

## Anémie en Réanimation physiopathologie et prise en charge.

S. Lasocki\*, T. Gaillard, E. Rineau

*LUNAM Université, Université d'Angers, CHU d'Angers, Pole d'Anesthésie-Réanimation, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France*

**\*Auteur correspondant** :Prof. Sigismond LASOCKI ([sigismond@lasocki.com](mailto:sigismond@lasocki.com))

Phone: +33 2 41 35 36 35 -FAX: + 33 2 41 35 39 67

### Points essentiels

- L'anémie est définie selon l'OMS par Hb<13 g/dl chez l'homme et <12g/dl chez la femme.
- L'anémie est très fréquente à l'admission en réanimation, et concerne la grande majorité ( $\geq 80$  %) des patients à la sortie.
- La moitié des patients ayant une Hb<10 g/dl à la sortie de réanimation, sont encore anémiques à 6 mois, notamment du fait d'un défaut de synthèse d'EPO.
- Le métabolisme du fer joue un rôle central dans l'anémie de réanimation, du fait de l'inflammation et de pertes sanguines induisant une carence martiale.
- Il existe un lien entre anémie et pronostic.
- La limitation des prélèvements sanguins (tubes pédiatriques, réinjection de la purge, réduction des examens complémentaires...) permet de diminuer l'anémie et la transfusion sanguine.
- Le diagnostic de la carence martiale est facilité par les examens biologiques récents, en attendant le développement des dosages d'hepcidine.
- Le traitement martial peut réduire les besoins en transfusion sanguine.
- Il n'y a pas d'intérêt à donner de l'EPO au début d'un séjour en réanimation, mais éventuellement au décours d'un séjour, pour certains patients.

## Introduction

L'anémie est très fréquente en réanimation, mais l'on y prête peu d'attention car les seuils transfusionnels recommandés sont plus bas qu'il y a une dizaine d'années. De fait, selon l'OMS, l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) <13 g/dl chez l'homme et <12g/dl chez la femme, bien loin des 7 ou 8 g/dl qui font poser l'indication d'une transfusion. Les études observationnelles les plus importantes sur le sujet remontent au début des années 2000, elles ont été menées en Europe [1] et en Amérique du nord [2]. Ces études montrent qu'une proportion importante de patients est anémique à l'admission en réanimation (près de 30 % des patients ayant une Hb<10g/dL [1]). En outre, les taux d'Hb au cours du séjour ont tendance à converger vers un taux de 10 g/dl (dans un contexte où les seuils transfusionnels étaient plus élevés qu'aujourd'hui). De fait, dans ces études, 37 à 44 % des patients étaient transfusés durant leur séjour [1, 2], et plus de 70 % l'étaient lorsque le séjour se prolongeait au delà de 1 à 2 semaines.

Cependant, depuis les travaux d'Hébert *et al.* [4], montrant une non infériorité d'une politique transfusionnelle restrictive [3], les seuils transfusionnels ont été revus à la baisse. Ainsi, les taux d'Hb des patients sont probablement encore plus bas de nos jours. Il existe peu de données récentes. Walsh *et al.* [5] sur une cohorte de 1028 patients provenant de 10 services de réanimation écossais, observaient que 87 % des hommes et 79,6 % des femmes étaient anémiques à la sortie de réanimation.

La compréhension des mécanismes de l'anémie et son traitement sont donc un enjeu potentiel pour beaucoup de patients.

### 1. Physiopathologie de l'anémie de réanimation : « une anémie inflammatoire avec carence martiale » !

Plusieurs mécanismes interviennent dans la physiopathologie de l'anémie en réanimation, quelle que soit la pathologie initiale du patient (traumatique, septique...), avec (**figure 1**) :

- une part « *inflammatoire* », incluant des anomalies de la durée de vie des globules rouges, de l'érythropoïèse, de la synthèse d'érythropoïétine (EPO) et du métabolisme du fer [6, 7] ;
- et une part de perte sanguine (et donc de fer) par spoliation et/ou saignement.

Il est intéressant de noter que ces 2 mécanismes principaux interagissent avec le métabolisme du fer, de façon opposée [7].

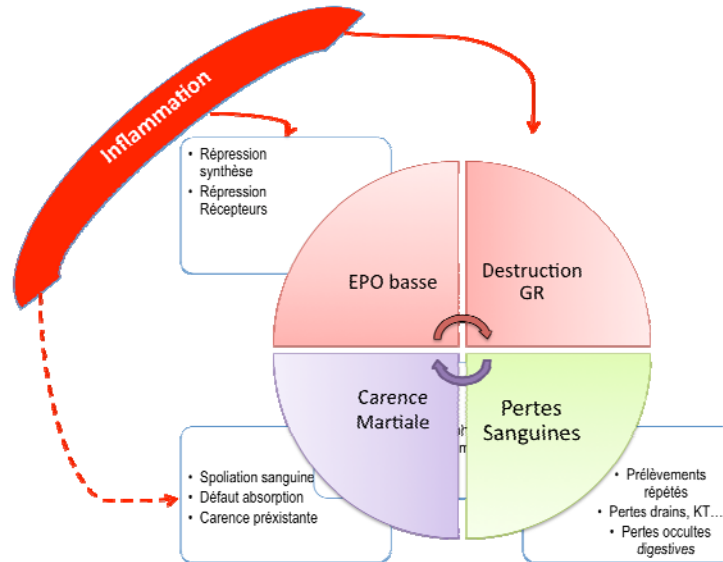


Figure 1.- Principaux mécanismes de l'anémie de réanimation

*L'inflammation joue un rôle particulièrement important sur les différents mécanismes de l'anémie de réanimation.*

*EPO, érythropoïétine ; GR, globules rouges.*

### 1.1 L'érythropoïèse médullaire est réduite

La réponse médullaire à l'anémie des patients de réanimation n'a pas été beaucoup étudiée. Cependant, les études disponibles retrouvent généralement un taux d'érythroblaste circulant anormalement bas par rapport aux taux d'hémoglobine, et ce, quel que soit le type de patients concernés (septiques, polytraumatisés ou autre) [8, 9]. Il existe chez les patients de réanimation une augmentation de l'apoptose des progéniteurs médullaires. Cette apoptose semble être liée à des facteurs circulants. En effet, le sérum de patients polytraumatisés est capable d'inhiber la croissance des progéniteurs médullaires en culture jusqu'à 2 semaines après le traumatisme. La voie FAS, FAS-ligand a été impliquée, dans le contexte du sepsis. Il a même été montré que de fortes doses d'EPO étaient capables de reverser cette apoptose. Ceci pourrait être un argument pour l'utilisation de l'EPO (cf. infra). D'autres voies d'induction d'apoptose ont été décrites dans l'inflammation, notamment celles impliquant le céramide [6]. Hormis les agents stimulants de l'érythropoïèse (ie l'EPO), il n'y a pas de

traitement connu pour inhiber cette apoptose *in vivo*. Nous reviendrons ci-après sur les essais sur l'EPO en réanimation.

Lorsque ce défaut de synthèse médullaire est introduit dans des modèles mathématiques prédisant l'évolution des taux d'Hb des patients de réanimation (d'après l'Hb initial et les spoliations quotidiennes), il joue un rôle important : l'anémie survient 2-3 jours plus tôt (pour  $Hb < 13$  ou  $12$ ) et une  $Hb < 10$  g/dl survient plus d'une semaine plus tôt [10].

## **1.2. La synthèse d'érythropoïétine est réprimée**

Parallèlement ou conjointement aux taux d'érythroblastes anormalement bas, on observe également des taux d'EPO inappropriés (ie trop bas pour le niveau d'anémie) [6] : la relation inverse observée normalement entre les concentrations d'EPO et d'Hb est très perturbée chez les patients de réanimation [8, 9]. Ce défaut de synthèse d'EPO est médié par les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6) avec une répression transcriptionnelle (réduction des ARNm). En parallèle, il existe un défaut d'expression des récepteurs à l'EPO. C'est pourquoi il a été proposé de donner de l'EPO aux patients de réanimation au début de leur séjour, sans pouvoir démontrer un intérêt clinique.

Ce défaut de synthèse de l'EPO peut persister longtemps, jusqu'à plus de 6 mois après la sortie de réanimation [11]. Dans ce travail, 50 % des patients ayant une  $Hb < 10$  g/dl à la sortie, sont toujours anémiques à 6 mois [11].

## **1.3 La durée de vie des globules rouges est diminuée**

Physiologiquement, la durée de vie des hématies est de 120 jours. L'apparition progressive de signes de sénescence, caractérisée par une modification de la composition membranaire et cytoplasmique, conduit à l'érythrophagocytose (avec recyclage du fer hémique): c'est à dire la captation et la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et du foie et libération du fer de l'hémoglobine au sein de ces macrophages.

Les cytokines pro-inflammatoires sont responsables d'une réduction de la durée de vie des globules rouges, en induisant des modifications structurelles semblables à celles des érythrocytes sénescents [12].

L'érythropoïèse des patients de réanimation est donc grandement altérée du fait d'un défaut de synthèse et d'un blocage de l'effet de l'EPO associée à une réduction de la durée de vie des

globules rouges. Cependant, cette érythropoïèse est également limitée par des anomalies majeures du métabolisme du fer [6].

#### 1.4. Le métabolisme du fer est altéré

L'anémie inflammatoire est peu régénérative, normo- ou modérément microcytaire et, surtout, associée à une hypoferrémie avec augmentation de la ferritine plasmatique. La découverte récente de la régulation du métabolisme du fer par l'hepcidine, hormone peptidique synthétisée par le foie, a permis de comprendre ce lien entre inflammation et métabolisme du fer [6, 7]. L'hepcidine se fixe sur la ferroportine, seule protéine membranaire connue permettant l'exportation du fer. L'hepcidine induit l'internalisation et la dégradation de la ferroportine, empêchant ainsi la sortie du fer des macrophages –et son recyclage pour l'érythropoïèse– et des entérocytes duodénaux –limitant ainsi l'absorption du fer digestif (**figure 2**). L'hepcidine est donc une hormone hyposidérémiante : plus l'hepcidine est élevée, plus le fer sérique est bas et difficile à mobiliser.

L'inflammation, par le biais de l'IL-6 en particulier, stimule la synthèse d'hepcidine [13], expliquant le profil du bilan martial habituellement observé en réanimation [7-9].

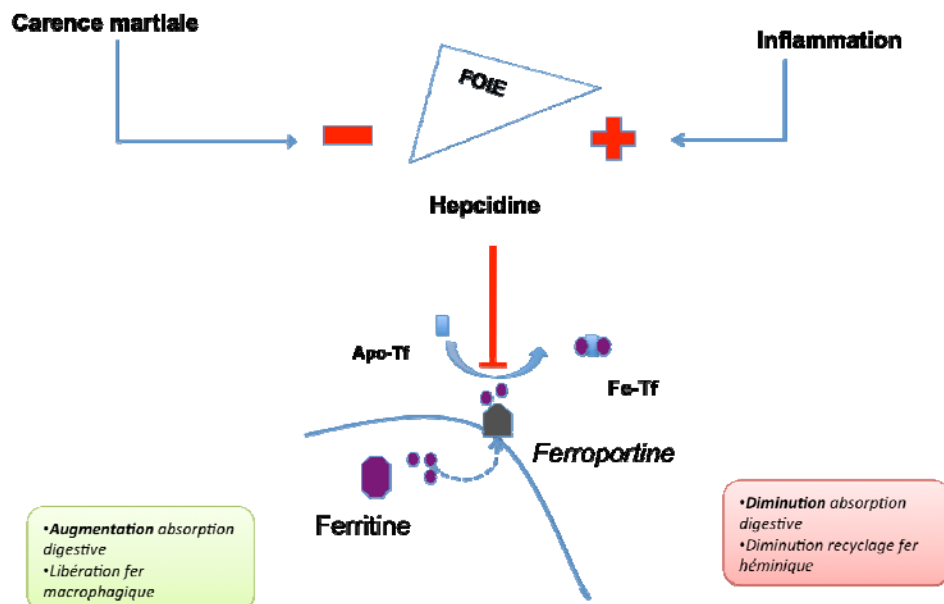


Figure 2.- Régulation du métabolisme du fer : rôle de l'hepcidine

*L'hepcidine est une hormone hyposidérémiante, qui réprime l'absorption digestive du fer au niveau duodénale et le recyclage du fer hémunique (provenant de la destruction des hématies sénescents) au niveau macrophagique.*

