



Recommandations Formalisées d'Experts

Gestion et prévention de l'anémie (hors hémorragie aigüe) chez le patient adulte de soins critiques

**MANAGEMENT AND PREVENTION OF ANEMIA (EXCLUDING ACUTE HEMORRAGE) IN
INTENSIVE CARE UNIT ADULT PATIENTS**

2019

RFE commune SFAR – SRLF

en association avec les sociétés : SFTS et SFVTT

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)

Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)

Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS)

Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle (SFVTT)

Validé par le CA de la SFAR le 20/06/2019 et le CA de la SRLF le 26/06/2019

Auteurs : Sigismond Lasocki, Frédéric Pène, Hafid Ait Oufella, Cécile Aubron, Sylvain Ausset, Pierre Buffet, Olivier Huet, Yoann Launey, Matthieu Legrand, Thomas Lescot, Armand Mekontso Dessap, Michael Piagnerelli, Hervé Quintard, Lionel Velly, Antoine Kimmoun, Gérald Chanques.

Organisateurs

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)

Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)

Coordonnateur d'experts SFAR

Sigismond Lasocki* (Angers)

Coordonnateur d'experts SRLF

Frédéric Pène (Paris)

Comité des Référentiels Cliniques de la SFAR

Gérald Chanques (Montpellier), Lionel Velly (Marseille)

Comité des Référentiels et Evaluation de la SRLF

Antoine Kimmoun (Nancy)

Groupe d'experts SFAR

Sylvain Ausset (Paris), Olivier Huet (Brest), Yoann Launey (Rennes), Matthieu Legrand (Paris), Thomas Lescot (Paris), Hervé Quintard (Nice), Lionel Velly (Marseille)

Groupe d'experts SRLF

Hafid Ait Oufella (Paris), Cécile Aubron (Brest), Armand Mekontso Dessap (Créteil), Michael Piagnerelli (Charleroi)

Groupe d'experts SFTS

Pierre Buffet (Paris), Sigismond Lasocki (Angers)

Groupe d'experts SFVTT

Cécile Aubron (Brest)

***Auteur pour correspondance :**

Sigismond Lasocki, Département d'Anesthésie Réanimation, Pôle ASUR, CHU Angers, UMR INSERM 1084 - CNRS 6214, LUNAM Université d'Angers, 49000 Angers, France. sigismond@lasocki.com

Groupe de Lecture :

Comité des Référentiels clinique de la SFAR : Lionel Velly (Président), Marc Garnier (Secrétaire), Julien Amour, Alice Blet, Gérald Chanques, Hélène Charbonneau, Vincent Compere, Philippe Cuvillon, Etienne Gayat, Catherine Huraux, Hervé Quintard, Emmanuel Weiss

Conseil d'Administration de la SFAR : Xavier Capdevila, Hervé Bouaziz, Laurent Delaunay, Pierre Albaladejo, Jean-Michel Constantin, Marie-Laure Cittanova Pansard, Marc Léone, Bassam Al Nasser; Hélène Beloeil; Valérie Billard; Francis Bonnet; Marie-Paule Chariot; Isabelle Constant; Alain Delbos; Claude Ecoffey; Jean-Pierre Estebe; Marc Gentili; Olivier Langeron; Pierre Lanot; Luc Mercadal; Frédéric Mercier; Karine Nouette-Gaulain; Eric Viel; Paul Zetlaoui

Comité des Référentiels et Evaluation de la SRLF : Henri Faure (Secrétaire), Naïke Bigé, Laetitia Bodet-Contentin, Rémi Bruyere, Charles Cerf, Julien Duvivier, Sandrine Jean, Antoine Kimmoun, Erwan L'Her, Eric Mariotte, Virginie Maxime, Chirine Mossadegh, Claire Pichereau, Elie Zogheib.

Conseil d'Administration de la SRLF : Alain Mercat (Président), Eric Maury, Fekri Abroug, Alexandre Demoule, Khaldoun Kuteifan, Olfa Hamzaoui, Nadia Aissaoui, Pierre-Marie Bertrand, Etienne Javouhey – Représentant du GFRUP, Philippe Guiot, Christophe Guitton, Sylvie L'Hotellier, Nicolas Terzi, Guillaume Thiery.

Liens d'intérêts des experts SFAR au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFAR.

- Sylvain Ausset. Support pour la recherche avec Haemonetics™, support pour congrès avec Terumo™.
- Gérald Chanques. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Aspen Medical France™, Orion Pharma™ ; conseil pour le compte de Orion Pharma™
- Olivier Huet. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Sigismond Lasocki. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Pfizer™, Vifor Pharma™, Masimo™ ; conseil pour Pfizer™, Vifor Pharma™ ; support pour la recherche avec Vifor Pharma™
- Yoann Launey. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Matthieu Legrand. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France, Fresenius™ ; conseil pour Novartis™ ; support pour la recherche avec Sphigotec™ ;
- Thomas Lescot. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™, BBraun™, Fresenius™.
- Hervé Quintard. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Lionel Velly. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.

Liens d'intérêts des experts SRLF au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SRLF.

- Hafid Ait Oufella. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Cécile Aubron. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Antoine Kimmoun. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Aspen Medical France™, Gilead™, Baxter™, MSD™.
- Armand Mekontso Dessap. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Frédéric Pène. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Michael Piagnerelli. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.

Liens d'intérêts des experts des sociétés associées au cours des cinq années précédant la date de validation par les CA

- Pierre Buffet. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.

Résumé

Objectif. L'anémie est extrêmement fréquente chez les patients de soins critiques, à l'admission (concernant près de 2/3 des patients) mais également au cours et au décours du séjour du fait de spoliations sanguines répétées, de l'effet de l'inflammation sur l'érythropoïèse et la durée de vie des globules rouges et d'une hémodilution. Cette anémie est associée à la gravité des patients et à la durée de séjour.

Conception. Un comité de 16 experts de quatre sociétés savantes, la SFAR, la SRLF, la SFTS et la SFVTT a été constitué. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, celui-ci n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical). Le comité de consensus devait respecter et suivre la méthode Grade® (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations.

Méthodes. Le comité a étudié 3 champs : 1) la prévention de l'anémie, 2) les stratégies transfusionnelles et 3) le traitement de l'anémie hors transfusion. Chaque question a été formulée selon un format Pico (*Patients Intervention Comparison Outcome*) puis les profils de preuve ont été produits. L'analyse de la littérature et les recommandations ont été formulées selon la méthodologie GRADE®.

Résultats. Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 10 recommandations concernant la prévention et la prise en charge de l'anémie chez les patients adultes de soins critiques. L'hémorragie aiguë et les anémies chroniques étaient exclues du champ de ces recommandations. Parmi les recommandations formalisées, 3 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 4 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 2 recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après deux tours de cotation et un amendement, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

Conclusion. Les experts ont recommandé de mettre en place des stratégies de réduction des prélèvements sanguins, d'utiliser des seuils transfusionnels restrictifs (une figure expose les cibles d'hémoglobine à atteindre en fonction des contextes) d'adopter une politique de transfusion unitaire, de ne pas choisir les culots globulaire selon leur durée de conservation, de traiter par érythropoïétine les patients anémiques, notamment après traumatisme, en l'absence de contre-indications et de ne pas donner de fer (en dehors d'un traitement par érythropoïétine).

Mots Clefs : Recommandation, Anémie ; Transfusion sanguine ; Erythropoïétine ; Fer

Abstract

Objective. Anemia is very common in critically ill patients, at admission (concerning about two thirds of the patients) but also during and after the stay, because of important blood spoliations, inflammation which impairs erythropoiesis, reduced red cells half-life, and hemodilution. Anemia is associated with severity of patients, and to length of stay.

Methods. The experts of four teaching societies, the SFAR, the SRLF, the SFTS and the SFVTT focused on 3 fields: 1) anemia prevention, 2) transfusion strategies and 3) non-transfusion anemia treatment. Population, intervention, comparison, and outcomes (PICO) questions were reviewed and updated as needed, and evidence profiles were generated. The analysis of the literature and the recommendations were then conducted according to the GRADE® methodology.

Results. The SFAR-SRLF Guideline panel provided ten statements concerning the management of anemia in adult critically ill patients. Acute hemorrhage and chronic anemia were excluded from the fields of these recommendations. After two rounds of discussion and various amendments, a strong agreement was reached for 100% of recommendations. Of these recommendations, 3 have a high level of evidence (Grade 1 +/-), 4 have a low level of evidence (Grade 2 +/-). No GRADE recommendation could be provided for 2 questions.

Conclusions. Substantial agreement exists among experts regarding several strong recommendations for the best care management of patients. The experts recommended implementing strategies for reduction of blood samples, restrictive red blood cell transfusion and single unit transfusion policy, choosing packed red blood cells regardless of storage time, treating anemic patients with erythropoietin, especially after trauma, in the absence of contraindications and not giving iron (apart from treatment with erythropoietin).

Key Words: Guidelines; Anemia; Blood transfusion; Erythropoietin; Iron

Introduction

L'anémie est extrêmement fréquente chez les patients de soins critiques, concernant environ deux tiers des patients dès l'admission, avec un taux d'hémoglobine (Hb) moyen à l'admission à 11,0 g/dL [1, 2]. Au cours du séjour en soins critiques, les spoliations sanguines répétées (prélèvements sanguins, gestes invasifs, chirurgie etc...), la dilution et l'inflammation contribuent à diminuer le taux d'hémoglobine [3, 4]. Il faut également souligner que la sévérité de l'anémie à l'admission est associée à une augmentation de la morbi-mortalité des patients de soins critiques. Enfin, cette anémie peut perdurer à moyen et long terme, avec plus de la moitié des patients anémiques à la sortie de soins critiques qui le sont toujours 6 mois après leur sortie [5]. Compte tenu de la fréquence de l'anémie, une grande proportion des patients de soins critiques est exposée à la transfusion sanguine. Depuis la publication « princeps » d'Hebert *et coll.*, qui introduisit le concept de stratégie transfusionnelle restrictive en soins critiques [6], beaucoup de travaux ont été conduits dans ce domaine et méritent une synthèse spécifique pour les patients de soins critiques. La prise en charge de l'anémie constitue donc un enjeu pour les patients de soins critiques, mais il n'existe aucune recommandation pour sa prévention ou son traitement.

La prise en charge d'une anémie repose sur une conduite diagnostique standardisée (un arbre diagnostique est proposé en annexe). Il est possible de dégager les principaux mécanismes de l'anémie en soins critiques :

- La spoliation sanguine conduisant à une perte de globules rouges et à une carence martiale [7],
- L'hémodilution,
- L'inflammation, responsable à la fois d'une répression de la synthèse de l'érythropoïétine (EPO) endogène, d'une inhibition de la réponse médullaire à l'EPO et d'une carence martiale fonctionnelle par induction de la synthèse de l'hepcidine [4, 8]. L'inflammation est également responsable d'une diminution de la durée de vie des globules rouges, avec notamment une atteinte membranaire [9].

Objectif des recommandations

L'objectif de ces recommandations formalisées d'experts (RFE) est de produire un cadre facilitant la prise de décision face à un patient anémique, mais facilitant également la mise en place de procédures pour prévenir la survenue de l'anémie chez les patients de soins critiques. Le groupe s'est efforcé de produire un nombre minimal de recommandations afin de mettre en exergue les points forts à retenir dans les trois champs prédéfinis (cf. ci-dessous). Dans les situations de doute, le poids de la littérature a été considéré de façon prépondérante par rapport à l'avis des experts. Les règles de base des bonnes pratiques médicales universelles en réanimation étant considérées connues ont été exclues de ces recommandations. Sont également exclues du champ de ces recommandations la prise en charge des anémies chroniques et des hémoglobinopathies, ainsi que l'anémie aiguë hémorragique qui fait par ailleurs déjà l'objet de recommandations communes SFAR / SRLF / SFMU [10]. Le public visé est large puisque correspondant à tous les professionnels exerçant en soins critiques.

Définition

L'anémie est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme une concentration d'Hb <13,0 g/dL chez l'homme et <12,0 g/dL chez la femme.

Méthode

Organisation générale

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis sous l'égide de la SFAR et de la SRLF. Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts avant de débiter le travail d'analyse (disponibles en annexe). L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, et de l'analyse de coût. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il est recommandé de... (GRADE 1+), il n'est pas recommandé de... (GRADE 1-)). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il est probablement recommandé de... (GRADE 2+), il n'est probablement pas recommandé de... (GRADE 2-)). Lorsque la littérature était inexistante ou inconsistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert (les experts suggèrent...). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance, de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Champs des recommandations

Trois champs ont été définis : prévention de l'anémie, stratégies transfusionnelles et traitement de l'anémie hors transfusion. Comme indiqué ci-dessus, les anémies chroniques, les hémoglobinopathies et les anémies aiguës hémorragiques ont été exclues de même que les spécificités pédiatriques. Une recherche bibliographique extensive sur les 25 dernières années a été réalisée à partir des bases de données PubMed™ et Cochrane™. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées en langue anglaise ou française. Il a été décidé en amont de l'analyse de limiter le nombre d'avis d'experts et de ne pas produire de recommandations non étayées par la littérature. L'analyse a été centrée sur les données récentes selon un ordre d'appréciation allant des méta-analyses et essais randomisés aux études observationnelles. La taille

des effectifs et la pertinence de la recherche ont été considérées pour chaque étude. Les critères de jugement considérés comme significatifs étaient la mortalité, la durée de séjour en soins critiques, la nécessité ou la durée d'assistances d'organes et le recours à la transfusion. L'augmentation du taux d'Hb n'a pas été considérée comme un objectif en soi.

Ces RFE se substituent aux recommandations précédentes émanant de la SFAR et de la SRLF, sur un même champ d'application. La SFAR et la SRLF incitent tous les médecins exerçant en soins critiques à se conformer à ces RFE pour assurer une qualité optimale des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE avec deux tours de cotation ont abouti à 10 recommandations avec accord fort et un tableau de synthèse sur les taux d'Hb cibles en cas de transfusion. Parmi les 10 recommandations formalisées, trois ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-), quatre un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-) et trois sont des avis d'experts. Le tableau de synthèse des taux d'Hb cibles, donné à titre indicatif, repose également sur des avis d'experts. Pour deux questions PICO il n'a pas été possible de faire de recommandations : 1. concernant le seuil transfusionnel chez les patients de soins critiques porteurs de pathologies cardiovasculaires chroniques (cf. argumentaire de la recommandation R2.1) ; 2. concernant l'administration de la vitamine B12 et/ou d'acide folique au patient de soins critiques (voir recommandation R3.4).

Champ 1. Chez les patients de soins critiques, quels moyens non pharmacologiques permettent de réduire la transfusion de concentrés érythrocytaires et/ou la morbi-mortalité liée à l'anémie ou à la transfusion ?

Expert : Olivier Huet

R1.1 – Les experts suggèrent d'appliquer une stratégie de réduction des prélèvements sanguins (en volume et en nombre) pour diminuer l'incidence de l'anémie et la transfusion en soins critiques.

Avis d'experts

Argumentaire : Les prélèvements sanguins à visée diagnostique, sont extrêmement fréquents chez les patients de soins critiques, avec un volume quotidien moyen autour de 40-80 ml. Ces pertes sanguines iatrogènes participent à la survenue de l'anémie en soins critiques [14]. Par ailleurs, il est également fréquent que les tubulures de prélèvements soient purgées, conduisant à une perte de sang non négligeable. La prévention non pharmacologique de l'anémie en soins critiques consiste en des interventions visant à diminuer ces pertes sanguines.

Les principaux moyens non-pharmacologiques de réduction de l'anémie sont les suivants : les stratégies de réductions des examens complémentaires, comme déjà proposées dans la RFE commune SFAR-SRLF sur la pertinence de la prescription des examens biologiques et de la radiographie de thorax en réanimation (https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/01/2_RFE-EC-en-rea-version-15-12-16.pdf), la réduction des volumes prélevés et les systèmes de restitution du sang après prélèvement sur le cathéter artériel.

