

La Gestion Personnalisée du Sang

VISONS L'EXCELLENCE DANS LA QUALITÉ DES SOINS

De la théorie à la pratique

Jean-François Hardy, M.D.
Professeur émérite

Département d'anesthésiologie
et de médecine de la douleur
Faculté de médecine

Université 
de Montréal

Publié par le Département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur de l'Université de Montréal.

Première édition : 3^e trimestre 2021

La réutilisation non commerciale du contenu de cet ouvrage, dans le cadre d'une publication académique ou scientifique, est libre et gratuite, en autant que la source soit mentionnée de la manière suivante : « Source : La Gestion Personnalisée du Sang/Jean-François Hardy/Département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur de l'Université de Montréal »

Adresse de correspondance : jean-francois.hardy@umontreal.ca

Table des matières

Liste des principales abréviations	4
Glossaire des principaux termes utilisés.....	5
Préface.....	8
Avant-propos	10
Chapitre 1.	
Brève histoire de la Gestion Personnalisée du Sang (GPS).....	12
D'abord, qu'est-ce que la GPS?.....	12
Mais comment en est-on arrivé là?	12
Cela étant dit, que fait-on?	14
Chapitre 2.	
L'anémie et son traitement avant la chirurgie	17
Définition de l'anémie.....	17
Quelle est la fréquence de l'anémie?	17
Quelles sont les causes de l'anémie?.....	19
L'anémie ferriprive	19
Mais qu'est-ce que l'anémie inflammatoire?	21
L'anémie par déficit en vitamine B12	22
L'anémie par déficit en acide folique	22
Comment traite-t-on l'anémie?	23
Le traitement de l'anémie ferriprive	23
Le traitement de l'anémie inflammatoire.....	26
Le traitement de l'anémie par déficit en vitamine B12	27
Le traitement de l'anémie par déficit en acide folique	27
Chapitre 3.	
Anémie, transfusions et chirurgie à potentiel hémorragique	29
Qu'est-ce qu'une chirurgie à potentiel hémorragique?.....	29
Quels sont les risques associés à l'anémie périopératoire?.....	30
Les risques des transfusions en fonction des produits sanguins.....	32
Les risques des transfusions en fonction des différents contextes cliniques.	38
En résumé.....	40
Chapitre 4.	
Gestion Personnalisée du Sang : la théorie	42
Définition de la Gestion Personnalisée du Sang	42
Les trois piliers de la Gestion Personnalisée du Sang.....	43

Chapitre 5.	
Gestion Personnalisée du Sang : le 1 ^{er} pilier de la GPS	48
Le premier pilier de la GPS : l'optimisation de l'érythropoïèse.....	48
Avant l'opération.....	48
Détection de l'anémie	48
Prise en charge de l'anémie	49
Traitement de l'anémie.....	49
Pendant l'opération	51
Après l'opération.....	51
Chapitre 6.	
Gestion Personnalisée du Sang : le 2 ^e pilier de la GPS	53
Le deuxième pilier de la GPS : la minimisation des pertes sanguines et du saignement	53
Avant l'opération.....	53
Prise en charge du risque de saignement : anticoagulants et antiplaquettaires.....	53
Minimiser les pertes iatrogènes.....	56
Le don de sang autologue.....	56
Pendant l'opération	57
Une technique chirurgicale méticuleuse et une hémostase soignée.....	57
Stratégies anesthésiques visant l'épargne sanguine	58
La récupération du sang autologue périopératoire (RSPO).....	59
L'hémodilution normovolémique (HNV)	61
Les agents pharmacologiques utilisés en prévention du saignement.....	62
Après l'opération.....	65
Minimiser, contrôler et prendre en charge le saignement postopératoire.....	65
Récupérer le sang autologue.....	65
Prendre en charge l'hémostase.....	65
Chapitre 7.	
Gestion Personnalisée du Sang : le 3 ^e pilier de la GPS	72
Le troisième pilier de la GPS : l'optimisation de la réponse physiologique à l'anémie.....	72
Les bases physiologiques de l'adaptation à l'anémie.....	72
Avant l'opération.....	73
Pendant l'opération	75
Après l'opération.....	76

Chapitre 8.	
Les bénéfices cliniques de la Gestion Personnalisée du Sang.....	79
La GPS diminue les transfusions	79
La GPS diminue la morbidité, la durée de séjour et la mortalité.....	80
Chapitre 9.	
Les aspects économiques de la Gestion Personnalisée du Sang.....	83
Les dépenses liées à la mise en place de la GPS	83
Les économies liées aux produits sanguins	84
Les économies liées à la diminution des complications, de la durée de séjour et de la mortalité.....	86
Chapitre 10.	
La Gestion Personnalisée du sang : l'expérience du CHUM	90
La mise en place de la Clinique d'anémie préopératoire au CHUM	90
Le parcours du patient avant l'opération	92
La clinique d'anémie préopératoire (CAP).....	92
La clinique préopératoire (CPO).....	97
Les mesures prises pendant l'opération	98
Après l'opération : que fait-on?	99
En résumé.....	100
Chapitre 11.	
Conclusions.....	102
Bref rappel des principales recommandations	102
La GPS est-elle au-dessus de tout soupçon?	103
Pas de demi-mesures : visons l'excellence d'emblée	104
Remerciements.....	107
Conflits d'intérêts.....	108
À propos de l'auteur.....	109
Bibliographie	110

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AOD	Anticoagulant oral à action directe
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
CAP	Clinique d'anémie préopératoire
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (Québec)
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CEC	Circulation extra-corporelle
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CLSC	Centre locaux de services de santé
CPO	Clinique préopératoire
DRG	Diagnostics Reliés pour la Gestion (Québec)
ERC	Étude randomisée contrôlée
GPS	Gestion Personnalisée du Sang
HAS	Haute Autorité de santé (France)
HNV	Hémodilution normovolémique
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
NATA	<i>Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis</i> (société savante basée en Europe)
OAPPT	Œdème aigu pulmonaire post transfusionnel
PBM	<i>Patient Blood Management</i> (équivalent de la GPS, en anglais)
RSPO	Récupération du sang autologue périopératoire
SABM	<i>Society for the Advancement of Patient Blood Management</i> (société savante basée aux États-Unis)

GLOSSAIRE DES PRINCIPAUX TERMES UTILISÉS

Allogénique : À l'égard d'un don de sang, se dit lorsque le sang prélevé d'un individu est destiné à la transfusion à un autre individu ou à la fabrication de drogues pour usage humain.

Anémie : Diminution du nombre de globules rouges dans le sang. Cette diminution est mesurée par le contenu en hémoglobine des globules rouges qui s'exprime en grammes par litre (g/L). La concentration normale est de 120 g/L ou plus chez la femme (non enceinte) et de 130 g/L ou plus chez l'homme.

Anticoagulant : Substance naturelle ou médicamenteuse susceptible d'arrêter ou de ralentir le processus de la coagulation.

Antiplaquettaire : Médicament qui inhibe l'agrégation plaquettaire.

Autologue : Se dit d'une transfusion lorsque le donneur et le receveur sont le même individu.

Bactériémie : Présence transitoire de bactéries dans le sang.

Coagulation : Processus par lequel les facteurs de coagulation, présents dans le plasma, interagissent avec les surfaces des plaquettes pour, *in fine*, produire de la fibrine. En se formant au niveau du clou plaquettaire ancré à la paroi, la fibrine renforce le caillot.

Cryoprécipités : Les cryoprécipités sont préparés à partir du plasma (congelé) décongelé. La partie insoluble (précipité) est congelée à nouveau. Les cryoprécipités contiennent des facteurs de coagulation, particulièrement le fibrinogène. En cas d'hémorragie massive, les cryoprécipités sont utilisés pour compenser la perte en fibrinogène, le facteur de coagulation dont la diminution est la plus rapide.

Culot globulaire : Unité de globules rouges obtenue après fractionnement d'un don de sang en culot globulaire, plasma et plaquettes. Les culots globulaires se conservent pendant 42 jours à une température entre 1 et 6 °C.

Demi-vie : Le temps de demi-vie ou demi-vie est le temps nécessaire pour que les concentrations du médicament dans le sang ou la quantité de médicament dans le corps diminuent de 50 %.

Érythropoïèse : Formation des globules rouges dans la moelle osseuse, à partir des cellules souches indifférenciées.

Érythropoïétine : Hormone naturelle sécrétée par le rein qui stimule l'érythropoïèse.

Étiologie : La cause d'une maladie.

Ferriprive : Se dit d'un état où existe une carence en fer.

Hématinique : Substance qui aide à la formation des globules rouges.

Hémostase : Ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Y participent les facteurs de la coagulation, les plaquettes et les globules rouges.

Hypovolémie : État présent lorsque le volume sanguin circulant dans les réseaux artériel et veineux est diminué, comme après une perte de sang subite. L'hypovolémie se manifeste initialement par une tachycardie et, si elle devient plus sévère, par une hypotension.

Iatrogène : Se dit des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.

Intraopératoire : Pendant l'intervention chirurgicale.

Macrocytaire : Se dit de globules rouges de taille plus grande que la normale.

Martial : Relatif au fer.

Médullaire : Qui a trait à la moelle osseuse.

Microcytaire : Se dit de globules rouges de taille plus petite que la normale.

Moelle osseuse : Substance molle, grasseuse, qui remplit le canal médullaire et les alvéoles de la substance spongieuse au centre des différents os, responsable de la production de tous les éléments figurés du sang.

Normocytaire : Se dit de globules rouges de taille normale.

Normovolémie : État présent lorsque le volume sanguin circulant dans les réseaux artériel et veineux est normal. Le patient peut être normovolémique même s'il est anémique.

Périopératoire : Avant, pendant et après l'intervention chirurgicale.

Plaquettes : Les plaquettes contribuent à l'hémostase. Lorsqu'un vaisseau sanguin est sectionné, elles adhèrent à la brèche vasculaire pour former le clou plaquettaire qui arrête le saignement. Les plaquettes se conservent entre 20 et 24 °C pendant sept jours.

Plasma : Composante liquide du sang dans lequel baignent trois types de cellules : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Le plasma est composé de 90 % d'eau et de 10 % de protéines, dont l'albumine (utile pour traiter les grands brûlés et les maladies du foie), les immunoglobulines (utilisées pour traiter les déficits immunitaires et certains troubles neurologiques) et les facteurs de coagulation. Congelé, le plasma se conserve pendant un an.

Postopératoire : Après l'intervention chirurgicale.

Préopératoire : Avant l'intervention chirurgicale.

Programmée (ou réglée) : Se dit d'une intervention chirurgicale non urgente et qui peut être mise au programme opératoire à tout moment. Le terme « élective » est un anglicisme qui ne devrait pas être utilisé.

Prophylaxie : Ensemble de moyens médicaux, incluant des médicaments, mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension d'une maladie.

Réticulocytes : Forme jeune des globules rouges.

Réticulocytose : Augmentation du nombre de réticulocytes dans le sang. La réticulocytose indique que la moelle est en train de produire des globules rouges.

PRÉFACE

Que veut dire l'acronyme GPS? Pour la grande majorité des gens, GPS évoque un appareil qui nous guide pour se rendre à un endroit voulu. S'il est vrai que le GPS est l'abréviation pour *Global Positioning System*, la « GPS » réfère à un univers bien différent, celui de la médecine transfusionnelle. En effet, il s'agit de l'acronyme pour la « gestion personnalisée du sang », traduction française du *Patient Blood Management* (PBM). Par contre, le concept est semblable, la GPS étant appelée à nous guider dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une chirurgie majeure à risque hémorragique et nous permettre d'atteindre l'excellence dans la qualité des soins périopératoires prodigués à ces patients.

Mais qu'est-ce que la GPS? La définition a évolué au cours de la dernière décennie et il existe plusieurs définitions. Cependant, je me permettrai d'utiliser celle proposée pour les patients au chapitre 4 du présent ouvrage : « La Gestion Personnalisée du Sang consiste en une approche centrée sur le patient, systématique, dans laquelle différentes spécialités médicales travaillent de concert et utilisent les meilleurs traitements afin de préserver le sang du patient. Pour cela, le saignement est contrôlé et l'anémie traitée en temps opportun, l'objectif étant d'améliorer la santé du patient. Les valeurs, les préférences et les choix du patient sont au cœur de la démarche ». La GPS n'est donc pas limitée à éviter les transfusions sanguines (car elles ont toujours leur place dans la pratique médicale) mais elle est plutôt un ensemble de mesures mises en place en préopératoire, peropératoire et postopératoire pour optimiser le taux d'hémoglobine du patient, contrôler les saignements et améliorer la santé des patients.

Dans cet ouvrage complet et accessible, le Dr Jean-François Hardy démystifie la GPS et présente les trois piliers qui la caractérisent soit : optimiser l'érythropoïèse, minimiser les pertes sanguines et le saignement et finalement, optimiser la réponse physiologique à l'anémie.

Une attention particulière est portée à la gestion de l'anémie durant la période préopératoire. En effet, il a été clairement démontré qu'une correction de l'anémie avant la chirurgie améliorera le devenir des patients en diminuant la mortalité et la morbidité postopératoire. De manière très pratique, l'auteur présente comment l'anémie peut être corrigée de manière relativement rapide avant une chirurgie et présente le parcours type d'un patient pris en charge par une clinique d'anémie préopératoire. De même, il présente comment le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a implanté un tel programme, afin que d'autres puissent bénéficier de cette expérience.

Les dix dernières années ont vu l'émergence de nombreux programmes de GPS à l'échelle internationale et les retombées positives de tels programmes sont bien documentées dans la littérature médicale et dans ce livre. Pour le bénéfice de tous les patients québécois, l'instauration de tels programmes dans tous les hôpitaux est hautement souhaitable. On ne peut qu'espérer que la lecture de cet ouvrage inspirera les professionnels de la santé à déployer tous les efforts pour que la GPS soit disponible pour chaque patient pouvant en bénéficier dans un avenir rapproché. À terme, patients et professionnels de la santé ne sauront envisager une intervention chirurgicale en présence d'anémie si, bien sûr, le temps et les circonstances permettent sa correction.

Dre Nancy Robitaille

Vice-Présidente à la médecine transfusionnelle,
Héma-Québec

AVANT-PROPOS

La GPS est un concept qui est présent depuis plusieurs années dans la littérature médicale. Mais, comme sa mise en œuvre exige d'importants changements dans les pratiques de plusieurs spécialités, ainsi qu'une contribution financière de la part des autorités hospitalières, la GPS tarde à voir le jour dans de nombreux milieux et ce, au détriment de nos patients. En 2005, j'ai eu le plaisir, en collaboration avec divers acteurs du monde de la santé et de l'éducation, de fonder la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal. Un des objectifs importants de la Chaire est d'améliorer la pratique transfusionnelle au Québec et ailleurs dans le monde, dans la mesure de ses moyens. La mise en œuvre de la GPS fait aujourd'hui partie de cette démarche.

De prime abord, la GPS s'adresse aux patients adultes devant bénéficier d'une chirurgie majeure à potentiel hémorragique. Ainsi, ce livre devrait intéresser les médecins qui préparent les patients à l'opération (les médecins de famille, les internistes, les hématologues, les anesthésiologistes par exemple), les anesthésiologistes qui s'en occupent pendant l'intervention, les chirurgiens qui les opèrent et ceux qui les suivent dans la période postopératoire, les chirurgiens ou les intensivistes/réanimateurs, le cas échéant.

La GPS s'adresse également à la mère et à son enfant et à différentes spécialités médicales. Malheureusement, mon expertise se limite à la chirurgie chez les adultes et je laisse le soin à un autre d'écrire la suite en obstétrique, en pédiatrie et en médecine spécialisée. Ainsi, je suis anesthésiologiste, j'ai toujours pratiqué en milieu universitaire et j'ai donc une vision circonscrite des choses. Je ne suis pas chirurgien, ni hématologue. Mes collègues des autres spécialités et des autres milieux me pardonneront si j'ai pu commettre quelques erreurs, bien involontaires, malgré les nombreuses relectures du manuscrit. Le contexte est québécois, certes, et peut, parfois, ne pas s'appliquer à d'autres milieux/pays francophones. L'inverse est aussi vrai. Cependant, j'ai tenté de rendre la portée de cet ouvrage aussi internationale que possible.

J'espère que les étudiants en médecine et les résidents/internes juniors se sentiront concernés. Les enseignements en médecine transfusionnelle transmis par les médecins responsables de leur formation s'améliorent mais sont trop souvent incomplets ou, parfois, dépassés. Je souhaite que ce petit ouvrage leur permette de remettre l'anémie préopératoire, la transfusion et les risques encourus par leurs futurs patients dans une perspective plus juste et plus réaliste.

Les gestionnaires de services cliniques font, eux aussi, partie de la démarche. C'est grâce à eux que nous serons en mesure de mettre en place la GPS dans tous les hôpi-

taux du Québec où se font des chirurgies majeures. Et il en va de même partout dans le monde. Ce sont eux qui détiennent les cordons de la bourse et que nous devons convaincre si nous voulons que la GPS s'implante, pour le plus grand bien de nos patients.

Je souhaite également que les journalistes scientifiques s'intéressent à la GPS et qu'ils en fassent la promotion au Québec, au Canada et partout dans la francophonie.

Il y a eu, dans différents pays, dans différents milieux, plusieurs tentatives de développer la GPS. Certaines initiatives sont plus avancées que d'autres mais, une chose est certaine, il est clair que, ici comme ailleurs, la GPS demeure mal connue et mérite d'être mise au-devant de la scène médico-chirurgicale. **En fait, la GPS doit être mise de l'avant, si nous voulons atteindre l'excellence dans les soins des patients qui bénéficient d'une chirurgie majeure à potentiel hémorragique.**



Chapitre 1.

BRÈVE HISTOIRE DE LA GESTION PERSONNALISÉE DU SANG (GPS)

D'abord, qu'est-ce que la GPS?

Le principe qui sous-tend la GPS est très simple. Chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie majeure à risque hémorragique, il a été démontré que l'anémie préopératoire et les transfusions sanguines qui l'accompagnent, sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périopératoires. Ainsi, dans le cadre de la GPS, l'équipe hospitalière a recours aux meilleures pratiques afin de corriger l'anémie préopératoire, de contrôler le saignement pendant et après l'intervention et de minimiser les transfusions sanguines avec, comme objectif premier, d'améliorer le devenir du patient. C'est ça, la GPS. Le concept est simple mais, comme nous le verrons, la mise en œuvre de la GPS est plus complexe.

Mais comment en est-on arrivé là?

Avant que les transfusions ne deviennent une pratique courante comme nous la connaissons aujourd'hui, les cliniciens qui s'occupaient de malades à risque d'hémorragie tentaient, de manière méticuleuse, de prévenir le saignement et de conserver le sang du patient. Ainsi, en septembre 1899, dans le cadre du Congrès médical intercolonial d'Australasie tenu à Brisbane dans le Queensland,¹ le Dr Luther a insisté sur l'importance de traiter l'anémie chez la femme enceinte.² Le Dr Watson quant à lui a recommandé d'éviter les pertes sanguines pendant les chirurgies gynécologiques.³ Ils pratiquaient alors la conservation du sang ou *Blood Conservation*. En effet, à cette époque, les transfusions sanguines n'existaient tout simplement pas. Les médecins et les chirurgiens devaient donc traiter l'anémie avant une opération ou avant l'accouchement afin d'augmenter les réserves de leurs patient(e)s. Pareillement, ils faisaient tout en leur pouvoir pour éviter les pertes sanguines pendant l'opération. Ils conservaient une ressource précieuse et, à l'époque, irremplaçable.

1 Proceedings of the Intercolonial Medical Congress of Australasia. <https://archive.org/details/b28083593/page/n3>

2 Post-Partum Haemorrhage : Its Treatment - Anticipatory and Actual. <https://archive.org/details/b28083593/page/427>

3 The Saving of Blood in Gynaecological Operations. <https://archive.org/details/b28083593/page/406>

Avec l'émergence de la médecine transfusionnelle au début du 20^e siècle et le développement des banques de sang, la transfusion sanguine a pris un essor considérable en médecine. Tout d'un coup, les cliniciens avaient à leur disposition une méthode rapide et efficace pour corriger l'anémie et compenser les pertes sanguines. Ainsi, la transfusion sanguine est devenue l'une des procédures les plus utilisées en milieu hospitalier. Comme on nous l'a dit si souvent, la transfusion « sauve des vies ». Certes, la transfusion a permis d'importants développements en médecine (la greffe de moelle osseuse par exemple) et en chirurgie (telle la chirurgie cardiaque) et elle est sans contredit essentielle pour traiter les hémorragies massives secondaires à un accident de la route ou autre traumatisme majeur. Cependant, on en a souvent abusé en visant des taux d'hémoglobine choisis arbitrairement, sans relation avec l'état et les symptômes du patient. Comme nous le verrons plus loin (plus bas et Chapitre 2), les cliniciens visaient un taux d'hémoglobine de 100 g/L afin, disait-on alors, d'assurer un apport d'oxygène optimal aux tissus. Ainsi, ils transfusaient les malades systématiquement, en vue de remonter leur hémoglobine à 100 g/L, que le patient soit symptomatique ou non de son anémie. Or, on sait maintenant que l'anémie modérée est, le plus souvent, bien tolérée et que les transfusions ne sont pas nécessaires. **Ce sont ces transfusions inutiles ou mal avisées qui sont dangereuses.**

Ce sont les Témoins de Jéhovah qui, refusant les transfusions de produits sanguins pour des motifs religieux, nous ont obligés à revoir ce que l'on tenait pour acquis. Dans le cadre de programmes de *Bloodless Medicine and Surgery* (médecine et chirurgie sans transfusions), présents surtout aux États-Unis d'Amérique, des équipes multidisciplinaires ont combiné de nombreuses modalités thérapeutiques afin de permettre à ces patients de bénéficier de chirurgies majeures sans avoir recours à la transfusion. Mais d'autres malades ont bénéficié de cette approche, par exemple ceux qui ne peuvent être transfusés à cause de la présence d'anticorps et ceux qui ont un groupe sanguin rare pour lesquels le sang n'est pas toujours disponible.

L'arrivée du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au début des années 1980 a rendu le corps médical et les patients plus méfiants vis-à-vis des transfusions. Bien que dans les sociétés riches et avancées le risque de transmission du virus du SIDA par la transfusion soit devenu infinitésimal, d'autres risques viraux ont émergé, le virus Zika par exemple, sans compter ceux que l'on ne connaît pas encore.

Les transfusions sont également associées à toute une série de conséquences non négligeables pour les malades. Mentionnons, entre autres, les complications infectieuses (pneumonie, septicémie par exemple), la détresse respiratoire, l'insuffisance cardiaque par surcharge volémique, les événements cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, l'augmentation de la durée de séjour et de la mortalité à court et à long terme (1). Compte tenu des changements démographiques, du vieillissement de la population en particulier, l'approvisionnement en sang devient de plus en plus problé-

matique dans certains pays, la population âgée étant celle qui consomme le plus de soins - et de transfusions - et qui est le moins apte au don de sang, ce qui pourrait conduire à des pénuries de produits sanguins indispensables à la survie de certains patients. Finalement, les transfusions sont associées à des coûts non négligeables, au moins 600 \$ CA par unité de globules rouges lorsque sont incluses toutes les dépenses d'acquisition, de gestion de banque de sang et d'administration du produit.

Cela étant dit, que fait-on?

Nous avons vu que les transfusions ne sont pas exemptes d'effets indésirables parfois importants. Mais il faut également savoir que l'anémie préopératoire est un prédicteur indépendant de morbidité et de mortalité augmentées après la chirurgie (1). Ici, le mot indépendant, qui relève de la statistique, est important. Une analyse multivariée permet au chercheur de déterminer la contribution de divers facteurs (les variables) à la morbidité et la mortalité associées à une procédure chirurgicale. Ainsi, par exemple, un patient plus malade, anémique avant l'opération, transfusé, porteur de maladie respiratoire, cardiaque, etc. aura un risque plus élevé de présenter des complications postopératoires, voire même de mourir. Dans ce contexte, plusieurs études ont montré que l'anémie préopératoire prédit, indépendamment de toutes les autres conditions/maladies préexistantes du patient, l'augmentation des complications postopératoires. L'importante étude de Mussalam et coll. publiée en 2011 et portant sur 227 725 patients, montre que l'anémie préopératoire, même légère, est associée, de manière indépendante, à une augmentation de 30 à 55% de la morbidité et de la mortalité chirurgicales (2).

Partant du principe que le sang du patient est une ressource précieuse, nous devons donc tout faire pour augmenter ses réserves (corriger l'anémie avant la chirurgie), diminuer les pertes sanguines durant la chirurgie, éviter les transfusions dans la mesure du possible en adoptant des seuils transfusionnels « restrictifs » et apporter à celui-ci les traitements lui permettant de corriger son anémie après l'opération. Avant la fin des années 90, les cliniciens croyaient que le taux d'hémoglobine devait être maintenu à un niveau de 100 g/L (ou 10 g/dL) afin de permettre aux différents organes (cerveau, cœur, foie, reins en particulier) de fonctionner normalement. Depuis, de nombreuses études ont démontré que des seuils transfusionnels restrictifs (70 - 80 g/L) sont très bien tolérés. Une stratégie transfusionnelle restrictive permet d'éviter la transfusion d'au moins deux culots globulaires comparativement à une stratégie « libérale » (seuil transfusionnel de 100 g/L). Nous en reparlerons.

Nous sommes donc passés de l'ère pré-transfusionnelle durant laquelle les cliniciens pratiquaient la conservation du sang (*Blood Conservation*) à l'ère transfusionnelle durant laquelle la transfusion est devenue la réponse facile et universelle à tous les problèmes d'anémie et de saignement. Nous sommes maintenant à l'ère de la

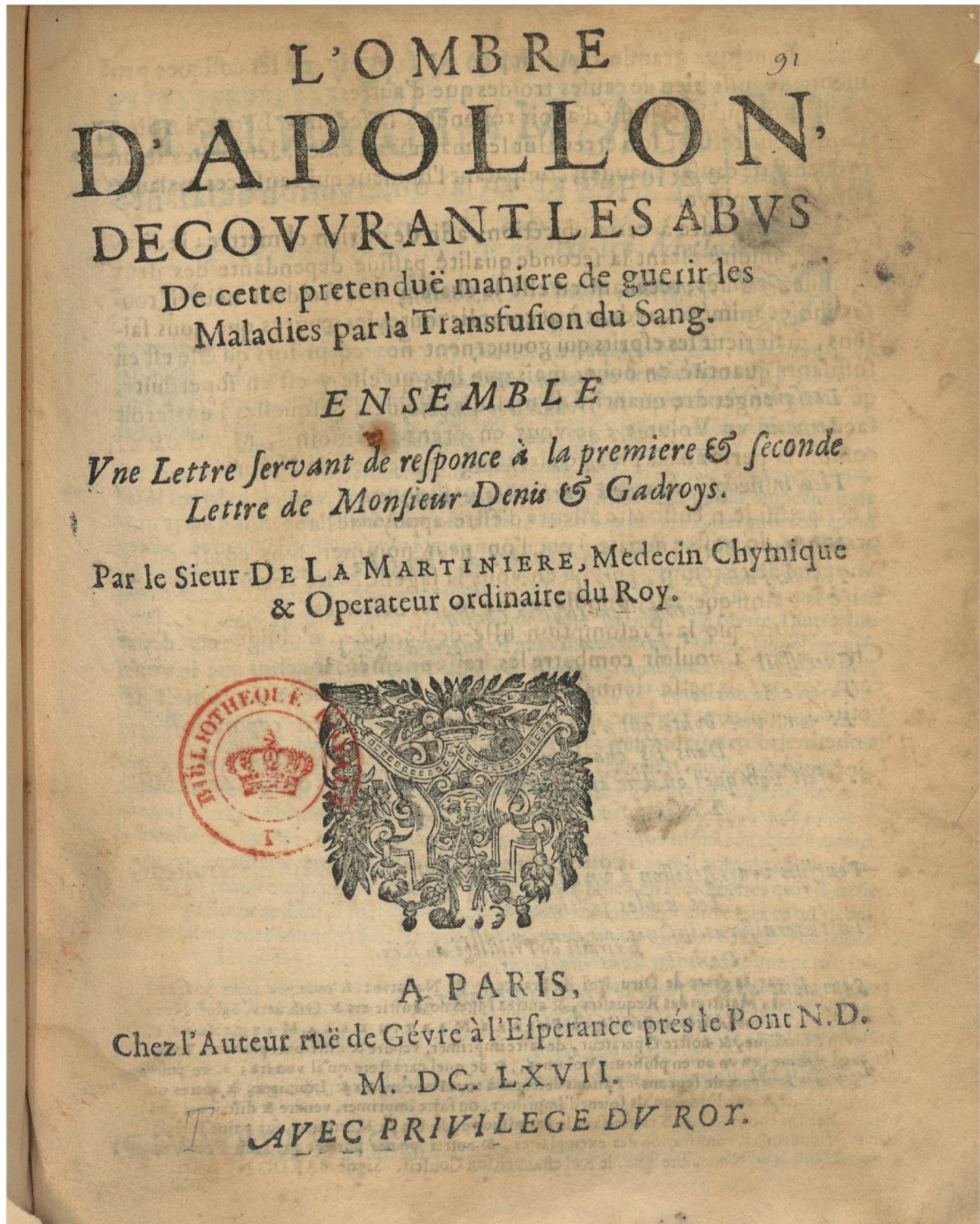
Gestion Personnalisée du Sang. Dans GPS, le terme « Personnalisée » est une référence directe au patient qui est au centre de la démarche. Notre but n'est pas, en soi, de simplement diminuer les transfusions mais bien, encore une fois, d'améliorer le devenir du patient en diminuant les complications et la mortalité périopératoires (3).

En 2010, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), reconnaissant l'utilisation excessive et inutile des transfusions et l'atteinte à la sécurité des patients, recommandait à ses membres, entre autres mesures, la mise en œuvre de programmes de GPS.⁴ En 2020, l'OMS renouvelait son appel à la mise en place de programmes de GPS en vue d'assurer un accès universel à des produits sanguins sécuritaires et de qualité.⁵

Pour ceux qui aimeraient approfondir le sujet par des recherches en ligne ou autres, sachez que le terme anglais pour la GPS est *Patient Blood Management* ou PBM. De plus en plus d'articles scientifiques ou destinés à un public plus large sont publiés en ce moment sur le sujet.

4 Sixty-third WH Assembly. Availability, safety and quality of blood products. 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf.

5 WHO. Action framework to advance universal access to safe, effective and quality-assured blood products. 2020-2023. <https://www.who.int/publications/i/item/action-framework-to-advance-uas-bloodprods-978-92-4-000038-4>



« L'ombre d'Apollon, découvrant les abus de cette prétendue manière de guérir les maladies par la transfusion du sang » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France



Chapitre 2.

L'ANÉMIE ET SON TRAITEMENT AVANT LA CHIRURGIE

Définition de l'anémie

Chez la femme, l'hémoglobine moyenne oscille entre 130 et 139 g/L et, chez l'homme, entre 140 et 149 g/L. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, l'anémie se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L chez la femme, à 110 g/L chez la femme enceinte et à 130 g/L chez l'homme. Cette définition de l'anémie n'est pas universelle mais c'est la plus utilisée et c'est donc celle que nous avons adoptée dans ce livre. Pour plusieurs raisons, certains considèrent que le seuil de 130 g/L est valable tant pour les hommes que pour les femmes. Nous en reparlons plus loin.

Quelle est la fréquence de l'anémie?

L'anémie est une condition médicale très fréquente dans la population générale, affectant 32,9% de la population mondiale selon l'étude de Kassebaum et coll. (4). Sur la planète, l'anémie est responsable de 68,36 millions d'années vécues avec une incapacité, soit 8,8% du total des années vécues avec incapacité, toute pathologie confondue. Bonne nouvelle, la prévalence de l'anémie a diminué, passant de 40,2% en 1990 à 32,9% en 2010.

Pour ce qui est de la population chirurgicale, selon la littérature mondiale, l'incidence d'anémie préopératoire varie de 24% en chirurgie gynécologique à 39% en chirurgie générale. En 2017, Muñoz et coll. ont décrit les taux d'hémoglobine et les réserves en fer chez 3 342 patients devant être opérés dans cinq hôpitaux espagnols entre 2008 et 2014 (5). La prévalence globale de l'anémie (définie dans cet article comme une hémoglobine inférieure à 130 g/L pour les deux sexes) était de 36%, avec des variations par type de chirurgie. L'incidence d'anémie était la plus basse chez les hommes opérés pour une prostatectomie radicale et la plus haute chez les femmes se présentant pour une chirurgie gynécologique.

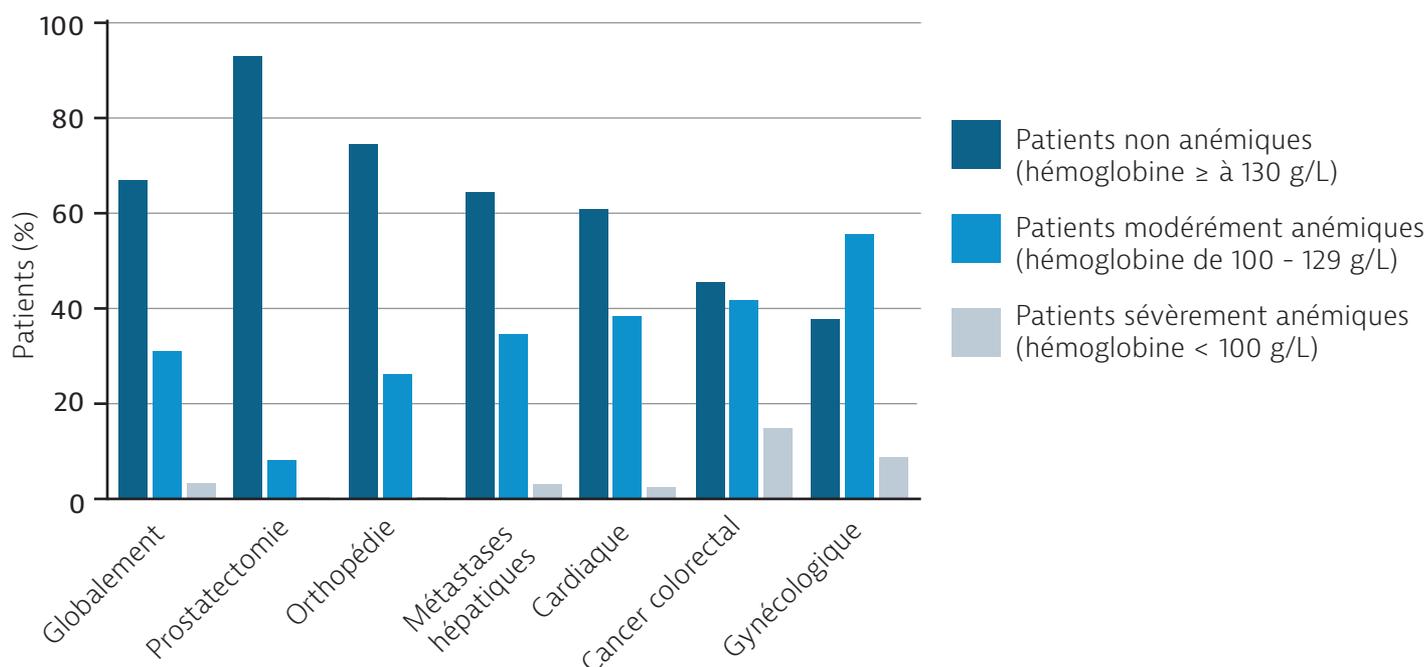


Figure 2.1. Incidence d'anémie préopératoire en fonction de la spécialité chirurgicale. Les colonnes bleu foncé représentent les patients non anémiques (hémoglobine \geq à 130 g/L), les colonnes bleu moyen les patients modérément anémiques (hémoglobine de 100 - 129 g/L) et les colonnes grises les patients sévèrement anémiques (hémoglobine < 100 g/L). Adapté de Munoz et coll.(5).

Nous étions curieux de savoir si ces chiffres s'appliquaient à notre milieu (chacun de nous pense toujours qu'il fait mieux qu'ailleurs...). Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), en 20125, nous avons donc effectué un audit de notre pratique (données disponibles auprès de l'auteur) en révisant les dossiers de 1 136 patients opérés en chirurgie orthopédique, cardiaque, vasculaire, thoracique et en neurochirurgie en 2013. Cet audit a montré que 32,2% de nos patients étaient anémiques avant la chirurgie. La majorité des patients anémiques se retrouvait en chirurgie cardiaque et en orthopédie. Les patients anémiques étaient plus transfusés (3,9 vs. 1,3 unités de globules rouges), avaient significativement plus de complications postopératoires (événements cardiaques, insuffisance rénale, infection, hémorragie et confusion mentale) et leur taux de mortalité était de 3,5% vs. 1,5% chez les patients non anémiques. Donc, nos données sont tout à fait semblables à celles publiées dans la littérature mondiale (6).

Dans le même ordre d'idées, une seconde étude effectuée au CHUM en 2016 chez 1 030 patients anémiques opérés pour une chirurgie majeure à risque hémorragique en 2013-14 nous a montré que seulement 29,8% des patients avaient une cause diagnostiquée d'anémie, que 22,6% avaient une cause soupçonnée d'après les analyses disponibles au dossier et que 47,6% n'avaient tout simplement pas été investigués avant la chirurgie (données disponibles auprès de l'auteur).

En résumé, l'anémie est fréquente et nous nous en préoccupons trop peu avant la chirurgie. Cette situation doit changer.

Quelles sont les causes de l'anémie?

L'anémie ferriprive

L'étude de Kassebaum et coll. (4) mentionnée précédemment détaille les causes de l'anémie dans la population générale. La cause la plus fréquente de l'anémie est la déficience en fer, étant responsable d'environ 50% des cas. Cette proportion varie en fonction du sexe, de l'âge et de la région géographique mais la déficience en fer demeure la première cause d'anémie tant chez l'homme que chez la femme.

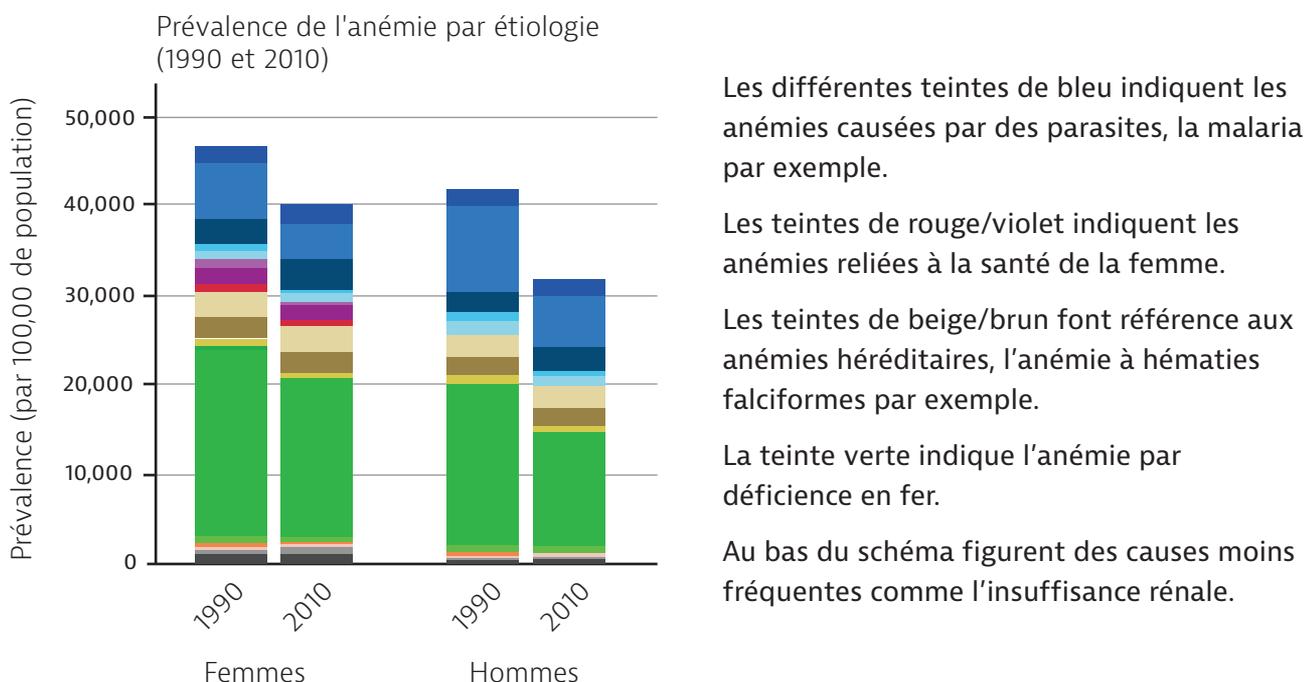


Figure 2.2. Prévalence de l'anémie en fonction de l'étiologie. Adapté de Kassebaum et coll.(4)

Comme l'organisme ne possède pas de mécanisme naturel pour excréter le fer, la principale cause d'anémie ferriprive est la perte sanguine, le plus souvent en raison de menstruations abondantes ou de saignement gastro-intestinal (7). Les causes d'anémie ferriprive sont détaillées dans le Tableau 2.1. L'anémie ferriprive liée aux menstruations abondantes et à la difficulté d'absorber suffisamment de fer pour pallier les pertes est fréquente. Une étude publiée en 1967 a montré que 25% des jeunes femmes en bonne santé et allant à l'université n'avaient aucune réserve en fer au niveau médullaire et que 33% avaient des réserves réduites. La seconde cause de carence martiale est la perte par le tractus gastro-intestinal. Évidemment, on craint ici la présence d'un cancer, présent chez 10% des patients âgés se présentant avec une anémie ferriprive. Le plus fréquent est le cancer du côlon, suivi par les tumeurs digestives hautes, le cancer de l'estomac par exemple. L'ingestion d'Aspirine® et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène peuvent causer des ulcères gastriques ou des gastrites, un saignement à bas bruit et une anémie ferriprive. La chirurgie bariatrique diminue l'absorption du fer au niveau du duodénum et est responsable d'une anémie ferriprive chez 23 - 50% des opérés. De manière

paradoxe, les athlètes peuvent présenter une anémie ferriprive. Les causes sont multiples et complexes : pertes intestinales; hémolyse secondaire aux contractions musculaires intenses avec perte de fer dans les urines; diminution de l'absorption du fer secondaire à l'inflammation chronique (voir plus loin, section sur l'anémie inflammatoire). Les patients souffrant de maladies intestinales inflammatoires, la maladie de Crohn par exemple, perdent du sang au niveau de l'intestin enflammé, l'inflammation diminuant l'absorption du fer. La maladie cœliaque et les malformations artério-veineuses sont d'autres causes possibles d'anémie ferriprive. Finalement, mentionnons que la viande est la principale source de fer alimentaire. Chez ceux qui n'en mangent pas (diète de type végane ou végétarienne), il faudra consommer des aliments comme la mélasse, les lentilles, le tofu, les épinards, les pois chiches, et autres aliments riches en fer afin de prévenir la carence martiale.

Une autre cause, souvent négligée dans le diagnostic différentiel, est la carence en fer chez les donneurs de sang. Un donneur régulier (3 à 4 fois par année sur plusieurs années) présente souvent une carence martiale sans anémie. Le simple fait de poser la question permettra d'éviter les examens invasifs à la recherche de sources de spoliation. Les déferrer du don de sang et reconstituer leurs réserves en fer permettra de les amener à la chirurgie dans de bonnes conditions sur le plan hématologique.

- Pertes menstruelles
- Grossesse et accouchement
- Pertes gastro-intestinales
 - Cancer
 - Gastrite
 - Helicobacter pylori : ulcère ou gastrite atrophique
 - Tænia (ver solitaire) et autres parasites
 - Diverticule de Meckel
 - Malformations vasculaires
- Obésité et chirurgie bariatrique
- Maladie coeliaque ou maladies intestinales inflammatoires (p. ex. la maladie de Crohn)
- Hématurie
- Don de sang répété sur une période prolongée

Tableau 2.1. Principales causes de la déficience en fer - adapté de DeLoughery (7).

Dans la population chirurgicale, comme celle étudiée au CHUM en 2013-2014, la situation est un peu différente : environ 1/3 des patients présente une anémie ferriprive, 1/3 une anémie inflammatoire et 1/3 une anémie difficile à investiguer et diagnostiquer dans les délais normaux avant l'opération. De plus, ces proportions varient quelque peu en fonction de la population évaluée. Par exemple, l'anémie ferriprive

est plus fréquente chez les patients cardiaques, près de 50% des cas; l'anémie inflammatoire est plus fréquente en orthopédie, près de 50% des cas.

L'étude de Muñoz et coll. portant sur 3 342 patients (5), mentionnée précédemment, nous présente la répartition des types d'anémie par spécialité chirurgicale (Figure 2.3). Parmi les 986 patients anémiques, 61,6% présentaient une carence en fer absolue, 10,2% une séquestration du fer (anémie inflammatoire) et 15,2% des réserves en fer insuffisantes pour faire face à la chirurgie proposée, les proportions variant en fonction du type de chirurgie. La carence en fer absolue, présente surtout chez les patients atteints de cancer colorectal ou chez les patientes de gynécologie, mais également en orthopédie, en chirurgie cardiaque, chez les patients atteints de métastases hépatiques et ceux devant bénéficier d'une prostatectomie, se traduit par une anémie par manque de fer. Dans la séquestration du fer, le fer en réserve est adéquat mais a de la difficulté, en raison de l'inflammation, à être transféré à la moelle pour la production de globules rouges. Ce type d'anémie est moins fréquent mais se retrouve dans tous les types de chirurgie mentionnés précédemment. Lorsque les réserves en fer sont basses mais qu'il n'y a pas encore d'anémie, on parle de carence martiale, présente surtout en orthopédie, en gynécologie et chez les patients atteints de métastases hépatiques et un peu moins dans les autres types de chirurgie.

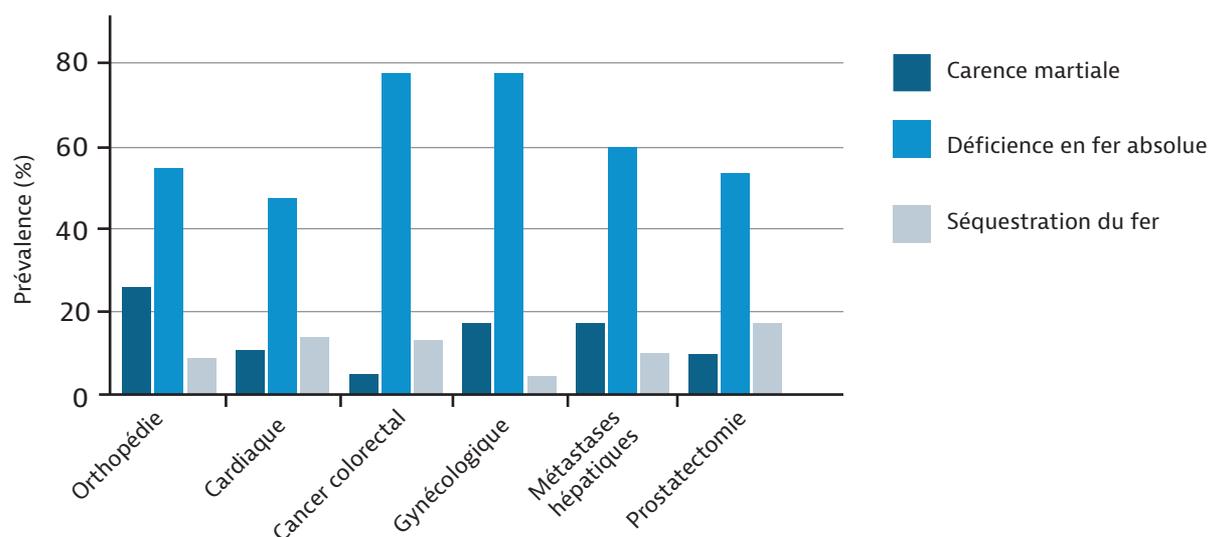


Figure 2.3. Répartition des états ferriprives chez les patients anémiques, par spécialité chirurgicale. Adapté de Muñoz et coll. (5).

Mais qu'est-ce que l'anémie inflammatoire?

L'anémie inflammatoire ou l'anémie des maladies chroniques (*anemia of chronic disease*) est associée à des infections bactériennes ou virales (le virus du SIDA par exemple), aux pathologies inflammatoires (comme l'arthrite rhumatoïde ou les maladies inflammatoires de l'intestin) et à l'insuffisance rénale chronique. L'anémie s'explique, entre autres, par le fait que l'inflammation entraîne une diminution de l'absorption du fer (secondaire à une augmentation de l'hepcidine sécrétée par le foie) et une diminution de l'érythropoïétine, hormone sécrétée par le rein qui stimule

l'érythropoïèse (8). L'anémie reliée aux cancers est également catégorisée comme étant inflammatoire, incluant les cancers hématologiques. Pour ces derniers, on considère plutôt l'étiologie comme étant, initialement, secondaire à l'envahissement médullaire par les cellules tumorales puis, secondaire aux effets myéloablatifs de la chimiothérapie. Plusieurs tumeurs solides ne sont pas accompagnées d'anémie et si anémie il y a, elle est souvent secondaire à la chimiothérapie. Il est important de bien garder l'anémie inflammatoire en tête car son traitement sera plus compliqué que celui d'une anémie ferriprive simple.

L'anémie par déficit en vitamine B12

L'autre cause d'anémie relativement fréquente et susceptible d'être rencontrée en période préopératoire est l'anémie pernicieuse, ou anémie secondaire au manque de vitamine B12. Elle affecte 4% des Canadiens âgés de plus de 30 ans. La carence a des origines diverses. Dans 50% des cas, il s'agira de la maladie de Biermer, maladie auto-immune qui cause une atrophie de la muqueuse gastrique et un défaut du facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 dans l'intestin grêle. Dans les autres 50% des cas, il s'agira de défauts d'absorption à la suite d'une résection gastrique, un *bypass* gastrique (chirurgie bariatrique), une gastrite chronique, une résection de l'intestin grêle, une maladie de Crohn, etc. Les personnes âgées absorbent moins bien (via l'intestin grêle) la vitamine B12 contenue dans les aliments (principalement la viande et les produits laitiers), expliquant pourquoi les personnes âgées sont plus souvent touchées. Dans l'anémie pernicieuse, le volume globulaire moyen est augmenté (macrocytose). Le taux d'hémoglobine peut être très bas (inférieur à 70 g/L) mais l'anémie est en général bien tolérée. Selon le contexte clinique, l'investigation devra rechercher une atteinte du tube digestif supérieur. La gastroscopie pourra montrer des signes de gastrite atrophique, des polypes ou des signes d'infection à *Helicobacter pylori*. L'*Helicobacter pylori* est une bactérie communément présente dans l'estomac, à la suite d'une infection dans l'enfance. Environ la moitié de la population mondiale est contaminée mais peu de gens en souffrent. La bactérie peut être responsable d'ulcères de l'estomac ou du duodénum, d'inflammation gastrique (gastrite) ou de cancer de l'estomac. La gastrite atrophique secondaire à *Helicobacter pylori* peut mener à une carence en vitamine B12.⁶ Le traitement est à base d'antibiotiques et d'antiacides afin d'aider l'estomac à guérir.

L'anémie par déficit en acide folique

Des folates sont ajoutés dans les produits céréaliers enrichis au Canada et aux États-Unis, ce qui tend à réduire le risque de carence. Les folates sont également abondants dans divers aliments, végétaux et viandes, en particulier les légumes verts

6 Hypovitaminose B12 : quoi de neuf? <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-355/Hypovitaminose-B12-quoi-de-neuf>

crus, les fruits et les abats (le foie, par exemple). Les folates sont impliqués dans la maturation des globules rouges et sont nécessaires au développement du système nerveux du fœtus.⁷

Les causes les plus fréquentes de déficit en acide folique sont un apport insuffisant, par exemple chez les patients dénutris ou alcooliques, une augmentation de la demande, par exemple en raison de la grossesse ou de l'allaitement, et une absorption diminuée, par exemple dans la maladie cœliaque et autres syndromes de malabsorption, ou en raison de la prise de certains médicaments comme les antiépileptiques.

La carence en acide folique se traduit par une anémie macrocytaire qui ne peut être distinguée de la carence en vitamine B12. L'anémie se développe insidieusement et est souvent plus grave que ne le suggèrent les symptômes.

Comment traite-t-on l'anémie?

Le traitement de l'anémie ferriprive

Le traitement de l'anémie s'effectue en fonction du diagnostic posé à la suite des résultats de laboratoire obtenus lors de l'investigation. Il faut se rappeler que *l'anémie est un symptôme et que le traitement de la cause est primordial*, surtout si la cause sous-jacente est un cancer. **Dans le cadre de la GPS, le traitement préopératoire de l'anémie permettra au patient de se présenter à l'opération dans les meilleures conditions possibles, mais l'investigation, le diagnostic et le traitement devront être poursuivis après l'épisode de soins chirurgicaux.**

Nous parlerons ici des formes les plus courantes d'anémie : l'anémie ferriprive pure ou absolue (par manque de fer), l'anémie inflammatoire (par séquestration du fer) et l'anémie par manque de vitamine B12. La déficience en acide folique est une autre cause d'anémie bien connue mais en voie de disparition à la suite de l'addition d'acide folique dans l'offre alimentaire. De plus, dans le contexte chirurgical, même en l'absence d'anémie, il nous faut parler de réserves en fer insuffisantes (ou carence martiale) pour faire face aux pertes sanguines prévues durant l'opération et permettre la régénération de globules rouges en postopératoire. Donc, dans le contexte de la GPS et de la correction de l'anémie préopératoire, nous disposons de trois médicaments principaux, les « hématiniques » : le fer par voie orale ou par voie intraveineuse, la vitamine B12 et, le cas échéant, l'érythropoïétine. Au besoin, nous pourrions y adjoindre l'acide folique par voie orale.

7 Johnson LE. Déficit en folates. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/d%C3%A9ficit-en-folates>.

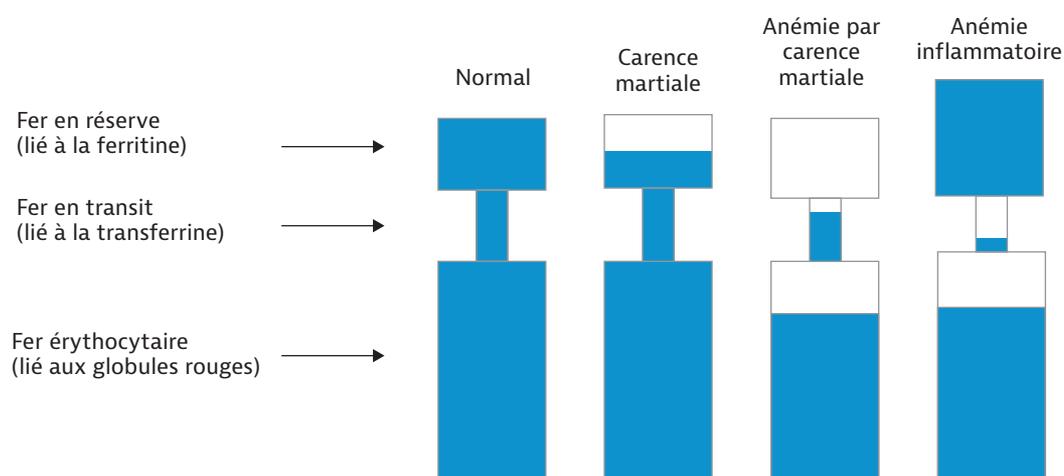


Figure 2.4. Relation entre les réserves en fer, le fer en transit et le fer érythrocytaire en fonction des différents états ferriprives et anémiques (ou non). Adapté de Crichton RR, et al. Iron therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration. 4th ed. Germany: 2008

Dans la Figure 2.4, on voit qu'en temps normal les réserves de fer sont pleines, la transferrine qui transporte le fer est saturée et les globules rouges contiennent une quantité normale de fer. Dans le premier stade de la déplétion martiale, les réserves de fer sont diminuées mais tout le reste est normal et il n'y a pas d'anémie – mais l'organisme n'aura pas assez de fer pour reconstituer les globules rouges perdus lors de l'opération. Dans le stade suivant, les réserves en fer sont épuisées, peu de fer transite dans le sang et le fer érythrocytaire est en baisse. Le patient est anémique, les globules rouges deviennent plus petits et plus clairs. Dans l'anémie inflammatoire, les réserves en fer sont normales mais l'organisme est incapable de transférer le fer à la moelle osseuse pour la fabrication de nouveaux globules rouges.

Ainsi, dans le cas d'une carence martiale sans anémie, le traitement consistera à administrer une seule dose intraveineuse de fer et le chirurgien pourra procéder à la chirurgie prévue sans délai. Dans le contexte préopératoire, il est très rare que le fer par voie orale soit utilisé. L'efficacité du fer oral est limitée par son absorption au niveau du tube digestif et par ses effets secondaires importants qui amènent les patients à abandonner le traitement.

Il existe de nombreuses préparations de fer intraveineux (Tableau 2.2) mais les plus intéressantes sont celles qui permettent d'administrer une dose importante de fer en une seule séance (fer unidose). Au Canada, en ce moment, une seule de ces nouvelles formulations est disponible, soit le dérisomaltose ferrique (anciennement fer isomaltoside 1000) connu sous le nom commercial de Monoferric®. Une dose maximale de 20 mg/kg peut être administrée en une seule séance de 30 minutes. Quand on sait que la quantité totale de fer chez une personne de 70 kg est d'environ 3 500 mg et que l'on peut administrer 1 400 mg en une seule dose (soit 40% du fer total), on comprend que la réplétion en fer sera rapide et efficace. Les autres préparations de fer IV disponibles au Québec ne permettent que l'administration de 300 mg ou

moins de fer et nécessitent 4 ou 5 injections intraveineuses pour obtenir le même résultat. Ainsi, même si le dérisomaltose ferrique est plus coûteux, l'administration en une seule séance diminue les coûts liés aux ressources professionnelles et au matériel médical utilisé lors de séances multiples et, au final, le coût sociétal de son utilisation est plus bas. C'est pourquoi l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a recommandé, en 2018, « au ministre d'inscrire Monoferric® sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie ferriprive ». ⁸ Le dérisomaltose ferrique peut être administré à l'hôpital ou en CLSC (les Centres locaux de services communautaires). Il est dilué dans 100 mL de solution saline et administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes. Les réactions indésirables sont rares (incidence de moins de 0,1%), minimisées par une perfusion lente et la plupart (comme la réaction de Fishbane, caractérisée par un *flushing* transitoire, des myalgies tronculaires et des douleurs articulaires) disparaissent lorsque la perfusion intraveineuse est arrêtée. La perfusion pourra être reprise de manière sécuritaire après 15 minutes. Comme pour tout autre médicament, une allergie grave (anaphylaxie) peut survenir et nécessiter un traitement à base d'épinéphrine/adrénaline. Heureusement, les réactions anaphylactiques sont rares, survenant dans moins de 1 / 200 000 administrations (9).

Tableau 2.2. Caractéristiques des différentes formulations intraveineuses de fer (10)

Nom générique	Gluconate de fer	Fer sucrose	Fer dextran de bas poids moléculaire	Carboxymaltose ferrique	Fer isomaltoside 1000 ou dérisomaltose ferrique	Ferumoxytol
Nom commercial	Ferrlecit®	Venofer®	Cosmofer® INFeD®	Ferinject® Injectafer®	Monofer® Monoferro® Monoferric®	FeraHeme® Rienso®
Contenu en fer en mg/mL	12,5	20	50	50	100	30
Dose unique maximale	125 mg	200 mg	20 mg/kg	20 mg/kg (max. 1 000 mg)	20 mg/kg	510 mg
Durée de l'infusion (1 000 mg)	720 min	300 min	90 – 150 min	≥ 15 min	≥ 15 min	≥ 15 min
Coût en € pour 1 000 mg	-	128	100	227	212	162

Le gluconate de fer et le fer sucrose sont disponibles depuis longtemps mais ils ne permettent pas l'administration de fortes doses en une seule séance d'une durée raisonnable. Hormis le dérisomaltose ferrique, la disponibilité et l'utilisation des autres formulations de fer unidose, soit le fer dextran de bas poids moléculaire, le

8 <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/monoferric-anemie-ferriprive-4532.html>

carboxymaltose ferrique, et le ferumoxytol varient selon les pays et les préférences locales.

Lorsque le patient présente une anémie par carence en fer, le fer unidose sera administré en première intention, accompagné de vitamine B12 pour s'assurer que l'organisme a bien tous les éléments requis pour la fabrication de globules rouges. Encore une fois, il faut se rappeler que l'anémie ferriprive est un symptôme et non une maladie en soi. Nous verrons plus loin qu'il sera souvent nécessaire d'amorcer une investigation en vue de trouver la cause de l'anémie, à moins évidemment que la cause ne fasse l'objet de la chirurgie planifiée, par exemple lorsque la chirurgie règlera le problème de saignement d'origine gynécologique ou digestive.

Le traitement de l'anémie inflammatoire

Dans le cas des anémies inflammatoires, le traitement par fer intraveineux sera nécessaire mais insuffisant. Il faudra stimuler l'érythropoïèse avec une hormone de synthèse, soit l'érythropoïétine recombinante ou la darbépoïétine qui a une plus longue durée d'action. L'érythropoïétine est sécrétée par le rein et est le principal, et probablement le seul, médiateur de l'induction de l'érythropoïèse en réponse à l'hypoxie (11). Lorsque nous sommes en haute altitude, la quantité d'oxygène dans le sang est diminuée (hypoxie) et, après un certain temps, l'organisme s'adapte en produisant plus de globules rouges afin de pouvoir transporter une quantité suffisante d'oxygène aux cellules. Pareillement, lorsqu'un patient est anémique, le transport d'oxygène aux cellules est diminué et l'organisme tente d'augmenter le nombre de globules rouges pour ramener l'oxygénation tissulaire à la normale. Comme nous l'avons vu précédemment, si les réserves en fer sont simplement insuffisantes, comme dans le cas de pertes sanguines chroniques et/ou importantes, la moelle osseuse pourra répondre adéquatement après l'administration intraveineuse de fer. Dans l'anémie inflammatoire, la production d'érythropoïétine est diminuée par l'inflammation et la supplémentation par voie sous-cutanée est donc nécessaire afin de stimuler la production de globules rouges. Le fer endogène étant moins disponible (« séquestré »), l'administration intraveineuse de fer est également nécessaire.

L'administration d'érythropoïétine est très efficace mais présente des inconvénients : le traitement est très coûteux et il doit être administré par injection. De fortes doses d'érythropoïétine sont associées à un risque accru de thromboses. La notion que le traitement par l'érythropoïétine favorise la progression tumorale demeure une préoccupation, basée sur une myriade d'hypothèses (12). Les études sur ce sujet sont contradictoires, de qualité variable et les résultats varient en fonction des doses administrées ou des seuils d'hémoglobine visés. Dans le contexte oncologique médical, il faudra éviter de dépasser une concentration de 120 g/L (12). *A contrario*, il faut se rappeler que la transfusion chez les patients cancéreux a été associée à un risque accru de thrombose et de récurrence du cancer ainsi qu'à une diminution

de la survie (voir Les risques des transfusions en fonction des différents contextes clinique - Chapitre 3), en sus des complications bien connues des transfusions (voir Les risques des transfusions en fonction des produits sanguins - Chapitre 3) (13). Dans la méta-analyse (2020) de Kaufner et coll., l'administration de fer intraveineux et d'érythropoïétine a réduit de 45% l'incidence de transfusion chez les malades bénéficiant d'une chirurgie orthopédique, digestive ou gynécologique, mais le nombre de transfusions de globules rouges par patient demeurait inchangé.(14) Le risque de complications ou de mortalité, ainsi que la durée de séjour, n'étaient pas affectés par l'administration de fer intraveineux et d'érythropoïétine (14). Le clinicien devra donc évaluer le rapport risques/bénéfices de l'utilisation à court terme d'érythropoïétine dans le contexte chirurgical. Contrairement aux études portant sur l'érythropoïétine avec ou sans fer intraveineux, dans le cadre de la GPS, l'érythropoïétine est administrée dans un ensemble de soins et c'est cet ensemble de soins qui produit des résultats positifs (15, 16).

Les doses d'érythropoïétine recommandées sont variables mais en règle générale, on parle de 40 000 unités (ou 600 unités/kg) par voie sous-cutanée par semaine pour quatre semaines. L'érythropoïétine peut être administrée à l'hôpital, en CLSC, au bureau/cabinet du médecin ou en auto-administration.

Le traitement de l'anémie par déficit en vitamine B12⁹

Le traitement de l'anémie pernicieuse est simple et consiste à reconstituer les réserves normales de vitamine B12, soit par injections intramusculaires rapprochées au début du traitement (1 mg/jour tous les deux jours x 6) puis tous les mois par la suite. Des doses quotidiennes de 0,5 à 2 mg par voie orale peuvent remplacer le traitement d'entretien par injection. La réponse au traitement est rapide et très efficace. On s'attendra à une augmentation de l'hémoglobine de 10 g/L par semaine.

Le traitement de l'anémie par déficit en acide folique

Le traitement de l'anémie par déficit en acide folique est simple et consiste à administrer l'acide folique par voie orale à des doses variant de 400 à 1 000 µg/jour. Les besoins moyens sont de 400 µg/jour et, chez la femme enceinte, l'apport journalier recommandé est de 600 µg/jour. En cas d'anémie macrocytaire, il faut exclure un déficit en vitamine B12 et traiter ce dernier simultanément.

9 <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/30-les-anemies-megaloblastiques-par-carence-en-vitamine-b12>

TRAITEMENT
DE
L'ANÉMIE



QUELQUES CONSIDÉRATIONS
SUR LES CURES D'AIR
DANS LA HAUTE-ENGADINE

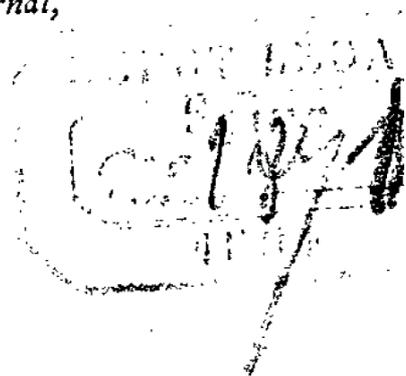
Par

S. A. RICHARD-WILLAM STEWARD

U. S. M. D. — S. M. R.

Membre de l'Académie pathologique de New-York,
Membre du M.-G.-D. Club de Philadelphie,
Membre correspondant du *Cent Med. Journal*,
de l'*U. S. medical press*, etc., etc.

Traduit de l'anglais



PARIS
SOCIÉTÉ DE PUBLICATIONS PÉRIODIQUES
13, QUAI VOLTAIRE, 13
—
1884

« *Traitement de l'anémie, quelques considérations sur les cures d'air dans la Haute-Engadine* » Source
gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Chapitre 3.

ANÉMIE, TRANSFUSIONS ET CHIRURGIE À POTENTIEL HÉMORRAGIQUE

Qu'est-ce qu'une chirurgie à potentiel hémorragique?

Nous parlons de chirurgie à potentiel hémorragique lorsque les pertes sanguines prévues dépassent 500 mL ou lorsque le risque de transfusion dépasse les 10%. Cependant, cette définition ne tient pas compte des différences homme-femme. Le volume sanguin chez un adulte normal varie de 65 (chez la femme) à 75 (chez l'homme) mL/kg. De plus, en moyenne, la femme aura un volume sanguin plus petit en raison de son poids (4 à 5 L) comparativement au volume sanguin d'un homme (5 à 6 L). Donc, une perte de 500 mL est, proportionnellement, beaucoup plus importante chez une femme de 50 kg que chez un homme de 80 kg. Les femmes se présentant pour une chirurgie à risque hémorragique avec une hémoglobine de 120 g/L sont significativement plus à risque d'être transfusées (Figure 3.1) que les hommes se présentant avec une hémoglobine de 130 g/L (17). Pour cette raison, certains ont recommandé, chez la femme, comme chez l'homme, l'atteinte d'une hémoglobine de 130 g/L avant la chirurgie (18).

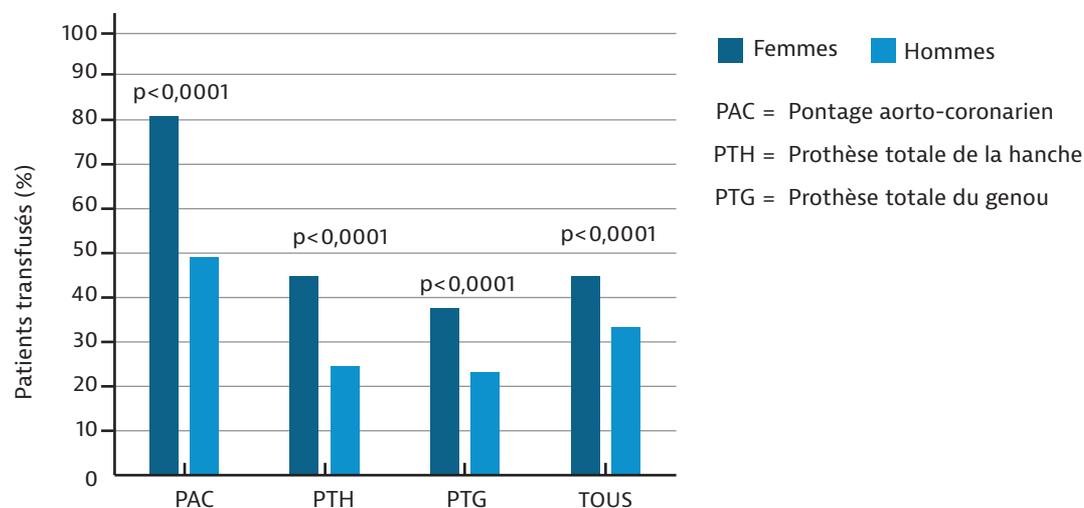


Figure 3.1. Dans cette étude autrichienne, on voit que les femmes sont systématiquement plus transfusées que les hommes. Adapté de Gombotz et coll. (17).

On comprend donc facilement que plus le patient est anémique avant la chirurgie et plus les pertes sanguines sont importantes durant l'opération, plus il risque de recevoir des transfusions. Parfois, une telle situation est inévitable, soit parce que la chirurgie est urgente et que le temps manque pour corriger l'anémie avant l'opération ou soit parce que le risque de saignement est très élevé pour une chirurgie

donnée (chirurgie de l'aorte thoracique, du rachis ou de certaines formes de cancer par exemple).

Quels sont les risques associés à l'anémie périopératoire?

Le premier risque majeur associé à une anémie extrême pendant la chirurgie est, sans contredit, une augmentation de la mortalité. Dans ce contexte où le taux d'hémoglobine est dangereusement bas (< 50 g/L), la transfusion de globules rouges demeure essentielle. Malheureusement, certaines situations excluent la transfusion comme traitement : les croyances religieuses interdisant la transfusion, la présence d'alloanticorps dirigés contre les globules rouges du donneur/transfusés, l'anémie hémolytique auto-immune (avec auto-anticorps perturbant les tests prétransfusionnels) et certains contextes dans lesquels le sang n'est tout simplement pas disponible (champ de bataille, accident dans un endroit reculé par exemple). Lorsque la transfusion n'est pas une option, il faudra minimiser la demande en oxygène de l'organisme (sédation adaptée, blocage neuromusculaire), stimuler l'érythropoïèse avec l'érythropoïétine et le fer intraveineux, augmenter la quantité d'oxygène dissoute dans le plasma (haute concentration d'oxygène inspiré) et, un jour peut-être, utiliser des transporteurs d'oxygène artificiels. Ces transporteurs ont fait l'objet d'intenses recherches, malheureusement infructueuses, dans les années 90 et sont peu ou pas disponibles en 2020. Utilisant ces modalités thérapeutiques complexes, quelques rapports de cas ont documenté une survie sans séquelles malgré des taux d'hémoglobine aussi bas que 7 - 20 g/L. Il est intéressant de savoir que l'effet d'une concentration d'oxygène inspirée de 100%, en augmentant le transport d'oxygène dissout dans le sang, équivaut à une augmentation approximative du taux d'hémoglobine de 30 g/L chez les patients ayant une fonction respiratoire normale [Feiner et coll. données non publiées, 2010, citées par Weiskopf (19)], permettant ainsi de pallier l'hypoxie en attendant de recevoir les produits sanguins de la banque de sang, le cas échéant.

Même si des cas de survie avec des concentrations d'hémoglobine très basses ont été rapportés, il faut bien réaliser que l'anémie profonde est associée à plus de complications et finit par entraîner la mort du patient. Dans une série de 300 patients Témoins de Jéhovah qui refusaient les transfusions, publiée en 2002 par Carson et coll., la mortalité à 30 jours après une chirurgie majeure non cardiaque passait de 0% lorsque l'hémoglobine était supérieure à 71 g/L à 100% lorsque l'hémoglobine était inférieure à 20 g/L (20). De manière semblable, la mortalité et/ou la morbidité (événements cardiaques sérieux, bactériémie, pneumonie, infection de plaie profonde) variaient entre 9,4 et 100% en fonction de la concentration d'hémoglobine (Figure 3.2).

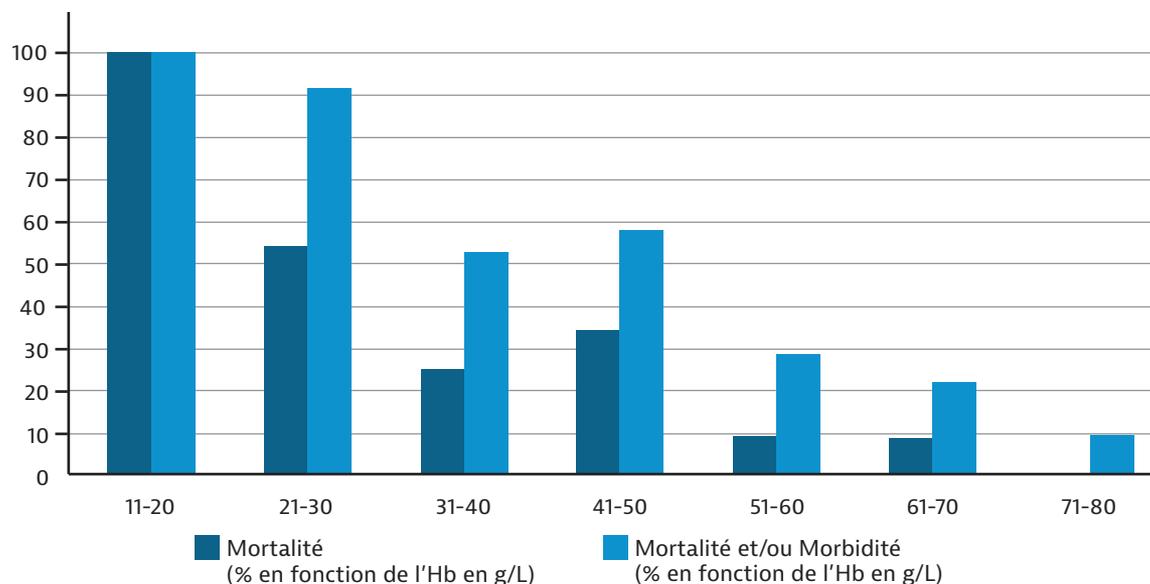


Figure 3.2. La mortalité, en bleu foncé, et la mortalité et/ou morbidité, en bleu moyen, augmentent jusqu'à 100% au fur et à mesure que la concentration d'hémoglobine diminue chez les 300 Témoins de Jéhovah décrits dans l'étude de Carson en 2002.

Dans cette étude, les principales causes de mortalité chez ces patients étaient le saignement, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale, la septicémie, l'infarctus du myocarde et les arythmies, plusieurs patients présentant, par ailleurs, une combinaison de ces morbidités. En 2010, Weiskopf a estimé, basé sur des données non publiées, que la concentration d'hémoglobine médiane associée à une mortalité induite par l'anémie était de l'ordre de 25 g/L (19).

Le clinicien doit garder à l'esprit que si des niveaux d'hémoglobine relativement bas sont bien tolérés (voir la section : Les risques des transfusions en fonction des différents contextes cliniques), la marge de sécurité devient de plus en plus mince lorsqu'on se rapproche de concentrations de l'ordre de 60 - 70 g/L. Le patient devra être monitoré attentivement et le clinicien devra être prêt à intervenir rapidement, quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit, si la concentration d'hémoglobine continue à diminuer.

Au risque de nous répéter, même si l'anémie est souvent moins importante que dans les situations extrêmes décrites ci-haut, et même si l'anémie est traitée avec des transfusions, elle reste associée à une nette augmentation de la mortalité et des complications chez le patient opéré. Ceci a été bien démontré dans la méta-analyse de Fowler et coll. (2015) portant sur près de 1 million de patients (949 445 exactement) bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, vasculaire, rachidienne ou autre (21). Dans cette méta-analyse de 24 études, 39,1% des patients étaient anémiques avant la chirurgie. L'anémie était associée à 2,9 fois plus de mortalité, 3,75 fois plus d'insuffisance rénale aiguë et 1,93 fois plus d'infections. Chez les patients cardiaques, le risque d'accident vasculaire cérébral était également augmenté de manière significative.

Dans l'étude de Beattie et coll. chez les patients bénéficiant d'une chirurgie majeure au *Toronto General Hospital*, l'anémie préopératoire (définie selon les critères de l'OMS) était fréquente (39,5% chez les hommes et 39,9% chez les femmes) et, après ajustement pour les variables confondantes pré- et périopératoires (incluant les transfusions), était associée à une augmentation importante de la mortalité (Figure 3.3), de l'ordre de 2,3 fois (22).

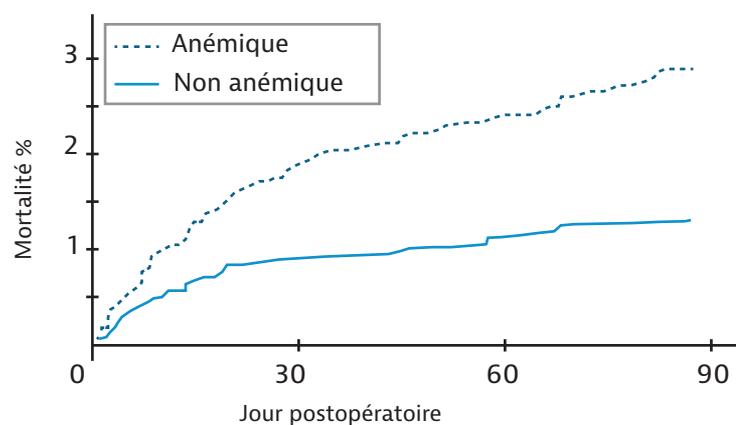


Figure 3.3. Augmentation de la mortalité postopératoire en fonction de la présence ou non d'une anémie préopératoire. Modifié d'après *Anesthesiology*, V 110, page 9A, mars 2009

Finalement, la conférence de consensus tenue à Francfort en 2018, visant à développer un ensemble de recommandations basées sur les données probantes, a revu 145 études (incluant 63 études randomisées) portant sur plus de 4 millions de patients. La conférence a conclu que l'anémie préopératoire était associée à un doublement de la mortalité postopératoire et ce jusqu'à 30 jours après la chirurgie. **La conférence a émis une recommandation forte à l'effet de détecter et de traiter l'anémie suffisamment tôt avant la chirurgie** (23).

Tout devra donc être mis en œuvre afin d'optimiser le taux d'hémoglobine avant la chirurgie, avec des hématiniques entre autres (voir le Chapitre 2 et le traitement de l'anémie). Une approche complémentaire, dont on ne parle pas assez souvent, consiste à minimiser les prélèvements sanguins diagnostiques et à utiliser les plus petits tubes requis. Cette approche contribuera de manière non négligeable à éviter le risque d'anémie préopératoire, particulièrement chez le malade hospitalisé.

Les risques des transfusions en fonction des produits sanguins.

Le patient anémique se présentant pour une chirurgie majeure à potentiel hémorragique court un risque plus élevé d'être transfusé que si sa concentration d'hémoglobine avait été normale au départ, ses réserves en globules rouges étant plus basses que chez une personne normale. Dans la méta-analyse de Fowler mentionnée précédemment, l'anémie était associée à une incidence multipliée par cinq de trans-

fusion de globules rouges (21). Cette augmentation des transfusions était valable tant pour la chirurgie non cardiaque que pour la chirurgie cardiaque. Une incidence de transfusions chez les patients anémiques trois fois plus élevée a été rapportée dans l'étude de Beattie mentionnée ci-haut (22). Or, ceci n'est pas bénin, les transfusions étant associées à plusieurs complications.

Avant que la transfusion ne devienne un traitement facile et généralisé de l'anémie, deux obstacles majeurs se sont dressés devant la médecine transfusionnelle. Le premier, les réactions d'incompatibilité lors des transfusions, a été surmonté par l'amélioration des connaissances sur les groupes ABO et les nombreux autres systèmes de groupes sanguins. Le second, largement ignoré pendant longtemps en médecine transfusionnelle mais mis en évidence lors du « scandale du sang contaminé » survenu dans les années 1980 et 1990, a été réduit par la découverte des virus du SIDA et de l'hépatite C et par le dépistage de plus en plus poussé de ces virus dans les dons de sang.¹⁰ Ainsi, suite à la diminution importante des réactions d'incompatibilité ABO et des infections transmises par le sang, les transfusions sont devenues « le traitement de choix » de l'anémie, étant considérées sécuritaires et comme un outil efficace permettant sans contredit d'améliorer l'oxygénation tissulaire. Or, ce n'est pas si simple.

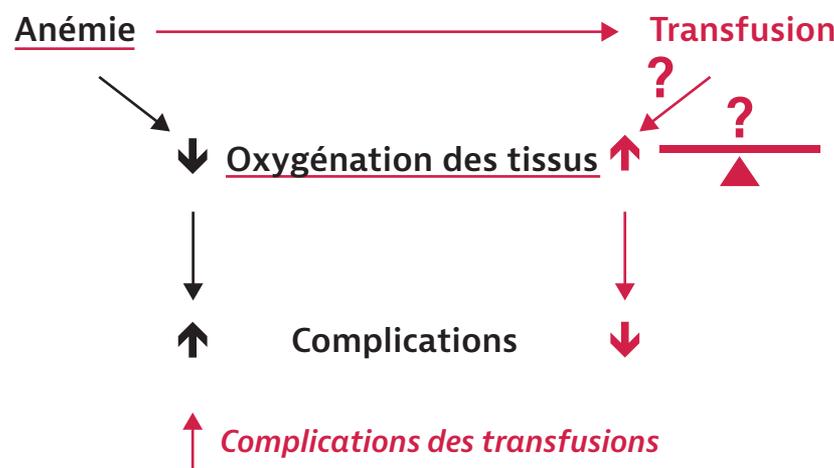


Figure 3.4 Le « dilemme transfusionnel » Ce schéma décrit la relation complexe entre l'anémie, la transfusion et les complications de l'anémie et/ou de la transfusion, ce que certains ont appelé le « *dilemme transfusionnel* ». En présence d'anémie, une transfusion est administrée en vue d'améliorer le transport d'oxygène aux tissus. Le résultat final de l'intervention, tout dépendant du contexte clinique, dépendra de la balance entre les complications dues à l'anémie et celles dues aux transfusions.

10 J'étais résident en anesthésiologie au début des années 1980. Avant octobre 1986, le risque de contracter l'hépatite C à la suite d'une transfusion était estimé à 0,45/100 transfusions ou 3,84%/patient, ce qui est énorme par rapport aux chiffres actuels (Donahue et coll. N Engl J Med 1992; 327:369-373). Mais personne ne s'en préoccupait...

Classiquement, le clinicien considère que l'anémie diminue l'apport d'oxygène aux tissus avec pour conséquence un risque accru de complications. De fait, lorsque l'anémie est profonde (hémoglobine < 50 g/L ou moins), ceci est certainement vrai. À ce moment, la transfusion sera sans aucun doute efficace et permettra de préserver les organes particulièrement sensibles à l'hypoxie comme le cerveau, le cœur, le foie et les reins. En revanche, la situation est toute autre lorsque les taux d'hémoglobine sont plus élevés. Traditionnellement, il était recommandé de transfuser afin de maintenir une hémoglobine de 100 g/L, particulièrement chez les malades de soins intensifs/réanimation et/ou souffrant d'une pathologie coronarienne. Or, à des niveaux d'hémoglobine de plus de 70 g/L, il n'est pas du tout évident que la transfusion améliore l'oxygénation tissulaire. Dans cette situation, les complications des transfusions deviennent plus importantes que les complications putatives de l'anémie. Encore une fois, **ce ne sont pas les transfusions essentielles à la survie que nous visons à éliminer mais bien les transfusions qui n'apportent aucun bénéfice au patient** et l'exposent aux complications potentielles de celles-ci.

Les complications infectieuses des transfusions sont bien connues du public et sont la première crainte invoquée lorsque l'on parle de risque transfusionnel. Toutefois, les économies riches et avancées ont investi des sommes importantes en vue de dépister les agents infectieux dans les dons de sang et ainsi améliorer la sécurité des unités transfusées. Au Canada, en 2003, Kleinman et coll. estimaient que le risque de transmission du VIH était de l'ordre de 1/4,7 millions d'unités (de globules rouges ou de plaquettes) transfusées, celui de l'hépatite C de l'ordre de 1/3,1 millions d'unités transfusées, celui de l'hépatite B de l'ordre de 1/1,24 millions d'unités transfusées et celui de l'hépatite A de 1/10 millions d'unités transfusées (24). Depuis 2003, la situation est en constante amélioration. Selon Héma-Québec, les risques résiduels d'infection par transfusion de sang allogénique potentiellement contaminé sont très faibles: 1 sur 23,1 millions de dons pour le virus du SIDA (VIH), 1 sur 11,8 millions de dons pour le virus de l'hépatite C, 1 sur 1,7 millions de dons pour le virus de l'hépatite B et 1 sur 12,5 millions pour le virus HTLV (le virus HTLV-1 cause principalement la leucémie ou le lymphome à lymphocytes T de l'adulte et la myélopathie associée au HTLV-1/paraparésie spastique tropicale). Cette analyse du risque a été effectuée en 2018 et repose sur 10 années d'observation de cas incidents chez les donneurs. Le Tableau 3.1 montre que, depuis les années 2000, les données sont très stables de cinq ans en cinq ans. Les estimés de 2018 sont donc encore valables aujourd'hui.¹¹ Une valeur de $p > 0,05$ indique que la différence entre les différents groupes (1997-2002, 2001-2006, etc.) n'est pas statistiquement significative.

11 Communication personnelle : Dr Marc Germain, Vice-président, Affaires médicales et innovation, Héma-Québec

Tableau 3.1. Risques résiduels pour les périodes 1997-2002, 2001-2006, 2006-2011 et 2006-2016.

Virus	1 ^{er} avril 1997 au 31 juillet 2002	1 ^{er} août 2001 au 31 juillet 2006	1 ^{er} août 2006 au 31 juillet 2011	1 ^{er} août 2006 au 31 juillet 2016	Valeur de p*
VHC	1/1 226 478	1/4 583 505	1/35 678 893	1/11 843 267	0,2492
VHB	1/278 413	1/954 548	1/941 327	1/1 691 967	0,3575
VIH	1/4 952 510	1/12 838 319	1/29 867 748	1/23 126 293	0,4364
HTLV	1/5 505 279	1/2 794 222	<1/5 382 150	1/12 500 638	0,3495

* Comparaison des risques résiduels entre 2006-2011 et 2006-2016 d'Héma-Québec.

VHC : virus de l'hépatite C; VHB : virus de l'hépatite B; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; HTLV : virus T-lymphotrope humain.

Le risque de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob classique est jugé très faible, s'il existe. La situation n'a pas changé depuis la publication de l'article de Kleinman en 2003 (25). Quatre cas de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob ont été rapportés à ce jour, tous au Royaume Uni. Même si l'écllosion est terminée, des mesures de prévention et de surveillance demeurent en place (26).

Le risque de transmission d'une infection bactérienne par les culots globulaires ou par les unités de plaquettes était beaucoup plus élevé mais est en baisse constante depuis la mise en place de diverses mesures par les fournisseurs de produits sanguins. La présence de bactéries dans ces produits peut venir de trois sources : le donneur peut avoir des bactéries dans le sang (bactériémie) au moment du don, il peut y avoir eu contamination par la peau au moment du prélèvement ou, enfin, contamination des unités de sang ou de plaquettes lors de leur conditionnement par le fournisseur (Héma-Québec¹² ou les Services canadiens du sang). Au Québec, aucun cas d'infection bactérienne secondaire à la transfusion de produits sanguins n'a été rapporté en 2017 contre 1 cas fatal en 2016. Le risque résiduel d'infection bactérienne secondaire à la transfusion de plaquettes contaminées est estimé à 1/100 000 au Québec et les nouvelles mesures mises en place en 2015 devraient diminuer ce risque de 99,9%.¹³

L'autre complication bien connue des transfusions de globules rouges est l'incompatibilité ABO qui survient lorsque le groupe sanguin de l'unité transfusée est diffé-

12 « Héma-Québec a pour mission de répondre avec efficacité aux besoins de la population québécoise en sang et autres produits biologiques d'origine humaine de qualité. Héma-Québec, c'est plus de 1 300 employés, près de 225 000 donateurs de sang, de cellules souches, de lait maternel et de tissus humains, en plus de milliers de bénévoles sur des sites de collecte de sang. Héma-Québec livre annuellement près de 750 000 produits biologiques d'origine humaine aux hôpitaux du Québec pour subvenir aux besoins des malades.» Héma-Québec. Communiqués. À propos d'Héma-Québec. <https://www.hema-quebec.qc.ca/index.fr.html>

13 INSPQ. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 https://inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_tranfusionnels_2017.pdf

rent de celui du receveur. On parle alors de réaction hémolytique aiguë. Une erreur administrative est le plus souvent à l'origine des incompatibilités ABO, soit parce que le prélèvement sanguin visant à identifier le groupe sanguin du receveur est mal identifié ou confondu avec celui d'un autre patient portant le même nom, soit parce que le mauvais produit a été envoyé au transfuseur, ou soit parce que le transfuseur (très souvent dans l'urgence) a administré un produit incompatible à son patient. Une réaction hémolytique retardée peut survenir si la personne a développé des anticorps à la suite d'une transfusion antérieure ou une grossesse. Le nombre annuel moyen de cas d'incompatibilité ABO relié à la transfusion de culots globulaires incompatibles a baissé de 5,3 cas pour la période de 2000-2008 à 1,6 cas pour la période de 2009-2017. Pour la première fois depuis l'implantation de l'hémovigilance au Québec, aucun cas d'incompatibilité ABO n'a été déclaré en 2016 comparativement à trois cas signalés en 2015 et à un cas rapporté en 2017 (INSPQ 2017). Le taux de réaction hémolytique immédiate est à la baisse, passant de 8,4 à 0,5/100 000 entre 2003 et 2017.

On voit donc que, contrairement aux risques les plus souvent appréhendés comme le SIDA ou l'hépatite C, le risque d'infection bactérienne ou d'incompatibilité ABO est plus important. Mentionnons ici que les risques des transfusions autologues (le patient a donné 1 à 3 unités de son propre sang en vue de la chirurgie à venir) sont les mêmes car le sang est prélevé, étiqueté, conservé chez, et redistribué par Héma-Québec ou les Services canadiens du sang (27).

Le TRALI (ou *Transfusion Related Acute Lung Injury*) est caractérisé par une détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire non cardiogénique et une hypoxémie survenant dans les six heures, mais le plus souvent dans les 1 à 2 heures, après la transfusion de produits sanguins contenant du plasma. Environ la moitié des cas est associée à l'administration de plaquettes, de plasma ou de cryoprécipités¹⁴, l'autre moitié étant associée à la transfusion de culots globulaires. Le TRALI peut être fatal mais son incidence est en nette diminution depuis qu'Héma-Québec, en 2008, a mis en place une politique d'utilisation exclusive des donneurs masculins et des femmes sans antécédent de grossesse pour la préparation de plaquettes et de plasma destinés à la transfusion. L'incidence cumulée des cas de TRALI et de TRALI possible était de 2 par 100 000 en 2007, elle a diminué de moitié en 2013 et elle est de zéro en 2015 et en 2017. Cependant ce taux a été de 0,7 en 2016 (INSPQ 2017).

L'OAPPT, œdème aigu pulmonaire post transfusionnel (ou *Transfusion-associated circulatory overload*), est caractérisé par un œdème pulmonaire aigu secondaire à

14 Les cryoprécipités sont préparés à partir du plasma congelé. Chaque unité contient approximativement 500 mg de fibrinogène, du facteur VIII, du facteur XIII et du facteur Von Willebrand. Dans certains cas d'hémorragie massive le cryoprécipité peut être utilisé pour compenser la perte en fibrinogène. Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Édition décembre 2018. <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/notice/notice-lignes-directrices.fr.html>

l'incapacité du cœur à faire face à la surcharge volémique secondaire à la transfusion. L'OAPPT est la réaction transfusionnelle grave la plus fréquente rapportée au système d'hémovigilance du Québec; le taux a été de 31,8 par 100 000 transfusions en 2017 comparativement à 25,8 en 2016, ce qui est légèrement élevé comparativement au taux de 20,3 par 100 000 observé en 2010. L'analyse des cas d'OAPPT survenus de 2000 à 2013 (n = 1 164 cas) avait démontré que les deux tiers des cas (64,9 %) concernaient des personnes âgées de 70 ans et plus. Dans les deux tiers (62,4 %) des cas d'œdème aigu du poumon associés à l'administration de culots globulaires, une seule unité ou moins avait été transfusée (INSPQ 2017). Parmi les décès associés à la transfusion durant la période allant de 2000 à 2013, 40,0 % (18/45) étaient des cas d'OAPPT.¹⁵

La maladie du greffon contre l'hôte (*Graft vs. Host Disease*) lors de laquelle les lymphocytes du greffon (la transfusion) s'implantent et réagissent contre l'hôte (le transfusé) est mortelle dans 90% des cas mais, fort heureusement, très rare (moins de 1,0/1 million d'unités transfusées) (24). L'irradiation des culots globulaires permet d'éviter cette complication.

En conclusion, la diminution des infections bactériennes, du TRALI, des incompatibilités ABO ainsi que des décès associés à la transfusion témoigne de l'importante amélioration de la sécurité transfusionnelle au Québec et dans les économies riches et avancées au cours des 20 dernières années. Cela étant dit, malheureusement, nous ne serons jamais à l'abri de l'émergence de nouveaux pathogènes transmissibles par le sang. Nonobstant les enjeux dramatiques liés à la COVID-19, « le rôle de la transmission par le sang reste incertain », selon l'OMS, évoquant un risque de niveau « faible ».¹⁶ Enfin, l'OAPPT demeure un problème grave, quoique non relié à la qualité des produits fournis par Héma-Québec ou les Services canadiens du sang.

15 Héma-Québec. Rapport annuel 2013. <https://www.hema-quebec.qc.ca/publications/rapport-annuel-fr.html>

16 <https://www.un.org/fr/coronavirus/articles/risk-confirmed-of-aerial-virus-transmission>

Les risques des transfusions en fonction des différents contextes cliniques.

L'étude TRICC (*Transfusion Requirements in Critical Care*), publiée en 1999, a remis en question les seuils transfusionnels arbitraires de l'époque. L'étude a montré, chez les patients de soins intensifs, que la transfusion à un seuil plus bas (70 g/L) diminuait l'exposition aux transfusions sans augmenter l'incidence de complications comparativement à une transfusion plus libérale à un seuil de 100 g/L. Chez les patients plus jeunes (< 55 ans) ou moins malades (score APACHE de sévérité < 20), une stratégie transfusionnelle restrictive était même associée à une diminution de la mortalité (28). L'étude américaine CRIT (*The anemia and blood transfusion in the critically ill – Current Clinical Practice in the United States*) a évalué 4 892 patients de soins intensifs et conclu que le nombre de transfusions était associé de manière indépendante à une augmentation de la durée de séjour et de la mortalité (29). De plus, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (*Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*) était 2,74 fois plus fréquent chez les malades transfusés. Des études publiées entre 2006 et 2011 montrent que les transfusions sont associées à une incidence accrue d'infections, une augmentation de la durée de séjour et une diminution de la survie, tant chez les adultes que chez les enfants (30).

C'est en chirurgie cardiaque que les transfusions ont été le plus étudiées. En effet, la chirurgie cardiaque est une grande consommatrice de produits sanguins. La chirurgie cardiaque est associée à des taux de morbidité et de mortalité importants, et ses résultats sont compilés depuis longtemps dans de grandes bases de données. Dans ce contexte, les transfusions de globules rouges ont été associées de manière indépendante à une augmentation des infections, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), de l'insuffisance rénale, de la ventilation mécanique prolongée, de la fibrillation atriale, de la durée de séjour et de la mortalité (30). Murphy et coll. ont montré, en 2007, que le risque de mortalité à 30 jours après la chirurgie était 6,7 fois plus important chez les patients qui avaient reçu du sang. De plus, les patients transfusés présentaient plus d'infections et de complications ischémiques (infarctus du myocarde, insuffisance rénale et AVC) (31). Enfin, Mazer et coll. ont montré, dans une étude randomisée comparant un seuil transfusionnel restrictif (75 g/L) à un seuil libéral (95 g/L), qu'une stratégie transfusionnelle restrictive était non inférieure à une stratégie libérale en termes de résultat composite (décès de toute cause, infarctus du myocarde, AVC, insuffisance rénale avec dialyse)(32).

La notion importante ici est celle de non-infériorité d'une stratégie restrictive vs. une stratégie libérale, à savoir qu'une approche restrictive n'augmente pas le risque de complication par rapport à une stratégie libérale. Dans le cadre d'un essai de non-infériorité, il y a déjà un traitement standard efficace ; la question est donc : le nouveau traitement envisagé est-il semblable au traitement standard? Dans le cas qui nous intéresse, les investigateurs ont comparé une stratégie transfusionnelle libérale, le traitement standard, à une stratégie transfusionnelle restrictive, le nouveau traitement. Dans le cas des transfusions, les motivations sous-jacentes reposent sur des arguments laissant supposer que le nouveau traitement pourrait apporter un bénéfice par rapport au traitement existant en termes d'effets secondaires, de mortalité ou de coûts. L'essai revient concrètement à déterminer si le nouveau traitement est aussi bon ou moins bon que le standard en se fixant une limite, déterminée par des experts, pour statuer jusqu'à quel point on accepte qu'il soit moins bon.¹⁷

En chirurgie oncologique, nombreux sont ceux qui se sont inquiétés des répercussions des transfusions en termes de risque de récurrence du cancer après l'opération. La transfusion de globules rouges est liée à un phénomène, l'immunomodulation ou *Transfusion Related ImmunoModulation* (TRIM). À terme, l'immunomodulation mène à une immunosuppression (33). Le phénomène est complexe et implique toute une série de réponses physiologiques comprenant à la fois des effets immunosuppresseurs et pro-inflammatoires médiés par les leucocytes résiduels, les cellules apoptotiques et de nombreux médiateurs comme les cytokines, les médiateurs inflammatoires, les microparticules et l'hémoglobine libre, tous présents dans l'unité de globules rouges. Les premières observations sur l'immunomodulation remontent à 1970 alors que l'on rapportait une diminution des épisodes de rejet chez les greffés rénaux. Avant que des médicaments immunosuppresseurs efficaces ne deviennent disponibles, la transfusion était utilisée à des fins thérapeutiques pour réduire le rejet du greffon rénal. La diminution observée de la réponse immunitaire fait craindre à plusieurs une récurrence prématurée du cancer ou sa progression (33). De très nombreuses études se sont penchées sur la question et les conclusions varient en fonction du type et du site des tumeurs. L'extrapolation des résultats obtenus dans un domaine à tous les autres domaines de la chirurgie oncologique n'est donc pas de mise. L'association entre les transfusions périopératoires et un devenir défavorable est beaucoup plus marquée dans la chirurgie digestive (cancer colorectal, métastases hépatiques du cancer colorectal et carcinome hépatocellulaire) et dans la chirurgie pour cancer de la tête et du cou (cancer oral et oropharyngé). En revanche, dans les cas de cancer du sein, de la prostate ou des cancers gynécologiques, cette association est beaucoup moins forte, voire inexistante (34). Une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2021 rapporte une augmentation de la mortalité de 50% et une augmen-

17 Essais de supériorité et de non-infériorité http://mediatheque.lecrisps.net/doc_num.php?explnum_id=35587

tation des récurrences de 36% lorsque les patients opérés pour des tumeurs solides, principalement gastro-intestinales, hépatobiliaires et génito-urinaires, reçoivent des transfusions de globules rouges allogéniques (35). Cette association d'une augmentation de la mortalité, de l'ordre de 40%, avec les transfusions de globules rouges a été confirmée dans une étude de cohorte portant sur près de 75 000 patients entre 2007 et 2019.¹⁸

En résumé

Il n'est pas toujours facile de distinguer les effets de l'anémie préopératoire des effets des transfusions ou des effets de la maladie sous-jacente (1). Plusieurs études suggèrent que l'anémie et les transfusions sont des facteurs de risque indépendants pour une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Quoiqu'il en soit, il n'en demeure pas moins que l'anémie préexistante augmente le risque de transfusion pendant et après la chirurgie, que ces deux facteurs sont liés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité et qu'il faudra donc tenter de corriger l'anémie préopératoire afin de diminuer le risque de transfusion et optimiser le devenir du patient. Comme l'ont écrit Spahn et Zacharowski, **le non-traitement de l'anémie préopératoire est une pratique clinique sous-optimale** (36).

18 Zuckerman J, Coburn N, Callum J et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with all-cause and cancer-specific death in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: Long-term outcomes from a population-based cohort. *Surgery* 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606021000969>.



« Transfusion du sang : photographie / Atelier Nadar » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France



Chapitre 4.

GESTION PERSONNALISÉE DU SANG : LA THÉORIE

Définition de la Gestion Personnalisée du Sang

Selon la définition « médicale » de la *Society for the Advancement of Blood Management* (SABM), la GPS, représente « la mise en œuvre, en temps réel, de concepts médicaux et chirurgicaux basés sur les données probantes en vue de préserver la concentration d'hémoglobine, optimiser l'hémostase et minimiser les pertes sanguines en vue d'améliorer le devenir des patients ». En termes non médicaux, c'est « l'utilisation scientifique de techniques médicales et chirurgicales sécuritaires et efficaces afin de prévenir l'anémie et de diminuer le saignement en vue d'améliorer le devenir des patients » (traductions libres).¹⁹

Pour rappel, l'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale, elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux. Y participent les facteurs de la coagulation, les plaquettes et les globules rouges.

En 2019, l'IFPBM (*International Foundation for Patient Blood Management*), NATA (*Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis*), SABM et le *Western Australia Patient Blood Management Group* ont mis sur pied une initiative visant, en collaboration avec de nombreuses autres sociétés savantes, à mettre à jour la définition de la GPS. Cette définition globale, plus précise, incorpore tous les éléments importants de la GPS et a été présentée pour la première fois au congrès annuel de SABM tenu à Baltimore en 2019. La nouvelle définition se lit ainsi (traduction libre) :

« La Gestion Personnalisée du Sang est une approche centrée sur le patient, systématique et basée sur les données probantes visant à améliorer le devenir des patients en gérant et en préservant leur propre sang, tout en promouvant la sécurité et la responsabilisation du patient »

La GPS met l'accent sur la responsabilisation des patients et le choix éclairé. La GPS implique la mise en place en temps opportun, par des équipes multidisciplinaires et

19 Society for the Advancement of Blood Management (SABM). <https://www.sabm.org/>

interprofessionnelles, de concepts médicaux et chirurgicaux basés sur les données probantes. Ces concepts visent à dépister, diagnostiquer et traiter adéquatement l'anémie, à minimiser les pertes sanguines durant l'épisode de soins et à soutenir le patient pendant qu'un traitement approprié de l'anémie est mis en place.

La définition nous rappelle que la GPS vise avant toute autre chose à améliorer le devenir des patients. On ne parle plus ici, comme d'autres sociétés savantes le font encore, de transfusions. En effet, les transfusions sont un critère de substitution (*intermediate outcome*) et non un critère primaire de jugement (*primary outcome*). C'est bien de les diminuer lorsque les conditions le permettent, mais ce n'est pas le but premier (3). La définition met l'emphase sur le patient, patient qui est au cœur de la démarche. C'est pour lui que la GPS existe et c'est à lui qu'elle doit profiter. **Mais le patient doit impérativement prendre sa destinée en main, faire les choix qui sont importants pour lui, et ce de manière éclairée, et collaborer activement à son traitement.**

Une autre version de cette nouvelle définition de la GPS, élaborée à partir de la version « médicale » présentée ci-haut, est proposée. Elle est destinée à la communauté et se lit comme suit (traduction libre) :

« La Gestion Personnalisée du Sang consiste en une approche centrée sur le patient et systématique, dans laquelle tous les membres de l'équipe de soins coordonnent leurs efforts en vue d'améliorer le devenir du patient en gérant et en conservant son propre sang »

Quelle que soit la définition, l'objectif de la GPS est toujours le même : améliorer le devenir clinique du patient en diminuant les complications et la mortalité périopératoires liées à l'anémie et à la transfusion.

Les trois piliers de la Gestion Personnalisée du Sang

Le Tableau 4.1 illustre bien la mise en œuvre de la GPS en clinique. La démarche GPS basée sur trois piliers s'applique particulièrement bien au contexte chirurgical mais peut aussi être appliquée dans le contexte médical, dans le cas de procédures ou de situations à risque hémorragique (une hémorragie digestive haute, par exemple).

Tableau 4.1 Les trois piliers de la Gestion Personnalisée du Sang

	1 ^{er} pilier Optimiser l'érythropoïèse	2 ^e pilier Minimiser les pertes sanguines & le saignement	3 ^e pilier Optimiser la réponse physiologique à l'anémie
Préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> ○ Détecter l'anémie ○ Identifier les pathologies responsables de l'anémie ○ Traiter ces pathologies ○ Référer pour évaluation complémentaire au besoin ○ Traiter un état ferriprive, une anémie ferriprive ou inflammatoire ○ Traiter les autres déficiences hématiniques <p>NOTE : L'ANÉMIE EST UNE CONTRE-INDICATION À LA CHIRURGIE MAJEURE PROGRAMMÉE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Identifier et prendre en charge le risque de saignement ○ Minimiser les pertes sanguines iatrogènes ○ Planifier soigneusement la procédure ○ Adapter le traitement pré-opératoire du patient en vue de l'intervention ○ Utiliser le don de sang autologue dans des cas particuliers ou à la demande expresse du patient ○ Utiliser toute autre mesure appropriée 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Évaluer et optimiser la réserve physiologique du patient et ses facteurs de risque ○ Formuler un plan de prise en charge du patient tenant compte des données obtenues en ayant comparé les pertes sanguines prévues avec les pertes sanguines tolérables ○ Utiliser un seuil transfusionnel restrictif, en accord avec les recommandations internationales
Intraopératoire	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prévoir le moment de l'opération en fonction de l'optimisation du statut hématologique 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Utiliser une technique chirurgicale méticuleuse et une hémostase soignée ○ Utiliser des stratégies anesthésiques visant l'épargne sanguine, la normothermie en particulier ○ Utiliser un système de récupération du sang autologue périopératoire (RSPO) ○ Administrer des agents pharmacologiques par voie locale ou parentérale visant à minimiser les pertes sanguines 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Optimiser le débit cardiaque ○ Optimiser la ventilation et l'oxygénation du patient ○ Utiliser un seuil transfusionnel restrictif, en accord avec les recommandations internationales
Postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stimuler l'érythropoïèse 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Monitorer attentivement et prendre en charge le saignement postopératoire ○ Éviter toute reprise d'un saignement ○ Éviter toute hypothermie et traiter activement si celle-ci apparaît ○ Récupérer le sang autologue ○ Minimiser les pertes sanguines iatrogènes ○ Prendre en charge l'hémostase et l'anticoagulation ○ Administrer une prophylaxie du saignement digestif haut (?) ○ Éviter/traiter rapidement toute infection 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Maximiser la livraison d'oxygène ○ Minimiser la consommation d'oxygène ○ Éviter/traiter rapidement toute infection ○ Utiliser un seuil transfusionnel restrictif, en accord avec les recommandations internationales

À la verticale, on retrouve les trois piliers de la GPS, l'optimisation de l'érythropoïèse, la minimisation des pertes sanguines et du saignement et, enfin, l'optimisation de la réponse physiologique à l'anémie. À l'horizontale, nous verrons que les mesures préconisées pour chaque pilier s'appliquent de manière spécifique si l'on est avant l'opération, pendant l'opération ou après l'opération.

Les trois chapitres qui suivent décrivent, de manière plus détaillée, les trois piliers de la GPS. Le Chapitre 5 décrit le premier pilier de la GPS, l'optimisation de l'érythropoïèse. Dans le contexte de la GPS, l'optimisation de l'érythropoïèse est un concept global qui recouvre plusieurs éléments, c'est-à-dire la détection de l'anémie, l'identification des pathologies sous-jacentes, leur traitement et le traitement de toute déficience hématinique, incluant la carence martiale sans anémie. Le Chapitre 6 décrit le second pilier, la minimisation des pertes sanguines et du saignement alors que le Chapitre 7 décrit le troisième pilier, l'optimisation de la réponse physiologique à l'anémie ou, plus précisément, comment le clinicien adapte la décision transfusionnelle au contexte clinique.

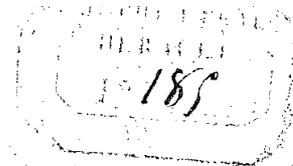
Toutes les recommandations formulées dans les trois piliers de la démarche GPS représentent l'idéal à atteindre et leur application varie en fonction de la situation clinique du patient et des ressources disponibles dans les différents milieux. Il ne faut pas oublier que la démarche GPS s'inscrit dans un contexte bien particulier, celui du patient qui va bénéficier d'une chirurgie majeure, à risque hémorragique. La démarche est pensée pour les patients devant bénéficier d'une intervention programmée ou, tout au plus, semi-urgente et pouvant attendre quelques jours. Dans le cas d'une chirurgie urgente ou extrêmement urgente, il sera plus difficile d'intervenir, du moins en période préopératoire.

La mise en pratique, au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), des recommandations décrites dans les Chapitres 5, 6 et 7 est présentée dans le Chapitre 10. Le Chapitre 10 présente la trajectoire du patient dans une séquence temporelle, soit avant, pendant et après l'opération. Cette approche a été décrite par Warner et coll. en 2020 (18) et elle est illustrée dans le Tableau 4.2. Bien sûr, tous les éléments décrits dans les trois piliers s'y retrouvent, non dans une forme didactique, mais dans une forme plus pratico-pratique. De plus, dans le Chapitre 10, nous décrivons, pas à pas, la trajectoire du patient, de la consultation initiale avec le chirurgien jusqu'au congé de l'hôpital et ce, dans une forme plus conviviale pour le patient.

Nous comprenons bien que toute personne est inquiète à l'idée de se faire opérer. Cependant, le fait d'être bien informé et de pouvoir anticiper ce qui va se passer contribue à diminuer le stress avant l'intervention. Rappelons-le, le patient est au centre de la démarche GPS et nous faisons tout ce qui est possible pour nous assurer de son bien-être et de sa sécurité en période périopératoire.

Tableau 4.2 Continuum des soins périopératoires dans le cadre de la Gestion Personnalisée du Sang

Avant l'intervention	Pendant l'intervention	Après l'intervention
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dépister l'anémie ○ Évaluer et traiter les causes sous-jacentes ○ Optimiser l'hémoglobine – RETARDER L'OPÉRATION AU BESOIN <ul style="list-style-type: none"> · Fer · Érythropoïétine · Acide folique · Vitamine B12 · Nutrition · Consultation en spécialité ○ Optimiser la coagulation <ul style="list-style-type: none"> · Tests de coagulation chez les patients à risque élevé · Prise en charge des anticoagulants et des antiplaquettaires · Apport nutritionnel adéquat · Évaluer le risque de thrombose veineuse postopératoire ○ Optimiser la condition générale du patient ○ Documenter les options acceptables lorsque « Le sang n'est pas une option » ○ Planification multidisciplinaire de l'intervention <ul style="list-style-type: none"> · Évaluer les pertes sanguines tolérables · Considérer des approches alternatives · Alertes électroniques pour 1. Anémie 2. Anomalies de la coagulation 3. Patients pour lesquels la transfusion n'est pas une option 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Optimiser l'approche chirurgicale (lorsque cela s'applique) <ul style="list-style-type: none"> · Approche minimalement invasive · Electrocautère · Ligature des vaisseaux · Antifibrinolytiques · Hémostatiques topiques · Utilisation d'un tourniquet · Procéder par étapes lors de chirurgies majeures ○ Optimiser la physiologie du patient <ul style="list-style-type: none"> · Normothermie · Normovolémie · Maintien de l'équilibre acido-basique · Minimiser les pertes sanguines iatrogènes ○ Techniques spéciales à envisager <ul style="list-style-type: none"> · Hémodilution normovolémique · Récupération du sang autologue · Hypotension contrôlée · Minimiser les analyses de laboratoire · Minimiser l'administration de liquides intraveineux ○ Transfusions allogéniques <ul style="list-style-type: none"> · En fonction des analyses de laboratoire et des tests de coagulation au chevet · Basées sur les données probantes · Éviter le traitement des anomalies légères/modérées de la coagulation · Éviter le traitement des thrombocytopenies légères/modérées ○ Utilisation judicieuse des traitements hématologiques complémentaires 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alertes électroniques pour 1. Anémie 2. Anomalies de la coagulation 3. Patients pour lesquels la transfusion n'est pas une option ○ Minimiser les pertes iatrogènes <ul style="list-style-type: none"> · Tubes pédiatriques · Éviter les analyses de routine · Récupération du sang autologue ○ Optimiser la physiologie du patient <ul style="list-style-type: none"> · Normothermie · Normovolémie · Maintien de l'équilibre acido-basique ○ Surveiller et traiter le saignement postopératoire <ul style="list-style-type: none"> · Tests de coagulation au chevet · Surveillance horaire des drains · Compression manuelle ○ Optimiser l'érythropoïèse <ul style="list-style-type: none"> · Fer · Érythropoïétine · Nutrition ○ Transfusions <ul style="list-style-type: none"> · Basées sur le contexte clinique · Basées sur les données probantes ○ Prévention de l'ulcère de stress lorsqu'approprié ○ Utilisation judicieuse des traitements hématologiques complémentaires ○ Prise en charge de l'anticoagulation et du traitement antiplaquettaire ○ Ambulation précoce et physiothérapie pour la prévention des thromboses veineuses



ESSAI SUR LA VALEUR RESPECTIVE
DE LA
TRANSFUSION DU SANG
ET DES
INJECTIONS QU'ON PROPOSE DE LUI SUBSTITUER

Par Jacques FOURNAC

DOCTEUR EN MÉDECINE

Ancien Externe et Interne des Hôpitaux de Marseille (Concours 1877 et 1878),
Ancien chef Interne à l'Hospice de la Charité 1882)

MONTPELLIER

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE BOEHM ET FILS

ÉDITEURS DU MONTPELLIER MÉDICAL, DE LA REVUE DES SCIENCES NATURELLES,
IMPRIMEURS DE LA GAZETTE HEBDOMADAIRE DES SCIENCES MÉDICALES

1884.

e13

« Essai sur la valeur respective de la transfusion du sang et des injections
qu'on propose de lui substituer » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France



Chapitre 5.

GESTION PERSONNALISÉE DU SANG : LE 1^{ER} PILIER DE LA GPS

Le premier pilier de la GPS : l'optimisation de l'érythropoïèse

Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, l'anémie préopératoire est fréquente, affectant de 30 à 35% des patients, le pourcentage variant en fonction des différents types de chirurgie. Alors que le clinicien responsable de l'évaluation préopératoire se préoccupe beaucoup du statut cardio-pulmonaire, du diabète, de l'insuffisance rénale ou autre condition du patient, la plupart du temps, malheureusement, il ne fait que prendre note de l'anémie. Il ne s'en préoccupe pas, ou peu, se disant que le malade sera transfusé au besoin pendant l'opération, les transfusions étant sécuritaires au XXI^e siècle. La prémisse n'est pas la bonne et la prise en charge du patient anémique avant la chirurgie doit changer.

Avant l'opération

Détection de l'anémie

Il faudra donc détecter l'anémie de manière systématique avant toute chirurgie majeure, et en particulier en cas de procédure à potentiel hémorragique, lorsque l'on s'attend à des pertes sanguines de plus de 500 mL ou à un taux de transfusion de 10% ou plus. La détection devra se faire suffisamment à l'avance, idéalement de 4 à 6 semaines avant l'opération, pour donner le temps au système de soins de diagnostiquer et traiter l'anémie. Les chirurgies à risque hémorragique seront définies localement, en fonction de l'expérience de chaque milieu. Il est impossible de fournir ici une liste exhaustive de toutes les chirurgies potentiellement hémorragiques. En effet, l'évaluation du risque hémorragique est complexe et multifactorielle : le risque dépend de la technique utilisée pour une opération donnée, de l'expérience du chirurgien ainsi que de nombreux autres facteurs dépendants du patient (e.g. obésité, problèmes d'hémostase, etc.). De plus, au CHUM comme ailleurs, des chirurgies similaires portent des noms différents selon l'approche et selon le chirurgien traitant, rendant la possibilité d'établir une liste exhaustive virtuellement impossible. Au CHUM, en plus de la liste des chirurgies majeures à risque hémorragique élaborée localement, toute opération pour laquelle le chirurgien demande expressément sur la requête opératoire que des culots globulaires soient mis en réserve est considérée comme une chirurgie à risque hémorragique élevé.

Prise en charge de l'anémie

De très nombreux algorithmes de prise en charge de l'anémie préopératoire ont été publiés ou sont disponibles sur Internet. Chaque milieu a ses spécificités mais, règle générale, le bilan de laboratoire comporte, en plus de la formule sanguine complète, un décompte des réticulocytes, un dosage de la ferritine, de la saturation de la transferrine, de la créatinine, de la protéine C réactive (CRP) et de la vitamine B12. Avec ces résultats en main, le clinicien sera en mesure de diagnostiquer les formes les plus fréquentes d'anémie préopératoire (voir Chapitre 2). Au besoin, selon la clinique, le patient sera référé en spécialité afin de préciser le diagnostic ou d'éliminer l'existence d'une néoplasie.

Deux choses sont importantes à mentionner ici. La première est qu'une opération semi-urgente, que ce soit pour un cancer ou pour un problème cardiaque par exemple, ne devra pas être retardée indûment. Par contre, cela ne veut pas dire que nous ne pouvons rien faire. Fin 2019, Spahn et coll. ont montré qu'un seul traitement par fer intraveineux, érythropoïétine, vitamine B12 et acide folique administré la veille d'une chirurgie cardiaque programmée diminuait les transfusions de globules rouges et de tout produit sanguin chez les malades présentant une anémie ferriprive ou une carence martiale (37). Ces données signifient que, même si nous ne disposons que de peu de temps, il est toujours possible d'intervenir de manière efficace. Dans le cas d'une urgence vitale, il va de soi que nous ne pourrons intervenir avant l'opération.

La seconde est, *a contrario*, qu'une opération non urgente, une prothèse totale de la hanche par exemple, devra impérativement attendre la fin de la prise en charge de l'anémie avant d'être programmée. Insistons : L'ANÉMIE EST UNE CONTRE-INDICATION À LA CHIRURGIE MAJEURE PROGRAMMÉE. Le nom du patient doit être retiré de la liste d'attente jusqu'à ce que l'anémie soit traitée et corrigée, moment auquel le nom sera remis, en priorité, sur la liste. Après le traitement, règle générale, nous disposons de 2 à 4 semaines de taux d'hémoglobine normaux ou quasi-normaux pour procéder à l'intervention. Le patient devra donc être opéré en priorité, dès que possible après son passage à la clinique d'anémie préopératoire.

Traitement de l'anémie

Une carence martiale sans anémie et une anémie ferriprive simple seront traitées avec du fer. Dans la plupart des cas, le fer *per os* n'a pas sa place dans le contexte de l'anémie préopératoire, le temps étant compté, et le fer par voie intraveineuse est le traitement de choix. Lorsque le délai entre le diagnostic et l'intervention est suffisamment long, comme c'est souvent le cas en orthopédie, il est possible de débiter un traitement par voie orale, quitte à compléter le traitement avec du fer intraveineux si la voie orale n'a pas donné les résultats escomptés. Une anémie inflammatoire sera traitée avec du fer intraveineux et de l'érythropoïétine et une anémie perniciose avec de la vitamine B12. Une formule sanguine complète avec

décompte des réticulocytes deux semaines après l'initiation du traitement nous indiquera si le patient répond bien au fer intraveineux, avec ou sans érythropoïétine, par l'augmentation du taux d'hémoglobine et une réticulocytose. Dans le cas de la vitamine B12, on attendra quatre semaines avant de vérifier la réponse au traitement. Heureusement, dans la plupart des cas, le déficit en B12 est souvent déjà connu et traité au moment où le patient se présente pour l'opération, ce qui rend la tâche plus facile à la Clinique d'anémie préopératoire.

En 2020, Richards et coll. ont publié l'étude PREVENTT (38) décrivant l'utilisation de fer intraveineux pour traiter l'anémie avant une chirurgie abdominale majeure. Le critère primaire de jugement était un composé de la transfusion sanguine ou du décès, ainsi que le nombre de transfusions jusqu'à 30 jours après l'opération. Les auteurs de cette étude randomisée, contrôlée et conduite en double-aveugle ont conclu que le fer intraveineux administré de 10 à 42 jours à *tous* les malades devant bénéficier d'une chirurgie abdominale majeure non urgente n'était pas supérieur au placebo en vue de diminuer les transfusions périopératoires. A contrario, ils ont montré que le groupe recevant du fer intraveineux avait des taux d'hémoglobine supérieurs au groupe placebo et que la différence était statistiquement significative à 8 semaines et à 6 mois après l'intervention. Les réadmissions à l'hôpital à la suite de l'opération étaient moins fréquentes dans le groupe ayant reçu du fer intraveineux pendant les huit semaines après l'intervention. Cette étude a fait beaucoup de bruit, le *British National Institute for Health Research* allant jusqu'à affirmer que l'étude excluait le fer intraveineux comme traitement de l'anémie avant une chirurgie majeure²⁰.

De nombreux groupes se sont élevés contre les conclusions des auteurs et ce, pour plusieurs raisons. Leurs lettres à l'éditeur, rejetées par *The Lancet*, ont été regroupées dans une publication commune (39). Le collectif a relevé que plus de 70% des patients dans les deux groupes ne présentaient *pas* de déficience martiale mais que tous ces patients avaient tout de même reçu du fer intraveineux. Ne tenant pas compte de l'étiologie de l'anémie préopératoire, cette approche constitue une utilisation inappropriée du fer intraveineux et il n'est pas surprenant que le traitement ne se soit pas montré plus efficace. Le délai médian entre la randomisation et l'intervention était de 15 jours, ce qui est insuffisant pour que l'érythropoïèse soit pleinement efficace à la suite de l'administration de fer intraveineux. De plus, les auteurs n'ont pas recherché les autres causes d'anémie, comme l'anémie inflammatoire qui devait être relativement fréquente, au vu des pathologies (néoplasie avec chimiothérapie ou radiothérapie, maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite rhumatoïde, etc.) présentes chez les patients opérés. Le fer intraveineux seul ne saurait être efficace dans ces cas. Même si le critère de jugement primaire était basé sur les transfusions sanguines administrées, les auteurs ne rapportent pas l'utilisation d'un protocole

20 <https://www.nihr.ac.uk/news/trial-rules-out-intravenous-iron-therapy-as-preoperative-treatment-for-patients-with-anaemia-before-major-surgery/25626>

transfusionnel, ce qui peut très bien avoir faussé les résultats. Il est bien connu que la pratique transfusionnelle est très variable d'un centre à l'autre (40) et, dans l'étude PREVENTT, 46 centres étaient impliqués, ce qui rendait un protocole transfusionnel absolument essentiel. Bref, de nombreuses lacunes méthodologiques peuvent expliquer les conclusions (négatives) formulées par Richards et coll., nonobstant les avantages démontrés en postopératoire (taux d'hémoglobine plus élevés - diminution du nombre des réadmissions). Ne pas établir un diagnostic préopératoire précis chez les patients anémiques et administrer du fer intraveineux de manière indiscriminée n'est pas conforme aux bonnes pratiques. Le collectif est d'avis que l'étude ne permet pas de rejeter l'utilisation rationnelle et ciblée du fer intraveineux, comme celle préconisée par tous les experts de la GPS, telle que décrite dans cet ouvrage.

Pendant l'opération

Le chirurgien et l'équipe de la Clinique d'anémie préopératoire doivent prévoir le moment de l'opération en fonction de l'optimisation du statut hématologique du patient. L'idéal visé est de corriger l'anémie avant que le patient ne soit mis au programme opératoire. Je me répète : L'ANÉMIE EST UNE CONTRE-INDICATION À LA CHIRURGIE MAJEURE PROGRAMMÉE. [Les exceptions à cette règle de base sont les urgences vitales et les anémies pour lesquelles une investigation longue et complexe est requise, ce qui mettrait en jeu le pronostic vital du patient en attente d'une chirurgie, dans un cas de cancer, par exemple.](#)

Après l'opération

Dans la période postopératoire, il faudra penser à stimuler l'érythropoïèse, le cas échéant. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter. Dans le premier, le patient a bien répondu au traitement préopératoire et les pertes sanguines ont été modestes durant la chirurgie. Le taux d'hémoglobine aura sans doute diminué un peu mais reste dans des limites acceptables; le patient est asymptomatique et l'érythropoïèse est encore active. Tout au plus faudra-t-il vérifier que les réserves en fer sont encore adéquates pour faire face à la correction de l'anémie en postopératoire. Dans le second, le patient a bien répondu au traitement mais les pertes sanguines ont été importantes durant l'opération. Le patient est redevenu anémique après l'opération et il est symptomatique, manifestant de la fatigue, une tachycardie, une aggravation de l'insuffisance cardiaque, etc. Dans ce cas, il faudra stimuler l'érythropoïèse de manière plus vigoureuse avec du fer intraveineux et de l'érythropoïétine au besoin. Après l'opération, la réaction inflammatoire risque de rendre le fer intraveineux moins efficace. La transfusion devra être envisagée en fonction du contexte clinique particulier du patient, en administrant une unité de globules rouges à la fois, évaluant la réponse après chaque unité et cessant la transfusion dès que l'état du patient le permet (voir le 3^e pilier pour plus de détails). Enfin, dans le troisième cas de figure, il est possible que le traitement préopératoire n'ait pas fonctionné, ou peu, que le

saignement ait été important durant la chirurgie et que le patient demeure anémique après l'opération. Il faudra le transfuser au besoin, selon la clinique, tel que discuté au Chapitre 7. L'administration de fer intraveineux, avec ou sans érythropoïétine, devra cependant toujours être envisagée.

DE L'USAGE INTERNE
DE QUELQUES EAUX MINÉRALES NATURELLES
PENDANT LES
BAINS DE MER

COMME MOYEN D'ACCROÎTRE ET DE COMPLÉTER L'ACTION DE CES
BAINS, DE PRÉVENIR ET DE COMBATTRE LES INCONVÉNIENTS
QUI PEUVENT RÉSULTER DE LEUR EMPLOI.



APPLICATION DE CETTE MÉTHODE AU TRAITEMENT

De la Chlorose, de l'Anémie,
Des Maladies liées à un appauvrissement du sang et à une
débilitation générale (troubles des fonctions digestives, de la menstruation,
stérilité et impuissance virile, affections nerveuses, engorgements viscéraux, hydropisies,
blénnorrhagie et leucorrhée, affections de la matrice, hémorrhagies utérines),
Des Accidents de l'âge critique,
Du Lymphatisme, des Scrofules, de l'Hypocondrie, etc.,

Par le D^r Léon GIGOT de Levroux,

MÉDECIN-INSPECTEUR ADJOINT DES BAINS DE MER DE ROYAN,
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE DES SCIENCES DE ROUEN,
DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
DE LA SOCIÉTÉ IMPÉRIALE DE MÉDECINE DE MARSILLE,
DE LA SOCIÉTÉ ACADÉMIQUE DE LA LOIRE-INFÉRIEURE,
DES SOCIÉTÉS DE MÉDECINE DE TOURS, POITIERS, BORDEAUX, ETC.

PARIS,
LABÉ, LIBRAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23.

1859.

*De l'Usage interne de quelques eaux minérales naturelles pendant les bains de mer comme moyen
d'accroître et de [...] Application de cette méthode au traitement de la chlorose, de l'anémie, [...]
Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France*



Chapitre 6.

GESTION PERSONNALISÉE DU SANG : LE 2^E PILIER DE LA GPS

Le deuxième pilier de la GPS : la minimisation des pertes sanguines et du saignement

Il va de soi que, si le clinicien a fait tous les efforts nécessaires pour optimiser la masse sanguine du patient avant l'opération et qu'il a attendu que le statut hématologique du patient soit optimal, tous les efforts devront être faits pour minimiser les pertes sanguines périopératoires.

Avant l'opération

Ici on parle de prendre en charge, autant que faire se peut, les causes de saignement accru durant l'opération, de minimiser les pertes sanguines iatrogènes induites au cours de l'hospitalisation, et d'explorer la possibilité de recourir au sang autologue. Nous voulons conserver le sang du patient, un peu *comme si* la transfusion n'était pas disponible.

Prise en charge du risque de saignement : anticoagulants et antiplaquet-taires

En période préopératoire, la première chose sera d'identifier et de prendre en charge le risque de saignement. Ce risque dépendra, pour l'essentiel, de l'état du système hémostatique du malade et pourra varier de faible à très important, en fonction des agents anticoagulants et/ou des antiplaquet-taires pris par le patient. Nous ne parlerons pas ici des pathologies héréditaires affectant l'hémostase, comme l'hémophilie, la maladie de von Willebrand, etc., maladies qui seront prises en charge d'emblée par l'hématologue.

En ce qui concerne les anticoagulants, les patients peuvent prendre un inhibiteur de la vitamine K (un antivitamine K ou AVK) ou les anticoagulants oraux à action directe (AOD). Dans le cas des AVK, la warfarine (Coumadin®) par exemple, la réponse est assez simple. Les AVK bloquent la synthèse de l'ensemble des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X. Si le temps le permet, l'administration de vitamine K par la bouche ou par voie intraveineuse permet de renverser l'effet. Il faut se rappeler que traitement par la vitamine K agit lentement, puisqu'il faut attendre que les facteurs de coagulation soient synthétisés de

nouveau, leur demi-vie variant entre 6 h et 2 - 3 jours. Toutefois, en cas d'urgence, l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) permettra la correction du déficit hémostatique dans les minutes qui suivent. Les CCP, extraits du plasma humain, contiennent les facteurs II, la prothrombine, VII, la proconvertine, IX, facteur antihémophilique B, et X, le facteur de Stuart, ainsi qu'une petite quantité de protéines C et S. Certains contiennent les quatre facteurs, d'autres seulement trois, les facteurs II, IX et X. Le produit est viro-inactivé et approuvé comme antagoniste des AVK. Son administration normalise les tests de coagulation plus rapidement et plus efficacement que le plasma frais décongelé, le traitement classique, longtemps administré en vue d'antagoniser les AVK en urgence. La durée d'action du CCP étant limitée dans le temps, environ 6 à 8 heures, il ne faudra pas oublier d'administrer la vitamine K par voie intraveineuse ou orale si possible afin d'éviter une reprise ou une aggravation du saignement lorsque l'action du CCP prend fin. Lorsque la vitamine K est administrée en même temps que le CCP, il n'est généralement pas nécessaire de répéter le CCP.

Contrairement aux AVK, la prise en charge des anticoagulants oraux directs, ou AOD, est plus délicate, la mesure de leur effet et leur antagonisme étant plus difficile. Les AOD comprennent le dabigatran qui inhibe la thrombine (le facteur II activé), et les -xabans qui inhibent le facteur X activé. Ils s'administrent 1 ou 2 fois par jour et sont utilisés pour le traitement à long terme de la thrombose veineuse et pour la prévention des AVC lors de fibrillation atriale, ainsi que pour la prévention de la thrombose veineuse après chirurgie. Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire, le GIHP, a proposé un protocole de prise en charge des AOD en fonction du risque hémorragique de la procédure envisagée (41). Les procédures à faible risque, selon la définition de la Haute Autorité de santé française, la HAS, comprennent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, la chirurgie dentaire, certaines scopies gastro-intestinales, etc. Ces procédures ne rentrent donc pas dans le cadre de cet ouvrage. Les procédures à risque élevé, toujours selon la HAS, sont celles qui ne peuvent être raisonnablement envisagées alors que le patient est sous AOD. Mentionnons, par exemple, des procédures à risque très élevé comme la chirurgie intracrânienne ou l'anesthésie neuraxiale. Pour ces procédures à risque élevé, il est recommandé de cesser la prise des -xabans (rivaroxaban, apixaban et édoxaban) trois jours avant l'opération. Dans le cas du dabigatran, qui est éliminé principalement par le rein, il faudra cesser la prise de 4 à 5 jours avant l'opération en tenant compte de la fonction rénale du patient. Règle générale, le relais avec l'héparine intraveineuse n'est plus recommandé. En réduisant le délai entre l'arrêt des AOD et l'opération, l'on minimise le risque thrombotique pour lequel l'AOD était administré, sans augmenter le risque de saignement intraopératoire.

En cas d'urgence, s'il est disponible, l'idarucizumab, un antagoniste spécifique, devra être utilisé afin d'antagoniser les effets du dabigatran. Pour la famille des -xabans,

il faudra utiliser l'andexanet alfa comme antagoniste. En l'absence d'un antagoniste spécifique, les CCP peuvent être utilisés pour antagoniser les effets des anti-Xa, mais pas ceux du dabigatran (42).

Pour ce qui est des antiplaquettaires, le GIHP a aussi émis des recommandations pour leur prise en charge avant une procédure invasive (43). Il s'agit d'un dossier complexe qui prend en compte les caractéristiques de l'antiplaquettaire, de la chirurgie envisagée, du patient et de son risque thrombotique. Le lecteur pourra se référer aux articles de Godier et coll. (43) et de Ferraris et coll. (44) pour une présentation détaillée des différents scénarios cliniques envisageables. Brièvement, pour les procédures à faible risque de saignement, telles que décrites ci-haut, la poursuite du traitement avec un ou deux antiplaquettaires est possible et évite de placer le patient à risque de thrombose. Pour les procédures à risque modéré, c'est-à-dire la majorité des procédures chirurgicales non cardiaques, la monothérapie antiplaquettaire avec l'Aspirine® ou le clopidogrel peut être poursuivie dans la période périopératoire. Pour les procédures à risque très élevé, soit de saignement ou des conséquences du saignement, comme la chirurgie intracrânienne, intraoculaire, la résection transurétrale de la prostate et les opérations comme la chirurgie hépatique, thoracique ou impliquant une dissection étendue, il faut cesser l'Aspirine® et les autres antiplaquettaires comme le clopidogrel, le ticagrélol et le prasugrel 3, 5, 5 et 7 jours respectivement avant l'opération (43, 44). En cas d'urgence, une interruption ne sera pas toujours possible. Si l'urgence est relative, retarder l'opération d'un ou deux jours pourra contribuer à diminuer le saignement périopératoire. Dans cette situation, le monitoring de la fonction plaquettaire avec l'un des nombreux appareils disponibles sur le marché peut permettre au clinicien d'adapter sa conduite en fonction du degré d'inhibition des plaquettes observé. Finalement, si le patient saigne de manière excessive durant la chirurgie, des transfusions plaquettaires peuvent s'avérer utiles, mais les quantités requises sont souvent très importantes.

Il ne faut pas oublier que l'arrêt des antiplaquettaires est associé à un risque accru de thrombose. Le risque est peu important lorsque l'antiplaquettaire est administré en prévention primaire, par exemple chez le patient à risque de maladie coronarienne mais chez qui la maladie ne s'est pas manifestée. Si la situation le permet, il est préférable de poursuivre le traitement lorsque l'antiplaquettaire est administré en prévention secondaire, par exemple pour un problème cardiovasculaire, un accident vasculaire cérébral ou un problème vasculaire des membres inférieurs. Dans le cas de tuteurs coronariens (*stents*), tout dépendant du délai écoulé depuis la pose du tuteur, du type de tuteur, de la nécessité de poursuivre une mono- ou une bithérapie antiplaquettaire, une discussion devra avoir lieu avec le cardiologue traitant en vue d'établir la meilleure stratégie de prise en charge en vue de l'opération prévue et de son degré d'urgence.

Minimiser les pertes iatrogènes

Toujours dans le 2^e pilier, il faut mettre en place des mesures afin de diminuer les pertes sanguines iatrogènes et conserver la masse sanguine du patient avant l'opération. En France, le Haut Comité de la Santé Publique considère comme iatrogènes « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ».²¹ Les pertes sanguines secondaires à la prescription d'analyses de laboratoire inutiles peuvent être responsables d'une anémie iatrogène, particulièrement chez le patient de soins intensifs (45). Dans ce contexte, les prélèvements sanguins à visée diagnostique peuvent mener à une perte sanguine quotidienne de l'ordre de 70 mL. On réalise l'ampleur de ce chiffre quand on sait qu'un adulte de 70 kg produit normalement 17,5 mL de globules rouges par jour. Un séjour prolongé de plus de trois semaines aux soins intensifs augmente considérablement le risque de transfusion et la mortalité. Il faudra donc limiter les tests diagnostiques à ceux dont les résultats sont susceptibles d'affecter la prise en charge du patient, éviter les bilans quotidiens de routine et prélever le minimum de sang nécessaire. L'utilisation de systèmes de prélèvement en circuit fermé et de tubes pédiatriques sont deux autres stratégies que l'on peut adopter en vue de diminuer les pertes iatrogènes. Évidemment, ces considérations ne s'appliquent pas avant une chirurgie programmée, les prélèvements n'étant faits qu'une seule fois et assez longtemps d'avance pour permettre la régénération des globules rouges perdus.

Le don de sang autologue

Il est possible d'avoir recours au don de sang autologue avant l'intervention dans certaines circonstances bien spécifiques.²² Ceci signifie que le patient donne son propre sang dans les centres de donneurs de sang fixes (par opposition aux unités mobiles). Afin d'être éligible au don, le patient devra avoir un taux d'hémoglobine d'au moins 110 g/L (105 g/L pour les dons subséquents)²³, ne pas présenter de symptômes infectieux et ne pas avoir eu de traitements dentaires (risque de bactériémie) dans les trois derniers jours. L'unité de sang prélevée sera fractionnée en un culot de globules rouges. Ce produit, identique aux culots globulaires allogéniques en ce qui a trait à la description, l'action, les contre-indications, la posologie,

21 Garros B. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. <http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/ad250912.pdf>

22 Services canadiens du sang : Don de sang dirigé et don de sang autologue périopératoire; <https://www.blood.ca/en/node/999163>

23 <https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/don-autologue-preoperatoire>

le mode d'administration et l'entreposage,²⁴ sera étiqueté spécifiquement au nom du patient et distribué au centre hospitalier où aura lieu l'intervention. Le patient pourra ainsi donner le nombre d'unités prescrites par le médecin responsable de la planification de l'opération, au rythme d'une unité par semaine, compte tenu de la durée de conservation des culots globulaires, tout en se gardant une marge de manœuvre temporelle. Rappelons qu'un culot globulaire se conserve, au maximum, 42 jours à compter du prélèvement jusqu'à son administration. Quelques jours avant l'opération, les unités de sang sont réacheminées au centre hospitalier où aura lieu l'intervention chirurgicale.

Bien que le concept soit attrayant en théorie, plusieurs risques d'erreur demeurent : mauvais étiquetage, transfusion au mauvais patient et retard dans l'acheminement en vue de l'opération (27). Donc, comme pour le sang allogène, le don autologue ne réduit pas le risque d'incompatibilité ABO, de contamination bactérienne et de surcharge circulatoire post transfusion (OAPPT - voir le Chapitre 3). Le plus souvent, le patient se présentera anémique à la chirurgie, ce qui augmente le risque de transfusion. De plus, de 60 à 80 % des unités ainsi recueillies ne sont pas transfusées et donc jetées, occasionnant un gaspillage de sang, de temps et de ressources. En 2018, les Services canadiens du sang concluaient que « Le recours systématique au don autologue périopératoire n'a probablement pas lieu d'être sauf pour les patients aux besoins bien spécifiques comme ceux qui ont un groupe sanguin rare ou de multiples anticorps anti-érythrocytaires et pour qui il est difficile d'obtenir du sang allogénique compatible, ceux qui présentent un sérieux risque psychiatrique en raison de l'anxiété causée par l'exposition à du sang allogénique, ainsi que ceux qui refusent les transfusions de sang allogénique, mais qui ne sont pas contre la transfusion de leur propre sang. » En résumé, une option qui ne s'adresse qu'à une patientèle bien ciblée.

Pendant l'opération

Une technique chirurgicale méticuleuse et une hémostase soignée

Il va de soi que le chirurgien utilisera une technique chirurgicale permettant de minimiser les pertes sanguines mais, malheureusement, ce n'est pas toujours possible. Par exemple, l'exérèse du genou et la mise en place d'une prothèse totale se fait sous garrot, ce qui diminue considérablement les pertes sanguines. Par contre, l'utilisation d'un garrot n'est pas possible pour la chirurgie de la hanche qui pourra s'avérer plus hémorragique. Il en va de même pour la chirurgie majeure de la colonne où l'hémostase peut être difficile et les pertes sanguines importantes. Heureusement, une hémostase chirurgicale méticuleuse est possible dans la plupart des cas mais

24 Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Édition décembre 2018. <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/notice/notice-lignes-directrices.fr.html>

les accidents, section d'un vaisseau sanguin (artère ou veine) de fort calibre par exemple, sont toujours possibles. La qualité de l'hémostase dépendra de l'expérience du chirurgien, de son degré de méticulosité et des instruments à sa disposition.

De nombreuses techniques et divers instruments sont à la disposition du chirurgien. À la base, il utilisera la compression, la ligature conventionnelle des vaisseaux ou l'occlusion par hémoclips qui sont plus faciles d'utilisation et plus rapides à poser. Le bistouri électrique, unipolaire ou bipolaire, induit un courant électrique qui déshydrate les cellules et coagule les vaisseaux. Il peut être utilisé en mode section, comme une lame, ou en mode coagulation. Les pinces de fusion tissulaire sont maintenant très répandues et peuvent être utilisées en chirurgie ouverte ou en chirurgie laparoscopique/coelioscopique. Le principe de ces pinces est la combinaison d'un bistouri bipolaire et d'une pression appliquée par les mâchoires de l'instrument. Les pinces permettent de coaguler les tissus et de les couper grâce à une lame glissant entre les mors. Le chirurgien pourra également utiliser un bistouri harmonique (qui fait moins de fumée et améliore la visibilité) ou un laser qui peut être utilisé pour couper, cautériser, coaguler ou vaporiser. Finalement, les agents hémostatiques locaux visent à absorber le sang, favoriser la coagulation et former une barrière mécanique au saignement. Les éponges de gélatine ou de collagène favorisent la formation du clou plaquettaire. On utilise ces agents lors des saignements diffus ou lorsque le vaisseau qui saigne se trouve dans une zone non accessible, comme dans la chirurgie majeure de la colonne. La cire à os est appliquée par pression sur une section osseuse, comme la sternotomie en chirurgie cardiaque, et bloque le saignement de manière purement mécanique.

Stratégies anesthésiques visant l'épargne sanguine

L'anesthésiologiste pourra, lui aussi, contribuer à diminuer les pertes sanguines. Plusieurs stratégies sont à sa disposition. Parmi les plus simples et les plus courantes, on parle d'éviter l'hypertension qui aggravera le saignement artériel. Le positionnement de la zone chirurgicale au-dessus du cœur diminue la pression veineuse et le saignement par congestion du réseau veineux. En chirurgie majeure de la colonne, le patient est positionné en décubitus ventral et il faut s'assurer que l'abdomen est libre de toute pression afin d'éviter la congestion du réseau veineux vertébral. Avant la greffe hépatique, on a longtemps administré du plasma frais décongelé pour traiter les troubles hémostatiques secondaires à l'insuffisance hépatique. Mais Massicotte et coll. ont bien montré que le fait de limiter l'administration de liquides pendant l'opération permet, en réduisant la pression veineuse centrale, de réduire le saignement et les transfusions sanguines et améliore la survie des patients, et ce, en dehors de toute administration de plasma, quel que soit le trouble hémostatique sous-jacent (46).

Enfin, l'anesthésiologiste est particulièrement responsable d'assurer la normothermie du patient, c'est-à-dire de maintenir la température corporelle normale. Sous anesthésie, les mécanismes normaux de régulation de la température sont réduits. Le patient perd énormément de chaleur, que ce soit par conduction, par radiation, par convection ou par évaporation. Or, l'hypothermie ralentit la réaction enzymatique qu'est la cascade de la coagulation, processus dont le but ultime est de contribuer, avec les plaquettes, à colmater les brèches vasculaires survenant normalement durant l'opération. L'hypothermie augmente donc le saignement périopératoire. Jusqu'à la fin des années 1980, il existait peu de moyens efficaces de réchauffer un patient durant la chirurgie. Au début des années 1990, l'invention des couvertures chauffantes à air pulsé a révolutionné le réchauffement des malades en le rendant performant et accessible à tous les milieux. L'appareil se compose d'une base qui réchauffe et pompe l'air, d'un tuyau flexible et d'une couverture jetable avec micro-perforations du côté peau du patient. Les couvertures adoptent différentes configurations adaptées à tous les types de chirurgies. Le réchauffement des patients contribue à diminuer l'infection et les complications au niveau du site chirurgical, à diminuer les complications chez les malades atteints de problèmes cardiovasculaires importants, à améliorer le confort des patients au réveil et à diminuer, de manière statistiquement significative, les pertes sanguines périopératoires (47).

La récupération du sang autologue périopératoire (RSPO)

Une autre approche consiste à utiliser un système de récupération du sang périopératoire (RSPO), ou *cell-saver* (48). Le sang pourra être récupéré en peropératoire ou en postopératoire. Le principe général de la RSPO est relativement simple. Le sang épanché pendant l'opération, ainsi qu'une petite quantité de solution saline contenant de l'héparine pour empêcher le sang aspiré de coaguler, est aspiré du champ opératoire via une canule dédiée. Le sang anticoagulé est amené dans un réservoir. Si la quantité le permet, soit 500 mL ou plus, le sang est centrifugé afin de ne garder que les globules rouges suspendus dans une solution saline; il ne contient pas de plasma, de facteurs de coagulation ou de plaquettes. Néanmoins, ce sont les globules rouges du patient et leur capacité à transporter l'oxygène est normale. Ce produit est par la suite ré-infusé au patient à travers un filtre conventionnel de 40 microns ou à travers un filtre à déleucocyter dans certaines circonstances particulières, comme en obstétrique, en chirurgie du cancer ou si le champ opératoire est contaminé. Depuis peu, un nouvel appareil (*same*TM) permet de redonner au patient ses globules rouges et ses plaquettes. Dans le cas du sang épanché après la chirurgie, celui-ci pourra être lavé ou non. Le plus souvent, pour des raisons d'économie et de commodité, il est simplement filtré.

La RSPO peropératoire est utilisée dans différents types de chirurgies programmées comme en orthopédie (prothèse de hanche, chirurgie majeure du rachis), en chirurgie vasculaire (aorte thoracique et abdominale), en chirurgie cardiaque (avant et après

la circulation extracorporelle, dans la chirurgie à cœur battant), en neurochirurgie (anévrismes, malformations artério-veineuses), certaines chirurgies urologiques majeures et en transplantation (foie, cœur, poumon).

En urgence, la RSPO est bénéfique en traumatologie abdominale (foie, rate), vasculaire, osseuse (fracture du bassin) et thoracique, ainsi qu'en obstétrique (grossesse extra-utérine, placentation anormale, hémorragie de la délivrance). Dans l'étude de Carless et coll. portant sur la RSPO peropératoire, le risque de transfusion diminuait de 46% en chirurgie orthopédique, et de 77% en chirurgie cardiaque. En moyenne, la RSPO diminuait la transfusion de sang allogène de 0,68 unité (49). