémie préopératoire une recherche étiologique (déficit nutritionnel, insuffisance rénale chronique et/ou maladie inflammatoire) est nécessaire par des tests biologiques (Grade 1c).

Les carences si elles existent doivent être traitées (Grade 1c) en leur associant éventuellement une stimulation de l'érythropoïèse (Grade 2a).

1.2. LA TRANSFUSION AUTOLOGUE PROGRAMMÉE (TAP) OU TRANSFUSION AUTOLOGUE DIFFÉRÉE (TAD)

La TAP consiste à prélever du sang du malade dans les semaines précédant l'intervention afin de mettre en réserve des concentrés de globules rouges (CGR) pour la période péri-opératoire. Les modalités de prélèvements, de conservation et de distribution des produits de la TAP sont encadrées par un texte réglementaire [8]. Cette technique présente cependant plusieurs contraintes qui en limitent aujourd'hui la mise en œuvre [11–14]. En effet, la TAP ne s'affranchit pas des risques de la transfusion homologue et induit ses propres risques en particulier bactérien, les incidents lors des prélèvements sont fréquents (nausées, bradycardie, hypotension), erreur d'attribution. La TAP prévient surtout le risque de contamination virale (VIH, VHC, Creutzfeld-Jacob) qui aujourd'hui est très faible avec la transfusion homologue, mais multiplie par trois les risques d'erreurs ABO ou le risque infectieux. Dans l'état actuel des connaissances, l'incidence réduite des risques avérés de la transfusion homologue fait que les études disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour affirmer que la TAP comporte globalement moins de risques pour le malade [9]. Un patient dans un programme de TAP sera certes, moins transfusé en concentré homologue, mais au total sera plus fréquemment exposé à la transfusion (allogénique et autologue) [8].

1.3. L'ÉRYTHROPOÏÉTINE HUMAINE RECOMBINANTE (RHUEPO)

Pour envisager cette technique, il faut disposer d'un délai minimal de trois semaines avant l'intervention. Son administration entraîne une augmentation dose dépendante de la masse érythrocytaire. Elle doit être administrée par voie parentérale. La rHuEPO a d'abord été utilisée pour augmenter l'efficacité de la TAP, puis en administration péri-opératoire en chirurgie orthopédique. D'autres indications sont en cours de développement, notamment l'anémie avant chirurgie chez des malades ayant un cancer et l'anémie en réanimation. Toutefois, l'impact de la rHuEPO sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue n'a été démontré que chez les patients modérément anémiques (hématocrite compris entre 30 et 39 %) avant chirurgie orthopédique [15-16]. C'est d'ailleurs son indication reconnue par l'Agence européenne du médicament aujourd'hui en péri-opératoire. Il est recommandé une posologie de 600 unités par kg par semaine par voie sous-cutanée en commençant 21 jours avant l'intervention, soit quatre injections au total. Un traitement martial per os doit être associé. Le traitement doit être interrompu si la [Hb] excède 15 g.dl⁻¹. Une étude a montré que deux injections seulement étaient nécessaires chez 63 % des patients [17]. Il est logique d'admettre que le nombre d'injections nécessaires pour atteindre le même seuil d'Hb la veille de l'intervention est totalement corrélé à l'Hb basale. Essentiellement liées à une augmentation rapide et importante de l'hématocrite, les complications à redouter sont surtout des thromboses artérielles (AVC : accident vasculaire cérébral, IDM : infarctus du myocarde inférieur) aucune étude actuelle, et même la méta-analyse de DeAndrade et al [18] n'a retrouvé une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) (d'ailleurs, un antécédent de TVP ou d'embolie pulmonaire ne sont pas une contre-indication à l'EPO). En fait, le principal inconvénient de la rHuEPO est son coût élevé, qui invite à restreindre son usage aux situations où ses avantages sont bien établis.

En pratique la prescription d'EPO devrait se faire selon l'Hb basale en consultation d'anesthésie [19].

Pour obtenir une Hb entre 14 et 15 g.dl⁻¹ maximum à J-1, il suffit de s'adapter à l'Hb du patient en consultation d'anesthésie, soit :

- 4 injections d'EPO si Hb = 10 g.dl⁻¹
- 3 injections si Hb = 11 g.dl⁻¹
- 2 injections si Hb = 12 g.dl⁻¹
- 1 seule injection si Hb = 13 g.dl⁻¹

1.4. LE FER

En cas d'inefficacité de la rHuEPO il faut rechercher une cause de mauvaise d'absorption du fer (maladies inflammatoires).

En effet, même en cas de ferritinémie normale, la prescription de fer est indispensable car la ferritine est une réserve de fer qui libère trop lentement le fer dans la circulation, cependant, si hémosiderose : contre-indication au fer.

En postopératoire, ne pas hésiter après un traitement par EPO à prescrire du Venofer® pendant 48 h (200 mg.100 ml⁻¹ de sérum physiologique par 30 min à j0 et j2) car associé aux réticulocytes très élevés après EPO, la fabrication des globules rouges devrait être accélérée, d'autant plus que le syndrome inflammatoire postopératoire ne permet pas la réabsorption orale du fer. Chez les personnes âgées, l'alimentation est souvent pauvre en fer et la récupération d'une anémie est souvent difficile en postopératoire. L'administration intraveineuse de fer associée à une anémie permet d'aider les réticulocytes à produire des globules rouges. Un nouveau Fer IV, autorisé en perfusion à domicile, permettra de supplanter le fer per os avec l'EPO en cas de mauvaise tolérance (20 %) ou absorption du Fer per os, facilitant ainsi la correction de l'anémie et l'efficacité de l'EPO.

2. LA RÉDUCTION DES PERTES ÉRYTHROCYTAIRES PEROPÉRA-TOIRE

2.1. L'HÉMODILUTION ISOVOLÉMIQUE INTENTIONNELLE PRÉOPÉRA-TOIRE

Cette technique n'a pas démontré son efficacité et n'est d'ailleurs plus remboursée car on n'a pu démontrer son efficacité de façon incontestable. Une méta-analyse des travaux cliniques publiés de 1966 à 1996 sur l'efficacité de l'hémodilution normovolémique intentionnelle (HNI) a conclu qu'il était impossible actuellement d'affirmer que la méthode est plus efficace que le simple abaissement du seuil transfusionnel pour diminuer le risque d'exposition au sang homologué [20].

2.2. LA RÉDUCTION PHARMACOLOGIQUE DU SAIGNEMENT AVEC DES AGENTS INTERFÉRANT DANS LES PROCESSUS D'HÉMOSTASE, DE COAGULATION ET/OU DE FIBRINOLYSE

2.2.1. L'APROTININE N'EST PLUS COMMERCIALISÉE ACTUELLEMENT EN FRANCE

En orthopédie, c'est essentiellement dans la chirurgie très hémorragique que l'aprotinine offre de l'intérêt. Ainsi, en chirurgie majeure septique et tumorale (où la transfusion autologue est impraticable), une étude randomisée montre que l'aprotinine permet une réduction importante des besoins érythrocytaires

péri-opératoires (58 %) [21]. Une diminution de la demande érythrocytaire et de la proportion de patients transfusés a aussi été notée en chirurgie du rachis.

Les conséquences de l'utilisation d'aprotinine sur la prévalence des thromboses vasculaires sont un thème débattu en chirurgie de revascularisation myocardique. Dans les pontages aortocoronaires, une étude randomisée multicentrique conclut à une augmentation de la probabilité d'occlusion chez les sujets ayant des cofacteurs de risque (absence d'aspirine, mauvais lit d'aval) [22]. Une étude récente [23] trouve une proportion d'infarctus myocardiques, d'AVC et d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse significativement plus importante sous aprotinine que sous acide tranexamique. C'est pourquoi le laboratoire a supprimé l'aprotinine du marché.

2.2.2. ANTIFIBRINOLYTIQUES ANALOGUES DE LA LYSINE

Ce groupe est constitué de deux molécules synthétiques, l'acide epsilon-aminocaproïque (AEAC) et l'acide tranexamique (ATx). En occupant les sites de liaison à la lysine du plasminogène, ces agents inhibent la formation d'un complexe ternaire plasminogène-fibrine-tPA et la fibrinolyse. La demi-vie d'élimination plasmatique est courte et une administration continue ou itérative est parfois recommandée. Ils n'ont pas d'autre action directe évidente sur la coagulation. L'acide aminocaproïque demeure très utilisé en Amérique du Nord, mais n'est pas commercialisé en France (une méta-analyse a montré son absence d'efficacité en chirurgie orthopédique [24]). Plus récent, six à dix fois plus puissant, l'acide tranexamique d'un coût particulièrement bas, est actuellement le seul à être utilisé en France. Deux méta-analyses différentes [25, 26] concluent à la diminution significative de la transfusion après chirurgie orthopédique majeure (de 35 % après prothèse de genou (PTG) et 28 % après prothèse de hanche (PTH)) sans augmentation des effets secondaires thrombotiques. Physiologiquement, son action peut s'expliquer par le fait qu'il existe une fibrinolyse liée à l'hypoxie vasculaire [26, 27] probablement réactionnelle à la plicature des vaisseaux ou au garrot dans les 12 premières heures postopératoires. Cependant, la dose et la durée nécessaires d'acide tranexamique ne sont pas définies. En effet, selon les études en chirurgie orthopédique la dose varie de 10 à 100 mg.kg⁻¹, le nombre de réinjections varie. Si on se réfère à la notice officielle du produit, il est noté « pas de surdosage noté » et demi-vie très courte de 3 heures. Cependant, l'élimination est rénale, il faut donc espacer les perfusions en cas d'altération de la fonction rénale. Le danger théorique des analogues de la lysine est dans leur potentiel prothrombotique. Plusieurs cas de thromboses artérielles ou veineuses, topographiquement très variées, posent la question de leur caractère fortuit. Comme l'aprotinine, ces agents favoriseraient la formation de thrombi sur les cathéters artériels pulmonaires. C'est pourquoi, comme la rh-EPO, il vaudrait mieux l'éviter en cas de risque thrombotique artériel élevé (AVC récent, IDM récent, artérite sévère...). Cependant, on remarque que les études en orthopédie ont toujours un effectif trop faible pour trouver plus d'effets thrombotiques et même les méta-analyses ne retrouvent pas plus de thromboses. Cependant l'étude CRASH [28] en traumatologie, faite sur un énorme effectif de patients a montré que l'ATx a diminué la mortalité, mais aussi les accidents thrombotiques : AVC et IDM.

3. L'UTILISATION DU SANG ÉPANCHÉ

3.1. LA RÉCUPÉRATION PEROPÉRATOIRE (RPO) AVEC LAVAGE

La récupération du sang épanché au niveau du site opératoire est susceptible de fournir de grandes quantités de sang autologue. Cependant, le sang autologue réclame le même niveau d'exigence que le sang homologue et le principe de précaution doit être invoqué. Ce système n'est justifié que lors d'un saignement peropératoire supérieur à 15 % de la volémie, donc utilisé dans les reprises de prothèses essentiellement.

Seuls les systèmes d'autotransfusion informatisés avec lavage et concentration, dérivés des séparateurs de cellules, sont recommandés actuellement. Les fonctions de centrifugation, lavage et transfert sont effectuées de façon séquentielle ou simultanée selon les dispositifs. L'anticoagulant peut être de l'héparine ou du citrate. Le produit sanguin obtenu après lavage-concentration est quasi exclusivement constitué d'hématies en solution salée avec un hémato-crite de 50 à 60 %. La qualité des hématies obtenues après anticoagulation par héparine est voisine de celle des hématies du sang circulant. Rapportée à l'hématocrite, la concentration d'hémoglobine libre dans la poche de transfusion est en moyenne neuf fois moins élevée qu'avec les systèmes sans lavage. Il n'y a pas de plaquettes fonctionnelles. L'élimination des petites molécules (héparine, citrate) est bonne, de même que celle des facteurs de coagulation activés, des produits de dégradation de la fibrine et des débris cellulaires. Lorsque le saignement est abondant, il peut être nécessaire d'avoir recours à une dépression d'aspiration importante mais toujours égale ou inférieure à 300 mmHg. En cas d'hémolyse importante, il est nécessaire de prolonger les opérations de concentration-lavage. Certains appareils récents comportent des capteurs destinés à mesurer la concentration d'hémoglobine libre dans le produit de lavage. L'impact indépendant de la RPO sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue est difficile à évaluer, même dans des interventions où elle est d'utilisation courante. Le simple fait que du sang soit récupéré ne garantit pas une réduction de la transfusion homologue. L'efficacité croît avec l'abondance des pertes sanguines et varie selon le type de chirurgie. Plusieurs indications potentielles font l'objet de controverses : l'utilisation en chirurgie cancérologique soulève la question du risque de dissémination, par le sang collecté et retransfusé, de cellules cancéreuses. Les études in vitro montrent qu'il existe des cellules cancéreuses dans le sang récupéré au niveau du champ opératoire ainsi que dans le sang centrifugé et lavé [29]. Finalement, il semblerait que l'utilisation d'une RPO est licite en chirurgie carcinologique en cas d'hémorragie importante uniquement. En chirurgie septique ou contaminée : bien que les données soient insuffisantes, l'usage de cette technique est considéré comme une contre-indication. Enfin, ces techniques de récupération de sang ne sont pas exemptes de complications : dilution progressive des plaquettes et des facteurs de coagulation en cas de réinjection de quantités importantes de sang récupéré [30], risque théorique d'embolie graisseuse en orthopédie où le sang récupéré contient des quantités non négligeables de lobules graisseux et l'erreur humaine bien sûr.

3.2. LA RÉCUPÉRATION POSTOPÉRAIRE SANS LAVAGE

Les hématies récupérées dans les drainages postopératoires sont viables et ont des capacités oxyphoriques conservées. Le sang recueilli par les drains est incoagulable, donc ne requiert aucune anticoagulation, et peut être lavé ou réinjecté après simple filtration. Sa qualité est différente de celle du sang recueilli en peropératoire, et le lavage n'est pas jugé indispensable tant que les quantités recueillies sont faibles. Le sang récupéré est riche en produits de dégradation de la fibrine pouvant interférer avec l'agrégation plaquettaire du receveur. Initialement utilisée en chirurgie cardiaque, cette technique a été adaptée à la chirurgie orthopédique où une grande partie des pertes sanguines a lieu après l'intervention d'une PTG sous garrot. De nombreux dispositifs à usage unique ont été développés, qui diffèrent surtout par les modalités d'aspiration.

Dans certains centres, on peut récupérer ainsi l'équivalent d'un CGR. Cependant l'usage de l'acide tranexamique a beaucoup réduit ses indications. Toutefois, les patients qui ont reçu ce sang ne saignent pas plus que les patients témoins. Les leucocytes issus de la plaie opératoire sont activés et libèrent des médiateurs de l'inflammation vraisemblablement responsables de réactions de type « frisson-hyperthermie » [31]. Leur incidence est de 22 % avec le sang recueilli pendant plus de six heures, contre 2 % quand le sang est recueilli et réinjecté dans les six premières heures. Les cultures bactériennes du produit recueilli après arthroplastie sont exceptionnellement positives et les fièvres observées ne sont pas en rapport avec une contamination bactérienne. Il va de soi que cette technique est contre-indiquée en cas d'infection locale ou générale. Cette technique apparaît sûre pour des volumes n'excédant pas 1000 ml. La retransfusion de volumes supérieurs nécessite un lavage. La période de recueil doit être limitée aux six premières heures postopératoires. De plus, toute manipulation de ce sang total récupéré et conservé six heures à température ambiante doit se faire en salle de surveillance post-interventionnelle avec une grande rigueur d'asepsie.

Quel que soit le type de récupération per et postopératoire, avec et sans lavage, il existe des règles strictes de surveillance périodique du sang récupéré [32] (bactéries, hémoglobine libre, hématocrite, protéines) et des vérifications des systèmes alourdissant beaucoup leur emploi.

4. SE FIXER DES SEUILS TRANSFUSIONNELS ADAPTÉS AU TERRAIN À LA CINÉTIQUE DE SAIGNEMENT ET AUX CONTINGENCES MATÉRIELLES DE L'ÉTABLISSEMENT OÙ L'ON EXERCE

La notion de seuil transfusionnel doit rester dynamique. Certes nous gardons à l'esprit les recommandations 2003 de l'AFFSSAPS (Tableau II).

Mais il faut rappeler que la notion de seuil est discutable car le mieux est probablement d'adapter la transfusion à la capacité d'extraction périphérique de l'oxygène dont l'évaluation clinique reste à ce jour difficile (SVcO₂ ou bien spectrophotométrie en proche infrarouge). Une méta-analyse de Hébert et al. dans Crit Care en 2004, regroupant 18 études, montre que la transfusion ne s'accompagne pas obligatoirement d'une amélioration de l'oxygénation tissulaire et donc est parfois inutile [33].

La mesure de l'oxygénation tissulaire est encore du domaine de l'expérimental et les praticiens doivent se baser pour le moment sur la tolérance clinique

à l'anémie pour décider ou non du recours à une transfusion ou une méthode d'épargne. Cette attitude devant intégrer également la cinétique de saignement prévisible (en se basant sur des études observationnelles « locales ») et le délai de mise en œuvre du traitement et son délai d'efficacité.

Tableau II

Recommandations des seuils transfusionnels selon l'AFFSSAPS (Juillet 2003)

Seuils transfusionnels	Type de patients
7 g.dl ⁻¹	Personnes sans antécédents particuliers
8 g.dl ⁻¹	Patients âgés, période postopératoire de chirurgie cardiaque et/ou vasculaire, prise en charge initiale du sepsis sévère
9 g.dl ⁻¹	Patients porteurs d'une cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque stables
10 g.dl ⁻¹	Personnes ne tolérant pas cliniquement les taux inférieurs ou personnes atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée

CONCLUSION

La décision d'utiliser une méthode de réduction des besoins transfusionnels homologues en chirurgie, et le choix d'une ou de plusieurs méthodes associées, font intervenir plusieurs considérations :

- La première est le délai de l'intervention qui, s'il est court, exclut d'emblée l'augmentation de la masse érythrocytaire préopératoire par la rHuEPO.
- La deuxième est l'estimation des besoins transfusionnels, qui prennent en compte les pertes prévisibles de l'intervention et les pertes sanguines tolérables sans transfusion par le malade, fonction de sa corpulence et d'un hémocrite seuil. S'il est raisonnablement possible d'anticiper des pertes inférieures aux pertes tolérables, aucune méthode d'épargne sanguine n'est nécessaire. Cette deuxième étape nécessite évidemment un travail épidémiologique local soigneux préalable relevant les pertes sanguines calculées (seule technique validée et proche de la réalité que les pertes mesurées) afin d'identifier leur profil, leurs facteurs de risque.
- La troisième est l'efficacité que l'on peut attendre de la technique pour l'intervention chirurgicale envisagée. Certaines interventions, au saignement très stéréotypé, se prêtent bien à une planification précise des besoins transfusionnels. D'autres, avec un saignement aléatoire et parfois abondant, peuvent voir la récupération peropératoire et la réduction pharmacologique du saignement offrir une épargne appréciable de sang homologue.

La stratégie actuelle tend vers l'association de techniques permettant d'éviter toute transfusion (EPO + acide tranéxamique +/- récupération péri-opératoire). Mais il ne faut surtout pas oublier que le risque mortel lié à l'absence ou au retard de transfusion est beaucoup plus important que le risque transfusionnel actuellement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105(6):1087-97
- [2] Spahn DR. Anemia and patient blood management in knee and hip surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113(2):482-95
- [3] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:2-10
- [4] Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;43:459-69
- [5] Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):574-81
- [6] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2263-8
- [7] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23
- [8] Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, Fergusson DA, Gombotz H, Habler O, Monk TG, Ozier Y, Slappendel R, Szpalski M. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines, *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):13-22
- [9] Karski JM, Mathieu M, Cheng D, Carroll J, Scott GJ. Etiology of preoperative anemia in patients undergoing scheduled cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1999 Oct;46(10):979-82
- [10] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):409-17
- [11] Daurat G, Duedari N, Schved JF. The decrease of preoperative autologous transfusion in France has not been linked to an increase of homologous red cell concentrates. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 Feb;27(2):141-7
- [12] Eledjam JJ, Schved JF, Bonnafoux J. Physiology of hemostasis. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985;4(3):35A-42A
- [13] Schved JF. Do we need autologous blood donation? *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 May;23(5):468-73
- [14] Schved JF, Gris JC, Gilly D, Joubert P, Eledjam JJ, d'Athis F. Fibrinolytic activity in traumatic hemothorax fluids. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10(2):104-7
- [15] Price T, Goodnough L, Vogler W, Sacher R, Hellman R, Johnston M, et al. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low hematocrit: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. *Am J Med* 1996;101:22S-7S
- [16] De Andrade J, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young D. 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
- [17] Rosencher N, Poisson D, Albi A, Apercé M, Barré J, Samama CM. Two injections of erythropoietin (EPO) correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Can J Anaesth* 2005;52(2): 160-5
- [18] De Andrade J, Frei D, Guilfoyle M. Integrated analysis of thrombotic/vascular event occurrence in epoetin alfa. Treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999;22(1/ Supplement): 111-8
- [19] Rosencher N, Bellamy L, Chabbouh T, Arnaout L, Ozier Y. Blood conservation approaches in orthopedic surgery, *Transfus Clin Biol*. 2008 Nov;15(5):294-302
- [20] 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
- [21] Samama CM, Langeron O, Rosencher N, Capdevila X, Rouche P, Pegoix M, et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth Analg* 2002; 95(2):287-93

- [22] Alderman MH. JNC V revisited: standard of care or individualized treatment for hypertension? *Am Heart J* 1998;135(2 Pt 2):S8-15
- [23] Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006 Jan 26;354(4):353-65
- [24] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in ortho-pedic surgery? *Anesthesiology* 2006 Nov;105(5):1034-46
- [25] Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005 Aug;45(8):1302-7
- [26] Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, et al. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995 Nov 15;80(4):299-306
- [27] Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury* 2001;32(10):765-70
- [28] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yuthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):23-32
- [29] Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995;130:387-93
- [30] Bull BS, Bull MH. The salvaged blood syndrome: a sequel to mechano-chemical activation of platelets and leucocytes? *Blood Cells* 1990;16:5-23
- [31] 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
- [32] Haute autorité de santé. Récupération de sang péri-opératoire (RSPO) : suivie de son administration par voie veineuse. www.has-santefr. 2006;Juillet
- [33] Hébert PC, McDonald BJ, Tinmouth A., Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2004 Apr;20(2):225-35