En ce qui concerne les stratégies de réduction d'examens complémentaires, il existe une étude randomisée monocentrique présentant des risques de biais élevés [15]. Cette étude rapporte une diminution significative du volume de sang prélevé [8 (espace interquartile 7 - 10) contre 40 (28 - 43) mL/j, $p < 0,001$) sans impact sur le taux d'Hb des patients.

Les études portant sur la réduction des volumes prélevés sont principalement observationnelles [16-19]. Les systèmes de prélèvement semblent diminuer la quantité de sang prélevé mais l'hétérogénéité des études et leurs biais méthodologiques ne permettent pas d'évaluer le volume préservé.

Dans des études prospectives randomisées l'utilisation de systèmes de restitution du sang semblent diminuer le volume de sang prélevé [20, 21] et une seule étude rapporte une diminution significative des besoins transfusionnels [20]. Cependant ces études présentent des biais méthodologiques importants.

Une revue systématique de la littérature récente résume l'état des connaissances concernant l'impact de la réduction des volumes prélevés et des systèmes de restitution du sang après prélèvement sur cathéter artériel sur la morbi-mortalité liée à l'anémie [22]. Elle montre que les stratégies utilisant des tubes pédiatriques permettent une réduction du volume prélevé de 29 à 74% selon les études, et que les systèmes de restitution du volume de sang purgé sur les cathéters artériels permettent une réduction du volume prélevé de 19 à 80%. L'association de ces différentes interventions pourrait avoir un intérêt [15].

Champ 2 : Chez les patients de soins critiques, quelles stratégies transfusionnelles permettent de réduire la transfusion de concentrés érythrocytaires et/ou la morbi-mortalité liée à l'anémie ?

Experts : Cécile Aubron, Sylvain Ausset, Pierre Buffet, Hafid Ait Oufella, Yoann Launey, Hervé Quintard

R2.1 – Il est recommandé de suivre une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil d'Hb à 7,0 g/dL) chez les patients de soins critiques en général, y compris chez les patients septiques, afin de réduire le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires sans augmenter la morbi-mortalité.

Grade 1+, (accord FORT)

Argumentaire : L'étude pionnière TRICC (Transfusion Requirement In Critical Care) d'Hebert *et coll.* incluant 838 patients de soins critiques souffrant d'anémie euvoémique ne retrouvait pas de différence significative de mortalité à 30 jours entre une stratégie transfusionnelle restrictive (transfusion unitaire à un seuil transfusionnel de 7,0 g/dL d'Hb pour une Hb cible comprise entre 7,0 et 9,0 g/dL) et une stratégie transfusionnelle libérale (transfusion unitaire à un seuil transfusionnel de 10,0 g/dL d'Hb pour une Hb cible comprise entre 10,0 et 12,0 g/dL) [6]. Il existait une réduction significative du nombre de concentrés érythrocytaires transfusés en faveur de la stratégie restrictive (2,6 ± 4,1 *versus* 5,6 ± 5,3 concentrés érythrocytaires transfusés, $p < 0,01$).

Une large étude randomisée (TRISS Transfusion Requirement In Septic Shock) comparant un seuil transfusionnel d'Hb de 7,0 à un seuil de 9,0 g/dL, chez des patients en choc septique ne retrouve pas de différence significative de mortalité à 90 jours entre les patients recevant l'une ou l'autre stratégie transfusionnelle (216/502 (43%) *versus* 223/496 (44,9%)) [23]. Les accidents ischémiques étaient similaires dans les deux groupes. Le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires était significativement moins important dans le groupe stratégie transfusionnelle restrictive *versus* libérale (une contre quatre unités en médiane, $p < 0,001$). Une étude ancillaire de l'essai TRISS ne retrouve pas de différence significative de mortalité à un an (53,3% *versus* 54,6%) [24]. Une autre analyse post hoc de l'essai TRISS, prenant compte la nouvelle définition du choc septique, ne montrait pas de différence de mortalité (135/275 (49%) *versus* 151/279 (54%)) [25]. L'étude TRISS appliquait une stratégie transfusionnelle tout au long de l'hospitalisation à des patients pris en charge pour choc septique. D'autres études se sont intéressées spécifiquement à la prise en charge initiale (72 premières heures du choc septique). L'étude pivot de Rivers *et coll.* suggérait un bénéfice de maintenir un taux d'hématocrite à 30% (taux d'Hb ~10,0 g/dL) à la phase initiale de la prise en charge des patients en sepsis sévère dans le cadre du protocole de soins critiques appelé « early-goal directed therapy » [26]. Dans ce travail monocentrique, il faut souligner que les deux tiers des patients du bras interventionnel avaient ainsi reçu des transfusions de concentrés érythrocytaires au cours des six premières heures. Une décennie plus tard, les trois essais de réplification de cette stratégie de soins critiques (PROMISE, PROCESS, ARISE) ont évalué le bénéfice d'un ensemble de mesures appliqués à la phase initiale pour un objectif de ScvO₂ ≥70%, dont la transfusion sanguine pour maintenir un taux d'hématocrite >30% ou un taux d'Hb >10,0 g/dL [27-29]. Il faut souligner que seul le bras contrôle de l'étude PROCESS proposait explicitement un seuil transfusionnel restrictif à 7,5 g/dL d'Hb [29]. Ces trois études ont conclu à l'absence de différence de survie entre les bras interventionnels et contrôles. Cependant, moins de 15% des patients avaient reçu des transfusions sanguines au cours des six premières heures.

Enfin, deux études monocentriques issues de la même équipe brésilienne [30, 31] ont comparé des stratégies transfusionnelles restrictives (seuil transfusionnel d'Hb à 7,0 g/dL) et libérales (seuil transfusionnel d'Hb à 9,0 g/dL) dans la population particulière de patients oncologiques admis en

soins critiques en post-opératoire de chirurgie abdominale majeure ou pour choc septique. Il semblait exister une tendance à une plus faible mortalité dans les groupes « stratégie transfusionnelle libérale ». Ces études présentent des risques de biais et leurs effectifs limités ne suffisent pas à modifier les conclusions des méta-analyses et à remettre en question le principe général de transfusion restrictive.

Il est rappelé ici que la décision de transfuser ou non un patient ne doit pas être uniquement basée sur le taux d'Hb, mais doit prendre en compte la tolérance de l'anémie, en particulier chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Concernant le seuil transfusionnel chez les patients de soins critiques porteurs de pathologies cardio-vasculaires chroniques, les données spécifiques aux patients de soins critiques sont de faibles niveaux de preuves. Cette population de patients a potentiellement un réseau coronarien plus sensible à la limitation des apports en oxygène. Il existe une méta-analyse de 2016 incluant 11 essais randomisés comprenant 3033 patients portant sur l'impact de la stratégie transfusionnelle sur la morbi-mortalité à 30 jours des patients aux antécédents cardiovasculaires [11]. Les stratégies transfusionnelles restrictives (seuils d'Hb généralement entre 7,0 et 8,0 g/dL) n'étaient pas inférieures aux stratégies libérales (seuils d'Hb généralement entre 9,0 et 10,0 g/dL) en termes de mortalité à 30 jours ; mais, un risque plus élevé de syndrome coronarien aigu était observé dans le groupe « transfusion restrictive » (RR 1,78 95% intervalle de confiance (1,18 – 2,70)). Les principales limites de cette méta-analyse sont l'hétérogénéité des populations incluses dans les essais et leurs effectifs parfois faibles, comprenant des patients de soins critiques mais aussi des patients pris en charge pour fracture de hanche et enfin des patients avec coronaropathie préalable mais également des syndromes coronariens aigus. D'autre part, certains essais randomisés avec patients atteints de coronaropathie préalable n'ont pas été inclus dans la méta-analyse. Il est important de souligner que les moyens diagnostiques d'évènements cardiaques varient entre les études (biais de détection). Pour essayer de rendre la population plus homogène, nous avons réalisé une nouvelle méta-analyse ciblée uniquement sur les patients de soins critiques porteurs de pathologies cardio-vasculaires chroniques sous-jacentes (354 patients dans le groupe « stratégie transfusionnelle restrictive » et 376 dans le groupe « stratégie transfusionnelle libérale »). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la mortalité ou la survenue de syndrome coronarien aigu entre les deux stratégies transfusionnelles suggérant qu'un seuil transfusionnel à 7,0 g/dL d'Hb n'est pas délétère.

La proposition de recommandation d'adopter un seuil restrictif (à 7,0 g/dL) chez les patients de soins critiques porteurs de pathologies cardio-vasculaires chroniques n'a pas abouti à un accord fort après vote du groupe d'experts. Cette incertitude persistante justifie certainement de nouvelles études randomisées plus homogènes sur cette typologie de patients.

La **Figure 1** propose des cibles transfusionnelles selon les différentes populations de patients de soins critiques (**Avis d'experts**). **Accord fort**

R2.2 – Il est recommandé de suivre une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil transfusionnel d'Hb entre 7,5 et 8,0 g/dL) chez les patients de soins critiques en post-opératoire de chirurgie cardiaque, afin de réduire le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires sans augmenter la morbi-mortalité.

Grade 1+, (accord FORT)

Argumentaire : Trois larges essais randomisés contrôlés ont évalué les seuils transfusionnels en chirurgie cardiaque programmée [32-34]. Deux méta-analyses récentes [35, 36] d'essais randomisés contrôlés incluant chacune 8 838 et 8 886 patients et une analyse de sous-groupe d'une autre méta-analyse [37] incluant 7 441 patients, retrouvent une absence de différence de mortalité à 30 jours entre les groupes « stratégie transfusionnelle restrictive » (seuils transfusionnels pour une Hb allant de 7,5 à 8,0 g/dL) et « stratégie transfusionnelle libérale » (seuils transfusionnels pour une Hb allant de 9,0 à 10,0 g/dL). De plus, la non-infériorité d'une stratégie transfusionnelle restrictive persiste sur la mortalité à 6 mois [38]. Dans ces méta-analyses, le nombre de concentrés érythrocytaires transfusés par patient était significativement inférieur dans le groupe stratégie transfusionnelle restrictive. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de survenue d'événements indésirables, incluant les infarctus du myocarde, les arythmies, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale aiguë ou la survenue d'infections. Les stratégies transfusionnelles restrictives permettent d'économiser des produits sanguins sans augmenter la morbi-mortalité chez les patients de soins critiques en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

R2.3 – Il n'est probablement pas recommandé de suivre une stratégie transfusionnelle libérale ciblant un objectif d'Hb > 10,0 g/dL afin de diminuer la morbi-mortalité chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu, revascularisé ou non.

Grade 2-, (accord FORT)

Argumentaire : Plusieurs études rétrospectives ont rapporté une association entre la transfusion de concentrés érythrocytaires et un sur-risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires (récidive ischémique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral). Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse récente [39] où la transfusion était associée à une réduction non significative de la mortalité lorsque l'Hb était inférieure à 8,0 g/dL (OR 0,52 (0,25 - 1,06)) mais elle était associée à une augmentation de la mortalité lorsque l'Hb était supérieure à 10,0 g/dL (OR 3,34 (2,25 - 4,97)). Cependant, il s'agissait d'études rétrospectives avec de nombreux facteurs confondants (âge, comorbidités, saignement).

Seules deux études interventionnelles randomisées ont été publiées. Cooper *et coll.* ont comparé une stratégie restrictive (hématocrite 24 - 27%) à une stratégie libérale (hématocrite >30%) [40]. La stratégie libérale était associée à une augmentation du critère composite (mortalité, récurrence ischémique, épisode d'insuffisance cardiaque) 38% *versus* 13%, (p=0,046). Cependant, seuls 45 patients ont été inclus sur une période de 6 ans. Carson *et coll.* ont comparé une stratégie restrictive (Hb >8,0 g/dL) à une stratégie libérale (Hb > 10,0 g/dL) [41]. Au total, 110 patients ont été inclus dans 8 centres. La stratégie libérale était associée à une diminution non significative du critère composite (mortalité, infarctus, nécessité de revascularisation dans les 30 jours) (10,9% *versus* 25,9%, p=0,054) et une diminution significative de la mortalité à 30 jours (1,8% *versus* 13%, p=0,032). Des études prospectives randomisées sont en cours et devraient permettre de préciser les seuils transfusionnels dans ces populations (notamment l'étude REALITY, NCT02648113).

R2.4 – Il n'est probablement pas recommandé de suivre une stratégie transfusionnelle libérale ciblant un objectif d'Hb >10,0 g/dL pour diminuer la morbi-mortalité chez les patients cérébrólésés.

Grade 2-, (accord FORT)

Argumentaire : Une revue de la littérature conduite en 2012 et incluant six études et 537 patients, avec quatre études portant sur des patients souffrant de traumatisme crânien, une sur des patients ayant une hémorragie méningée et une avec une population mixte, a comparé des seuils transfusionnels « bas » (Hb 7,0 - 10,0 g/dL) à des seuils « élevés » (Hb 9,3 – 11,5 g/dL) [42]. Cette revue ne retrouve pas de différence significative de mortalité entre les deux stratégies mais rapporte une diminution de la durée d'hospitalisation dans le groupe stratégie transfusionnelle restrictive. Une étude rétrospective portant sur 215 patients traumatisés crâniens rapporte une augmentation de la mortalité, des complications neurologiques, et un allongement de la durée d'hospitalisation chez les patients transfusés [43]. Les études sont donc très hétérogènes avec une absence d'effet sur la mortalité globale mais apportent des arguments en défaveur de la transfusion chez les patients cérébrólésés (allongement de la durée de séjour, vasospasme, thrombose, critère composite neurologique...) pouvant justifier la préconisation de seuils transfusionnels bas. Une étude prospective randomisée en double plan factoriel évaluant à la fois les seuils transfusionnels et un traitement adjuvant par érythropoïétine, ne retrouve pas de différence significative en termes de morbi-mortalité mais met en évidence une diminution des besoins transfusionnels dans le groupe restrictif [44]. Plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours et devraient aider à préciser la stratégie transfusionnelle dans cette population (étude HEMOTION NCT03260478 ; étude TRAIN NCT02968654).

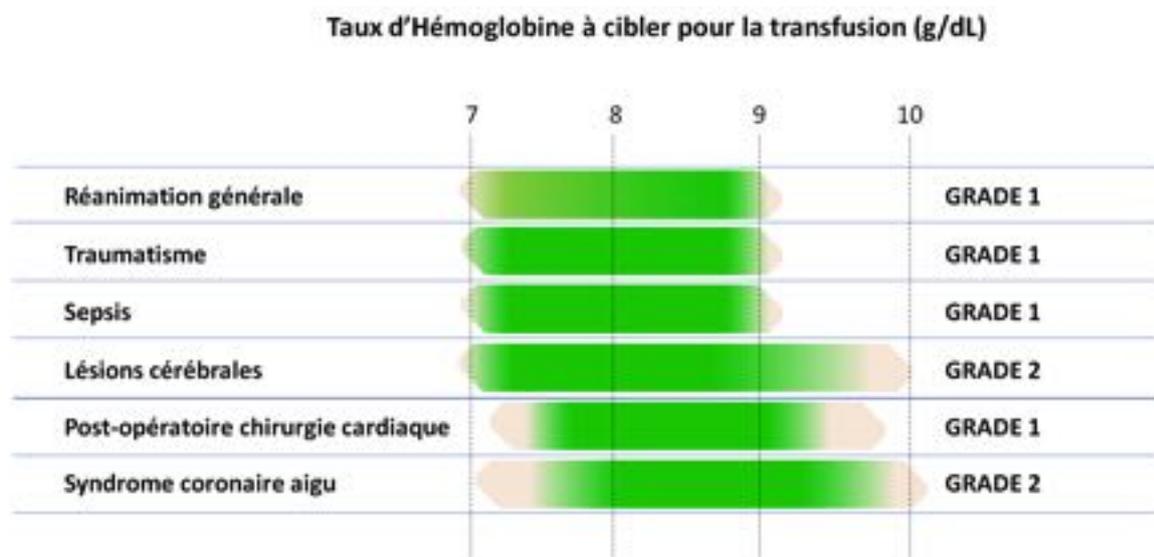


Figure 1 : Taux d'hémoglobine à cibler en cas de transfusion (Avis d'experts). La figure ci-dessous propose des taux d'Hb à cibler en cas de transfusion chez les patients de soins critiques, en fonction des différentes situations cliniques (c'est-à-dire l'hémoglobinémie en-dessous de laquelle (borne basse) il est probablement recommandé de transfuser, une unité à la fois, pour avoir un taux d'Hb ne dépassant pas la borne haute). Le flou sur la figure représente le degré d'incertitude selon les experts, expliquant que la figure a été votée en tant qu'avis d'experts. Le niveau de recommandation GRADE est rappelé en face de chaque graphe en accord avec l'intitulé des recommandations (R2.1 à R2.4). Il est rappelé que ces cibles s'appliquent en dehors d'hémorragie active ou de mauvaise tolérance de l'anémie, notamment cardio-vasculaire.

R2.5 – Il n'est pas recommandé de choisir les concentrés érythrocytaires en fonction de leur durée de stockage pour diminuer la morbi-mortalité chez les patients de soins critiques.

Grade 1-, (accord FORT)

Argumentaire : La durée maximale de conservation des concentrés érythrocytaires en France est de 42 jours. Lorsque plusieurs concentrés érythrocytaires compatibles sont disponibles pour une transfusion, la procédure standard délivre le plus ancien afin d'éviter le gaspillage d'un produit sanguin labile précieux et permettre ainsi une gestion optimale des stocks. Au cours de la conservation, des modifications se produisent dans les concentrés érythrocytaires, tant au niveau des érythrocytes que du milieu de conservation, modifications groupées sous le terme de « lésion de stockage » [45]. Des études in vitro, expérimentales et observationnelles dont des études pionnières en soins critiques mais de relativement petite taille suggèrent un effet délétère associé à la durée de conservation des concentrés érythrocytaires [46, 47]. Deux essais randomisés contrôlés de grande ampleur, ABLE (2 430 patients) et TRANSFUSE (4 828 patients), ont été réalisés chez des patients de soins critiques et n'ont pas retrouvé d'impact de la durée de conservation des globules rouges sur le pronostic [48, 49]. Deux méta-analyses récentes intègrent respectivement 16 études randomisées dans des populations variées médico-chirurgicales adultes et pédiatriques et sept études randomisées chez des patients de soins critiques [50, 51]. Dans ces travaux, l'utilisation de concentrés érythrocytaires « frais » c'est-à-dire généralement de moins de huit jours et presque toujours de moins de 12 jours n'est associée à aucun bénéfice significatif, que ce soit en termes de mortalité précoce ou tardive (jusqu'à 90 jours pour les patients de soins critiques), d'effets indésirables liés à la transfusion ou d'incidence d'infections nosocomiales dans la période post-transfusionnelle. Ces conclusions restent valides dans les sous-populations de patients soins critiques et de chirurgie cardiaque. Les résultats actuels ne permettent donc pas de remettre en question la procédure standard de choix des culots globulaires.

R2.6 – Les experts suggèrent d'adopter une stratégie transfusionnelle restrictive basée sur la transfusion d'un concentré érythrocytaire unitaire suivie d'une réévaluation de l'indication transfusionnelle, afin de réduire la consommation de concentrés érythrocytaires sans augmenter la morbi-mortalité.

Avis d'experts

Argumentaire : A notre connaissance, il n'y a pas d'essai randomisé comparant la transfusion d'un seul concentré érythrocytaire à la fois (ou transfusion unitaire) à deux concentrés érythrocytaires ou plus chez le patient anémique hémodynamiquement stable. La transfusion unitaire fait partie des stratégies transfusionnelles restrictives et est une pierre angulaire de la gestion personnalisée du sang (GPS). Malgré l'absence de preuve de niveau élevé, elle est présente dans la majeure partie des recommandations [52]. Plusieurs raisons suggèrent fortement le bénéfice d'une telle pratique transfusionnelle. Premièrement, la transfusion unitaire n'est pas associée à un sur-risque chez les patients anémiques hémodynamiquement stables. Deuxièmement, la transfusion unitaire est associée à une diminution du nombre de concentrés érythrocytaires transfusés.

L'étude pionnière TRICC a été le premier large essai randomisé ayant appliqué la transfusion unitaire [6]. Tous les patients de cette étude ont reçu un concentré unitaire, suivie d'une réévaluation de l'indication de transfusion. Les autres essais randomisés ayant évalué les seuils transfusionnels ont aussi appliqué la transfusion unitaire à tous les patients. Si ces travaux ne permettent pas d'individualiser le bénéfice de la transfusion unitaire, ils supportent néanmoins l'absence de sur-risque associée à une telle stratégie transfusionnelle.

Plusieurs études observationnelles ont rapporté l'impact de la transfusion unitaire sur le nombre de concentrés érythrocytaires transfusés par épisode transfusionnel et/ou par patient. Dans une étude observationnelle réalisée chez des patients d'hématologie hospitalisés en soins critiques, la

transfusion unitaire (appliquée à 126 patients) a été comparée à la transfusion de deux concentrés érythrocytaires à la fois (appliquée à 186 patients). La transfusion unitaire a été associée à une réduction du nombre de concentrés érythrocytaires chez les patients allogreffés de cellules souches (5,0 *versus* 7,7 unités, $p < 0,01$). Aucune différence de morbi-mortalité n'a été retrouvée entre les deux groupes [53]. Dans une autre étude de cohorte de patients d'oncohématologie, la transfusion unitaire en comparaison à la transfusion de deux concentrés érythrocytaires à la fois a été indépendamment associée à une réduction de 2,7 concentrés érythrocytaires par cycle de chimiothérapie [54].

La transfusion unitaire est aussi un élément clef des programmes de GPS. Dans une étude multicentrique analysant l'impact d'un programme de GPS, la transfusion unitaire était appliquée à 70,9% après implémentation du programme (*versus* 38% avant implémentation) et était un facteur indépendant de réduction de l'utilisation de concentrés érythrocytaires [55]. Olivier *et coll.* ont comparé les indicateurs transfusionnels de deux périodes de six mois chacune (avant et après implémentation d'un programme de GPS) et rapportaient que la transfusion unitaire était l'élément-clef associé à la réduction de 2 à 1,5 concentrés érythrocytaires par épisode transfusionnel ($p < 0,0001$) [56].

Champ 3 : Chez les patients de soins critiques, quelles thérapeutiques non-transfusionnelles permettent de réduire la transfusion de concentrés érythrocytaires et/ou la morbi-mortalité liée à l'anémie ou à la transfusion ?

Experts : Matthieu Legrand, Thomas Lescot, Armand Mekontso Dessap, Michael Piagnerelli

Question 1. L'administration d'agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) permet-elle de réduire la transfusion de concentrés érythrocytaires et/ou la morbi-mortalité liée à l'anémie ou à la transfusion ?

R3.1 – Il est probablement recommandé d'utiliser des agents stimulants de l'érythropoïèse chez les patients de soins critiques anémiques (Hb \leq 10-12 g/dl) et/ou traumatisés, en l'absence de contre-indication, notamment d'antécédents de pathologies cardio-vasculaires ischémiques et/ou veineuses thrombo-emboliques, afin de réduire le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires et de diminuer la mortalité.

Grade 2+, (accord FORT)

Argumentaire : Plusieurs méta-analyses [57-60] ont évalué l'intérêt des agents stimulant de l'érythropoïèse (ASE) chez les patients de soins critiques. La plus importante a inclus 34 études (25 études randomisées contrôlées et neuf études observationnelles chez un total de 930 470 patients de soins critiques) et suggère un effet positif de l'administration de l'ASE sur la mortalité (RR 0,76, (0,61 – 0,92)) [58]. Cette méta-analyse confirme celle de French *et coll.* ayant inclus neuf études randomisées contrôlées mais dont seules sept étaient réalisées en aveugle, pour un total de 2607 patients traumatisés de soins critiques, qui montre aussi que l'administration d'ASE est associée à une réduction de la mortalité (RR 0,63, (0,49 – 0,79)) [57]. A noter que seule la méta-analyse de Zarychanski *et coll.* sur sept études randomisées contrôlées a évalué l'impact sur les besoins en concentrés érythrocytaires et a rapporté une diminution du recours à la transfusion avec un RR de 0,73 (0,64 – 0,84) [60].

Néanmoins, les auteurs de ces méta-analyses ont déclassé le score GRADE à un niveau faible aux vues des risques importants de biais, de l'inconsistance et de l'imprécision des études. En effet, dans la méta-analyse de Mesgarpour [58], les études randomisées contrôlées incluent entre autres 10 études réalisées chez des patients de soins critiques dont le but est de traiter l'anémie avec un potentiel effet sur la mortalité [58, 61-68], trois études en neuro traumatologie [69-71] et 13 études dont le traitement par ASE est instauré comme traitement adjuvant pour un infarctus avec élévation du segment ST. De plus les schémas hebdomadaires, la voie d'administration intraveineuse et/ou sous cutanée, et le timing du début de traitement variables rendent difficile l'interprétation des résultats. L'objectif primaire qui est la mortalité varie de cinq jours à 30 jours après l'admission en soins critiques. Les complications (dont les thromboses veineuses profondes) n'apparaissent pas plus fréquentes dans le groupe ASE mais ces effets indésirables potentiels ne sont pas systématiquement recherchés et rapportés. Les auteurs ne peuvent donc pas conclure au vu d'une hétérogénéité des études incluses ($I^2 = 55\%$ dans la méta-analyse de Zarychanski *et coll.* [60]). Il n'y a pas de données sur la progression tumorale sous ASE en cas de cancer.

Compte tenu de cette incertitude, il convient de réserver ces traitements aux patients qui en bénéficieront le plus (patients anémiques et/ou traumatisés). Dans ces sous-groupes de patients anémiques et/ou traumatisés, l'effet des ASE sur la mortalité est important, et la balance bénéfice-risque est probablement favorable, surtout si leur séjour est prolongé (supérieur à cinq jours).

La dose la plus utilisée dans les études est de 40 000 UI par semaine en sous cutanée associée à un apport de fer (par voie orale ou parentérale en cas d'intolérance, de réponse insuffisante ou de carence martiale, définie en général dans ces essais par une saturation de la transferrine $<20\%$ et/ou une ferritine $<100 \mu\text{g/L}$) et le taux d'Hb pour l'inclusion était $<12 \text{ g/dl}$ [62, 63], il est donc probablement légitime de proposer ces traitements pour des patients ayant une Hb $\leq 10-12 \text{ g/dl}$.

R3.2 – Les experts suggèrent d’arrêter les agents stimulants de l’érythropoïèse lorsque l’hémoglobine se stabilise entre 10,0 - 12,0 g/dL afin de réduire la morbi-mortalité.

Avis d’experts

Argumentaire : Dans la majorité des études randomisées contrôlée en soins critiques évaluant les ASE, l’administration des ASE est stoppée quand l’Hb dépasse le seuil de 12,0 g/dL [62, 63, 66]. En outre, une méta-analyse de neuf études incluant 5 143 patients insuffisants rénaux traités par ASE (hors soins critiques) montre que la mortalité augmente en cas d’utilisation de cible haute d’Hb ($\geq 12,0$ g/dL) comparée à des cibles basse (10,0 - 12,0 g/dL) RR 1,17 (1,01 - 1,35) [72]. L’utilisation de cibles hautes est également associée dans cette méta-analyse à une augmentation du risque de thrombose des accès vasculaires (RR 1,34 (1,16 - 1,54)).

Question 2. Faut-il administrer du fer aux patients de soins critiques pour diminuer le recours à la transfusion sanguine, la morbidité et la mortalité ?

R3.3 – Chez les patients de soins critiques, en dehors d’une association avec un traitement par agent stimulant de l’érythropoïèse, il n’est probablement pas recommandé d’administrer du fer pour réduire le recours à la transfusion érythrocytaire ou la morbi-mortalité.

Grade 2-, (accord FORT)

Argumentaire : De nombreuses études ont mis en évidence une efficacité du fer injectable pour augmenter significativement l’Hb chez les patients anémiques, généralement avec carence martiale, avec un délai d’efficacité maximale de trois à quatre semaines en dehors du contexte des soins critiques (par exemple en pré-opératoire de chirurgie orthopédique). Concernant spécifiquement les patients de soins critiques, la majorité des études incluent des patients admis pour un traumatisme ou en période post-opératoire et excluent les patients septiques. Elles évaluent l’intérêt d’une supplémentation systématique en fer (dans un contexte d’anémie ou non), mais pas le traitement d’une carence martiale (i.e. les patients n’étaient pas inclus selon un diagnostic de carence martiale). Dans une méta-analyse récente [73] incluant six études randomisées contrôlées contre placebo, l’administration de fer intraveineux (cinq études) ou par voie orale (une étude) n’est pas associée à un moindre recours à la transfusion sanguine au cours du séjour hospitalier, mais est associée à une augmentation de la concentration d’Hb à la sortie de l’hôpital. Néanmoins, la pertinence clinique de cette augmentation semble très faible (0,31 (0,04 - 0,59) g/dL).

Le fer par voie orale apparaît être d’efficacité inférieure au fer injectable dans les populations non sélectionnées, mais avec très peu de données chez les patients de soins critiques (deux essais randomisés évaluant l’intérêt du fer par voie orale *versus* pas de fer totalisant 305 patients (OR 0,82 (0,54 - 1,25) pour le recours à la transfusion) [74]. Si une augmentation du risque infectieux a été suggérée dans une méta-analyse incluant toutes les populations [75], elle n’est pas observée chez les patients de soins critiques. Enfin, un risque de réactions anaphylactiques est décrit avec l’utilisation du fer injectable. L’incidence rapportée est de 68 pour 100 000 patients (57,8 - 78,7) pour le fer dextran et de 24 pour 100 000 patients (20,0 – 29,5) pour le fer sans dextran. Le risque minimal est rapporté avec le fer sucrose [76]. Il faut noter que le risque d’événements est encore plus faible avec les nouvelles molécules. Les études réalisées en soins critiques étant insuffisantes au niveau de la puissance (un maximum de 97 patients inclus dans l’étude de Pieracci *et coll.* [77]), il est actuellement impossible d’observer des effets significatifs sur la durée de séjour en soins critiques ou sur la mortalité.

Il faut souligner que dans le cadre de l’utilisation des ASE, la plupart des études corrigent la carence martiale ou apportent systématiquement du fer. Il faut également préciser que ces études évaluent l’apport systématique de fer et non la correction d’une carence martiale, dont le diagnostic est difficile en soins critiques. L’étude de Pieracci *et coll.*, montre que le fer par voie orale est efficace pour réduire la transfusion chez les patients carencés et non chez les patients non-carencés [78]. Cependant, il n’y a pas dans la littérature d’étude évaluant le traitement de la carence martiale.

Question 3. Faut-il administrer de la vitamine B12 ou de l'acide folique aux patients de soins critiques pour diminuer le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires, la morbidité et la mortalité ?

R3.4 – Il n'a pas été possible de formuler de recommandation concernant l'administration de vitamines chez le patient de réanimation dans l'objectif de réduire la transfusion érythrocytaire et/ou la morbi-mortalité liée à l'anémie ou à la transfusion.

Absence de recommandation

Argumentaire : Il n'existe pas de données concernant l'administration de vitamine B12 chez les patients de soins critiques (avec les critères de jugements choisis). Deux études ont rapporté les effets d'une supplémentation prophylactique en acide folique en soins critiques [12, 13]. L'une indiquait une moindre proportion de patients présentant un déficit en folate à sept jours (concentration plasmatique <2,7 ng/mL) parmi ceux qui avaient reçu une supplémentation parentérale de 5 mg par jour (0%, n=22) ou de 50 mg par semaine (4%, n=24) en comparaison avec les patients ne recevant pas de prophylaxie (27%, n=37). La proportion de patients qui présentaient un déficit en folate à l'admission différait entre les groupes de sorte que l'évaluation de l'efficacité de l'intervention demeure difficile. Dans une seconde étude évaluant les effets de deux stratégies de supplémentation parentérale en acide folique (0,5 mg/jour versus 50 mg 1 fois) chez des patients de soins critiques présentant un déficit acquis en folates, les auteurs rapportaient une augmentation de la concentration plasmatique totale et intra-érythrocytaire à J11. L'absence de groupe contrôle ne permet pas d'attribuer l'évolution à cette seule intervention.

Cependant il est rappelé que les apports journaliers recommandés par l'OMS sont pour les folates de 0,4 à 1 mg par jour et pour la vitamine B12 de 2,4 µg par jour. Par ailleurs, l'OMS définit la carence en folate comme un taux de folates sérique <10 nmol/L (4,4 µg/L) ou un taux de folates érythrocytaires, qui reflète le statut à long terme et les réserves tissulaires, <305 nmol/L (<140 µg/L). Pour la carence en vitamine B12, un taux sérique <150 pmol/L (<203 ng/L) indique une carence, un taux supérieur ne l'élimine pas et il faut alors faire un dosage sanguin d'acide méthylmalonique (un taux > 271 nmol/L est en faveur de carence en vitamine B12).

Références

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ, (2004) The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32: 39-52
2. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288: 1499-1507
3. von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU, (1999) Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 27: 2630-2639
4. Weiss G, Goodnough LT, (2005) Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352: 1011-1023
5. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS, (2009) Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 37: 1906-1912
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E, (1999) 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* 340: 409-417
7. Pieracci FM, Barie PS, (2006) Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit Care Med* 34: 1898-1905
8. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C, (2011) Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology* 114: 688-694
9. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Piro P, Carlier E, Vincent JL, Lejeune P, Vanhaeverbeek M, (2003) Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med* 31: 2156-2162
10. Duranteau J, Asehounne K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J, (2015) Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique (SFAR / SRLF / SFMU / GEHT). *Anesth Rea* 1: 62-74
11. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, Parker M, Gregersen M, Pinheiro de Almeida J, Walsh TS, Stanworth SJ, (2016) 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* 352: i1351
12. Boles JM, Garo BJ, Morin JF, Garre MA, (1989) Folic acid deficiency in intensive care patients: comparison between two regimens of supplementation. *Clin Nutr* 8: 69-73
13. Campillo B, Zittoun J, de Gialluly E, (1988) Prophylaxis of folate deficiency in acutely ill patients: results of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 14: 640-645
14. Lyon AW, Chin AC, Slotsve GA, Lyon ME, (2013) Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Comput Biol Med* 43: 84-90
15. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM, (2006) Highly conservative phlebotomy in adult intensive care--a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 34: 434-437
16. Dolman HS, Evans K, Zimmerman LH, Lavery T, Baylor AE, Wilson RF, Tyburski JG, (2015) Impact of minimizing diagnostic blood loss in the critically ill. *Surgery* 158: 1083-1087; discussion 1087-1088
17. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP, (1995) The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest* 108: 216-219
18. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F, (2008) Reduction of blood loss from laboratory testing in hospitalized adult patients using small-volume (pediatric) tubes. *Arch Pathol Lab Med* 132: 1916-1919
19. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL, (1989) Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 91: 701-703
20. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF, (2003) The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 31: 653-657

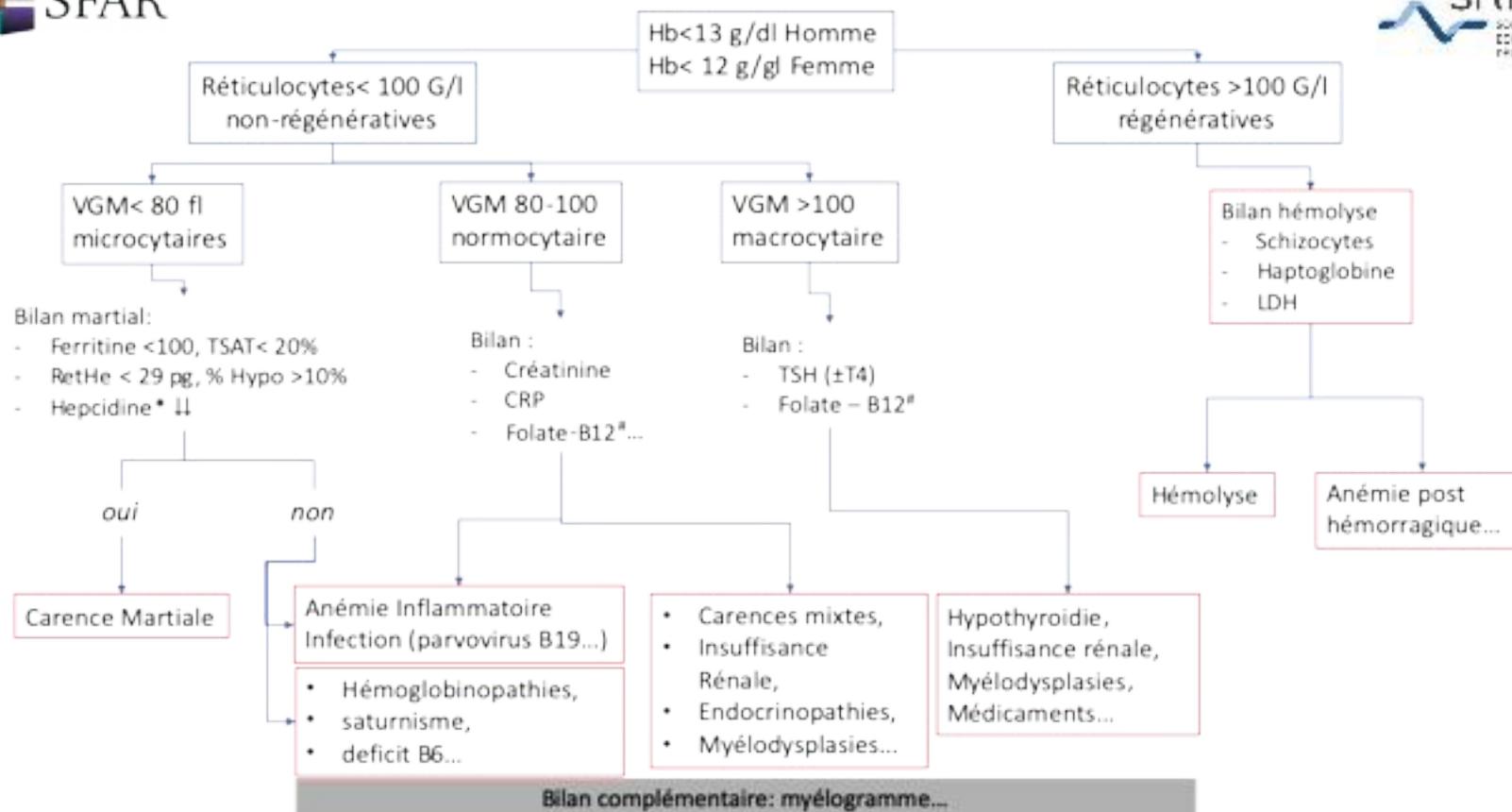
21. Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, Cochran-Zull C, Toth B, Blake M, (1993) A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 21: 501-506
22. Siegal DM, Manning N, Jackson Chornenki NL, Hillis CM, Heddle NM, (2018) Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*: 885066618810374
23. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettila V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Muller RG, Moller MH, Steensen M, Tjader I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjobo B, Bundgaard H, Thyo MA, Lodahl D, Maerkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A, (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371: 1381-1391
24. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, Winkel P, Johansson PI, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Perner A, (2016) Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 42: 1685-1694
25. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, Johansson PI, Perner A, (2017) Higher vs. lower haemoglobin threshold for transfusion in septic shock: subgroup analyses of the TRISS trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 61: 166-175
26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
27. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372: 1301-1311
28. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P, (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371: 1496-1506
29. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683-1693
30. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas F, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK, Auler JOC, Jr., Hajjar LA, (2017) Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 45: 766-773
31. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U, Jr., Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO, Jr., Rhodes A, Hajjar LA, (2015) Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 122: 29-38
32. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO, Jr., (2010) Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 304: 1559-1567
33. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, de Medicis E, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GMT, Cohen A, Thorpe KE, Juni P, Shehata N, (2017) Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 377: 2133-2144
34. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, (2015) Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 372: 997-1008

35. Chen QH, Wang HL, Liu L, Shao J, Yu J, Zheng RQ, (2018) Effects of restrictive red blood cell transfusion on the prognoses of adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 22: 142
36. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley GF, Scott DA, Hare GMT, Juni P, Mazer CD, (2019) Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 40: 1081-1088
37. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, Goodman SG, Rao SV, Doree C, Hebert PC, (2018) Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 200: 96-101
38. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, de Medicis E, Carrier FM, McGuinness S, Young PJ, Byrne K, Villar JC, Royse A, Grocott HP, Seeberger MD, Mehta C, Lellouche F, Hare GMT, Painter TW, Femes S, Syed S, Bagshaw SM, Hwang NC, Royse C, Hall J, Dai D, Mistry N, Thorpe K, Verma S, Juni P, Shehata N, (2018) Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 379: 1224-1233
39. Wang Y, Shi X, Du R, Chen Y, Zhang Q, (2018) Impact of red blood cell transfusion on acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 13: 231-241
40. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA, (2011) Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 108: 1108-1111
41. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO, (2013) Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 165: 964-971 e961
42. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Moore L, McIntyre LA, English SW, Rigamonti A, Lacroix J, Fergusson DA, (2012) Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care* 16: R54
43. Boutin A, Moore L, Green RS, Zarychanski R, Erdogan M, Lauzier F, English S, Fergusson DA, Butler M, McIntyre L, Chasse M, Lessard Bonaventure P, Leger C, Desjardins P, Griesdale D, Lacroix J, Turgeon AF, (2018) Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 45: 133-139
44. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, Baldwin A, Rivera Lara L, Saucedo-Crespo H, Ahmed O, Sadasivan S, Ponce L, Cruz-Navarro J, Shahin H, Aisiku IP, Doshi P, Valadka A, Neipert L, Waguspack JM, Rubin ML, Benoit JS, Swank P, (2014) Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 312: 36-47
45. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A, (2019) Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 17: 27-52
46. Aubron C, Syres G, Nichol A, Bailey M, Board J, Magrin G, Murray L, Presneill J, Sutton J, Vallance S, Morrison S, Bellomo R, Cooper DJ, (2012) A pilot feasibility trial of allocation of freshest available red blood cells versus standard care in critically ill patients. *Transfusion* 52: 1196-1202
47. Bennett-Guerrero E, Stafford-Smith M, Waweru PM, Bredehoeft SJ, Campbell ML, Haley NR, Phillips-Bute B, Newman MF, Bandarenko N, (2009) A prospective, double-blind, randomized clinical feasibility trial of controlling the storage age of red blood cells for transfusion in cardiac surgical patients. *Transfusion* 49: 1375-1383
48. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, Ady B, Aubron C, Bailey M, Bellomo R, Gantner D, Irving DO, Kaukonen KM, McArthur C, Murray L, Pettila V, French C, (2017) Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 377: 1858-1867
49. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon AF, Blajchman MA, Walsh TS, Stanworth SJ, Campbell H, Capellier G, Tiberghien P, Bardiaux L, van de Watering L, van der Meer NJ, Sabri E, Vo D, (2015) Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 372: 1410-1418

50. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ, (2018) Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 32: 77-88
51. Rygard SL, Jonsson AB, Madsen MB, Perner A, Holst LB, Johansson PI, Wetterslev J, (2018) Effects of shorter versus longer storage time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Intensive Care Med* 44: 204-217
52. Shih AW, Liu A, Elsharawi R, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM, (2018) Systematic reviews of guidelines and studies for single versus multiple unit transfusion strategies. *Transfusion* 58: 2841-2860
53. Chantepie SP, Mear JB, Parienti JJ, Bazin A, Benabed K, Cheze S, Gac AC, Johnson-Ansah H, Macro M, Cabrera Q, Reboursiere E, Lancesseur C, Damaj G, Reman O, (2017) Blood transfusion in hematologic intensive care unit. *Transfusion* 57: 296-302
54. Berger MD, Gerber B, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G, (2012) Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Haematologica* 97: 116-122
55. Yang WW, Thakkar RN, Gehrie EA, Chen W, Frank SM, (2017) Single-unit transfusions and hemoglobin trigger: relative impact on red cell utilization. *Transfusion* 57: 1163-1170
56. Oliver JC, Griffin RL, Hannon T, Marques MB, (2014) The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. *Transfusion* 54: 2617-2624
57. French CJ, Glassford NJ, Gantner D, Higgins AM, Cooper DJ, Nichol A, Skrifvars MB, Imberger G, Presneill J, Bailey M, Bellomo R, (2017) Erythropoiesis-stimulating Agents in Critically Ill Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 265: 54-62
58. Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, Schmitz S, Walsh CD, Herkner H, (2017) Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD010969
59. Mesgarpour B, Heidinger BH, Schwameis M, Kienbacher C, Walsh C, Schmitz S, Herkner H, (2013) Safety of off-label erythropoiesis stimulating agents in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 39: 1896-1908
60. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA, (2007) Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 177: 725-734
61. Chicella MF, Krueger KP, (2006) Prospective randomized double-blind placebo controlled trial of recombinant human erythropoietin administration to reduce blood transfusions in anemic pediatric intensive care patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 11: 101-106
62. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, An R, Bowers PJ, Burton P, Klausner MA, Corwin MJ, (2007) Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 357: 965-976
63. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, Corwin MJ, Colton T, (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2827-2835
64. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ, (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27: 2346-2350
65. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, Hutchison R, Mehrtens JE, Robinson JM, Schollum JB, Westhuyzen J, Celi LA, McGinley RJ, Campbell IJ, George PM, (2010) Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 77: 1020-1030
66. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, Michalopoulos A, Maggina N, Dimopoulos G, Zakyntinos E, Nakos G, Thomopoulos G, Mandragos K, Maniatis A, (2005) Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care* 9: R508-515
67. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL, (2006) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 34: 2310-2316
68. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A, (2000) Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28: 2773-2778

69. Abrishamkar S, Safavi M, Honarmand A, (2012) Effect of erythropoietin on Glasgow Coma Scale and Glasgow Outcome Scale in patient with diffuse axonal injury. *J Res Med Sci* 17: 51-56
70. Aloizos S, Evodia E, Gourgiotis S, Isaia EC, Seretis C, Baltopoulos GJ, (2015) Neuroprotective Effects of Erythropoietin in Patients with Severe Closed Brain Injury. *Turk Neurosurg* 25: 552-558
71. Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, Bailey M, Cooper DJ, Duranteau J, Huet O, Mak A, McArthur C, Pettila V, Skrifvars M, Vallance S, Varma D, Wills J, Bellomo R, (2015) Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 386: 2499-2506
72. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H, (2007) Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 369: 381-388
73. Shah A, Fisher SA, Wong H, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Litton E, Stanworth SJ, (2019) Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care* 49: 162-171
74. Shah A, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Fisher SA, Stanworth SJ, (2016) Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 20: 306
75. Litton E, Xiao J, Ho KM, (2013) Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 347: f4822
76. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, MaCurdy TE, Houstoun M, Ryan Q, Wong S, Mott K, Sheu TC, Limb S, Worrall C, Kelman JA, Reichman ME, (2015) Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA* 314: 2062-2068
77. Pieracci FM, Stovall RT, Jaouen B, Rodil M, Cappa A, Burlew CC, Holena DN, Maier R, Berry S, Jurkovich J, Moore EE, (2014) A multicenter, randomized clinical trial of IV iron supplementation for anemia of traumatic critical illness*. *Crit Care Med* 42: 2048-2057
78. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Ip I, Benkert S, Hydo LJ, Eachempati SR, Shou J, Barie PS, (2009) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 10: 9-19

Annexe 1 : Arbre diagnostique de l'anémie



L'arbre diagnostique de l'anémie est donné ici à titre indicatif.

* l'hepcidine n'est pas encore disponible en pratique courante.

l'OMS définit la carence en folate comme un taux de folates sérique < 10 nmol/L (4.4 µg/L) ou un taux de folates érythrocytaires, qui reflète le statut à long terme et les réserves tissulaires, < 305 nmol/L (< 140 µg/L). Pour la carence en vitamine B12, un taux sérique < 150 pmol/L (< 203 ng/L) indique une carence, un taux supérieur ne l'élimine pas et il faut alors faire un dosage sanguin d'acide méthylmalonique (un taux > 271 nmol/L est en faveur de carence en vitamine B12).