Ces altérations du métabolisme du fer avec d'un côté augmentation de l'érythrophagocytose (par la sénescence accélérée des hématies) et de l'autre blocage du recyclage du fer hémérique par l'induction de l'hepcidine, expliquent en partie l'érythropoïèse inefficace associée aux états inflammatoires, avec une « rétention » du fer au sein des macrophages. Toutefois, d'autres caractéristiques des malades de réanimation peuvent jouer un rôle opposé sur le métabolisme du fer.

## **2. Spoliations sanguines et carence martiale en réanimation**

Bien entendu, en fonction du type de pathologie considérée (chirurgicale, médicale, traumatologique, etc.), les patients de réanimation sont exposés à des saignements plus ou moins importants. Cependant, il existe pour tous des pertes sanguines « obligatoires »: liées aux prélèvements sanguins répétés et à des pertes occultes (hémorragie digestive, pose de cathéter..). Toute perte d'hémoglobine constitue une perte en fer, pouvant conduire à une véritable carence martiale.

### **2.1 Importance des pertes sanguines en réanimation**

La première cause de pertes sanguines est directement liée aux prescriptions médicales : ce sont les prélèvements sanguins, avec des prélèvements de 27 à 40 ml/jour en moyenne [1, 8, 9, 10]. Les modélisations mathématiques montrent que ces prélèvements sont responsables d'une baisse rapide de l'Hb (<10 g/dl, dès le 5e jour pour les femmes par exemple), selon la masse sanguine initiale (dépendante du sexe, du poids et de l'Hb initiale) [10].

Associées à ces pertes sanguines dues aux examens biologiques, avec un rôle non négligeable de la purge (pouvant représenter 25 % de la perte), il existe de multiples causes de pertes sanguines (drainages divers, pose de cathéters, circuit d'épuration extrarénal, etc.). Sur 3 semaines ces pertes cumulées représentent de 826 à 1548 ml de sang [8]. En plus de ces pertes « quantifiables », les saignements occultes, digestifs ou autres, conduisent également à des pertes sanguines, estimées au total à 128 ml/jour en médiane [9]. Ces pertes d'Hb représentent une perte en fer élément pouvant aller jusqu'à 64 mg/jour (selon l'hématocrite des patients). On comprend pourquoi environ 10 à 40 % des patients hospitalisés en réanimation ont une carence martiale [9, 14, 15]. Il faut souligner ici que les carences en B12 et folate sont exceptionnelles.

## **2.2 Impact de ces pertes sanguines sur le métabolisme du fer.**

Le métabolisme du fer est principalement régulé par l'hépcidine et la carence martiale a une régulation négative sur l'expression de cette dernière. De même, toutes les conditions stimulant l'érythropoïèse, comme les spoliations sanguines et le traitement par EPO, peuvent réprimer la synthèse d'hépcidine. La répression de cette synthèse permet une mobilisation du fer depuis les réserves macrophagiques, même en situation inflammatoire [16].

Ces pertes sanguines, conduisant à des pertes en fer, viennent compliquer le tableau de l'anémie de réanimation, en associant des pertes en fer « vraies » à un déficit de mobilisation des réserves du fait de l'inflammation. Le diagnostic de la carence martiale est donc complexe, revêtant plusieurs formes.

## **2.3 La carence martiale fonctionnelle**

C'est la carence la plus fréquente en présence d'inflammation. Il s'agit d'un concept récent, qui nécessite de nouveaux outils biologiques pour être mis en évidence. On parle de carence martiale fonctionnelle en présence d'un déséquilibre entre les besoins en fer de l'érythropoïèse médullaire et les apports plasmatiques, comme c'est le cas dans l'inflammation. Ce défaut d'apport est d'abord objectivé par une saturation de la transferrine basse (<20 %), qui signe un défaut de mobilisation du fer depuis les réserves. Ceci conduit à un défaut d'hémoglobination des globules rouges (érythropoïèse déficiente en fer), qui peut être identifié par plusieurs paramètres biologiques : le pourcentage de globules rouges hypochromes (>10 %), la concentration en hémoglobine des réticulocytes (<29 pg), le récepteur soluble à la transferrine (augmenté, >1,4 ou 5 mg/l, selon les kits de dosage) et le rapport Zinc-protoporphyrine érythrocytaire / hème. Seuls les deux premiers ont été utilisés en réanimation [13]. Toutefois ce concept est mieux étudié dans les autres anémies des maladies chroniques, en particulier dans l'anémie des cancers, et semble intéressant : une carence martiale fonctionnelle pourrait indiquer un traitement martial.

Actuellement, c'est le ratio entre le taux de récepteur soluble de la transferrine (reflet de la demande en fer pour l'érythropoïèse) et le log de la ferritine (reflet des réserves de fer) qui est le meilleur indicateur de carence fonctionnelle : un ratio > 2 (ou > 0,7, en fonction de la trousse de dosage utilisée) étant très en faveur d'une carence [6, 7].

Comme nous l'avons déjà souligné, l'hépcidine est réprimée en cas de carence martiale mais surtout sa répression est nécessaire à la mobilisation du fer depuis les réserves [16]. Ainsi,

l'hepcidine pourrait être un bon marqueur de carence martiale en réanimation. Plusieurs études ont validé ce concept [14, 17]. Cependant, pour l'heure, le dosage de l'hepcidine n'est pas disponible en pratique courante, les différentes méthodes de dosage (principalement ELISA ou spectrométrie de masse) n'étant pas complètement validées [18]. De nouvelles études s'imposent pour mieux explorer ces concepts chez les patients de réanimation, chez qui ce métabolisme est très perturbé.

Nous allons maintenant voir les différentes possibilités thérapeutiques qui peuvent être envisagées.

### **3. Prise en charge thérapeutique de l'anémie de réanimation**

Le premier traitement de l'anémie, en particulier en cas de mauvaise tolérance, est bien entendu la transfusion sanguine. Cependant, compte tenu des limites de ce traitement, de l'incertitude sur son efficacité et des recommandations visant à diminuer les seuils transfusionnels, des alternatives sont à trouver. Dans ce cadre, les traitements par EPO et fer sont à discuter. Bien entendu, la limitation de la spoliation sanguine doit également être un objectif premier.

#### **3.1 Intérêt de l'érythropoïétine en réanimation ?**

La première étude randomisée contrôlée évaluant l'intérêt de l'EPO chez des patients de réanimation a été menée il y a plus de 10 ans, et depuis au moins huit études randomisées (incluant 3200 patients) ont été publiées. Toutes ces études ont en commun d'avoir voulu traiter les patients très tôt dans leur séjour, en s'adressant à un nombre important de patients, avec pour objectifs principaux, soit d'augmenter le taux de réticulocyte (et non d'Hb), soit de réduire la transfusion sanguine (en nombre de concentrés globulaires ou en proportion de patients transfusés). Une méta-analyse récente, montre que l'érythropoïétine est effectivement efficace pour réduire la proportion de patients transfusés (OR 0,73[0,64-0,84] ([IC 95 %]) et le nombre de concentrés globulaires transfusés par patient (diminution de 0,41[0,1-0,74] concentrés/patient) [19]. Cependant, les balances coûts/efficacité et bénéfique/risque semblent très peu favorables, d'autant que les politiques transfusionnelles n'étaient pas contrôlées dans les principales études. La dernière étude, avec des seuils transfusionnels abaissés, ne retrouve même pas d'effet sur la transfusion [20]. De fait, c'est dans la première semaine



d'hospitalisation que la grande majorité des patients est transfusée [1, 2] alors que la réponse à l'EPO n'apparaît qu'à partir du 8-14e jour.

Malgré tout, il persiste un rationnel à l'utilisation de l'EPO dans la correction de l'anémie et ces études visaient principalement à réduire la transfusion et non à traiter l'anémie. Nous avons déjà souligné que pour certains patients (environ 50 % de ceux ayant une Hb<10 g/dl à la sortie), la répression de la synthèse de l'EPO persiste plus de 6 mois [11]. Cette population, de même que les insuffisants rénaux, devrait bénéficier d'un traitement par agents stimulants l'érythropoïèse. La population cible de ces traitements et surtout les modalités pratiques restent à définir.

### **3.2 Intérêt du traitement martial ?**

Le métabolisme du fer joue un rôle central dans l'anémie de réanimation. Toutes les études retrouvent un profil inflammatoire du bilan martial [8, 9]. Plus récemment, certains ont évalué la prévalence de la carence martiale à l'admission en réanimation, retrouvant jusqu'à 40 % de carence martiale selon les critères « habituels » [13-15].

Il existe donc un intérêt potentiel au traitement martial en réanimation. L'efficacité et la tolérance du traitement martial ont été peu étudiées en réanimation. Contrairement aux idées reçues, le fer ne semble pas toxique (tant sur le plan du stress oxydant que du risque infectieux) et a même montré son efficacité en l'absence d'EPO, au moins expérimentalement [21]. Il est donc légitime de proposer un tel traitement [13].

A priori, le traitement *per os* ne semble pas être le meilleur choix, du fait des problèmes d'absorption (réprimée par l'inflammation), des doses peu importantes (seuls 10-15% des doses administrées sont absorbées) et des nombreux effets secondaires digestifs. Cependant, une étude récente, randomisée contrôlée en double aveugle, a montré l'intérêt d'une supplémentation systématique en fer oral (375 mg x 3/j) sur la réduction des besoins transfusionnels [22]. Malgré tout, le fer injectable semble être plus approprié en réanimation, même s'il n'existe pas encore d'étude. En effet, le fer injectable (non dextran) est supérieur aux fers oraux pour la correction de l'anémie dans une méta-analyse récente [23]. En outre cette méta-analyse confirme l'absence d'évidence d'augmentation de l'inflammation, du stress oxydant ou du risque infectieux associé au traitement par le fer iv [23].

Si le traitement par le fer iv semble intéressant, en particulier en association avec l'EPO, il n'existe pas suffisamment d'éléments pour le recommander actuellement. Mais l'intérêt du traitement martial dans cette situation reste à évaluer [13].

### **3.3 Diminution des spoliations sanguines**

Enfin, nous avons vu que le traitement pharmacologique de l'anémie de réanimation est plutôt décevant. Le rôle des spoliations sanguines est connu depuis longtemps, et conduit inexorablement à une anémie chez ces patients [10]. Il convient donc de limiter ces pertes. Différentes stratégies ont été proposées : l'utilisation de tubes pédiatriques et la restitution du volume de la purge [24, 25]. Ces pratiques permettent de réduire le volume des prélèvements quotidiens de 33 à 80 %. Ainsi il est possible de réduire les besoins transfusionnels [25] et, surtout, d'augmenter les taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation [24]. Cependant, ces pratiques, bien que simples, économiques et efficaces, ne sont absolument pas répandues. Une enquête de pratique australienne montre qu'aucun des services interrogés n'utilise de tube pédiatrique et seuls 16 % restituent la purge [24]. Pourtant, environ 20 % des besoins transfusionnels sont directement attribuables à la spoliation sanguine par les prélèvements [9, 25].

Si les traitements « étiologiques » de l'anémie sont relativement décevants, le traitement « symptomatique » que représente la transfusion est également discutable.

### **3.4 Transfusion sanguine en réanimation**

Comme nous le soulignons en préambule, les travaux d'Hebert, montrant l'intérêt d'une stratégie transfusionnelle restrictive (ie d'un seuil transfusionnel à 7 g/dl) ont modifié les pratiques.

Les recommandations actuelles sont donc plutôt restrictives : le seuil transfusionnel pour un patient de réanimation est de 7 g/dl, et éventuellement autour de 8-9 g/dl en présence de polyopathologies [4]. Ces recommandations reposent sur l'association retrouvée entre transfusion sanguine et morbi-mortalité [1, 2]. Plusieurs méta-analyse ont confirmé que les stratégies transfusionnelles « restrictives » permettent une réduction de la transfusion sanguine (-1,19 ;IC95 [-1,85-0,53], unités/patient) sans morbi- mortalité [26]. Une étude pilote récente non encore publiée (étude RELIEVE), confirme également l'intérêt d'une stratégie restrictive (seuil à 8 g/dl) dans une population de patients âgés, ventilés et hospitalisés en réanimation de façon prolongée ( $\geq 5$  j) en montrant une réduction de la mortalité ajustée à j90.

Cependant ces données reposent sur des études utilisant une variété importante de produits sanguins, déleukocytés ou non, d'âges variés... Hors les mécanismes responsables de la

morbi-mortalité de la transfusion, de même que la piètre qualité de certains produits sanguins (ne permettant de fait pas d'augmentation du transport en oxygène) sont toujours l'objet de débat. Des données plus récentes ne retrouvent pas d'association entre la transfusion et une morbi- mortalité, voire tendent à suggérer un bénéfice chez certains patients [27]. C'est pourquoi, la valeur de l'hémoglobine ne doit pas être le seul élément de la décision de la transfusion sanguine, cette valeur seuil devant être discutée en fonction du contexte clinique et de la tolérance. Quelques principes méritent d'être rappelés :

- la plupart des patients de réanimation tolèrent une  $Hb \geq 7g/dl$  ;
- en cas de nécrose myocardique, la valeur cible est probablement autour de 8 g/dl ;
- à la phase initiale d'un choc septique, l'objectif peut être supérieur ;
- il faut éviter la transfusion des patients en SDRA ;
- il faut transfuser les patients unité / unité (en dehors de l'hémorragie aiguë).

## Conclusion

L'anémie en réanimation est une pathologie fréquente et probablement sous-estimée, d'autant qu'elle peut perdurer longtemps après un séjour en réanimation. Le métabolisme du fer joue un rôle central dans cette pathologie [7], et une meilleure connaissance de sa régulation ainsi que le développement de nouveaux marqueurs biologiques pourraient permettre de préciser les indications et les modalités des traitements pharmacologiques (Fer et EPO). La transfusion sanguine doit être raisonnée et son indication individualisée. En attendant de nouvelles données, des mesures simples et économiques visant à réduire les spoliations sanguines peuvent être appliquées.

## Références

- [1] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama* 2002; 288: 1499-507.
- [2] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.

- [3] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, 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; 340: 409-17.
- [4] XXXIIIème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). [http://wwwsfarorg/s/articlephp3?id\\_article=250](http://wwwsfarorg/s/articlephp3?id_article=250) 2003;
- [5] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006; 32: 100-9.
- [6] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
- [7] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Heparin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011; 114: 688-94.
- [8] van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 2773-8.
- [9] von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2630-9.
- [10] Lyon AW, Chin AC, Slotsve GA, Lyon ME. Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Comput Biol Med* 2013; 43: 84-90.
- [11] Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1906-12.
- [12] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510: 109-14.
- [13] Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011; 15: 210.
- [14] Lasocki S, Baron G, Driss F, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1044-8.

- [15] Fernandez R, Tubau I, Masip J, Munoz L, Roig I, Artigas A. Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study. *Anesthesiology* 2010; 112: 1211-5.
- [16] Lasocki S, Millot S, Andrieu V, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 2008; 36: 2388-94.
- [17] Cheng PP, Jiao XY, Wang XH, Lin JH, Cai YM. Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin Exp Med* 2010; 11: 33-42.
- [18] Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem*; 57: 1650-69.
- [19] Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177: 725-34.
- [20] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 965-76.
- [21] Heming N, Letteron P, Driss F, et al. Efficacy and toxicity of intravenous iron in a mouse model of critical care anemia\*. *Crit Care Med* 2012; 40: 2141-8.
- [22] Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. 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)* 2009; 10: 9-19.
- [23] Notebaert E, Chauny JM, Albert M, Fortier S, Leblanc N, Williamson DR. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007; 47: 1905-18.
- [24] Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care--a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 434-7.
- [25] Foulke GE, Harlow DJ. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 1143-5.
- [26] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *Jama* 2013; 309: 83-4.
- [27] Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14: R92.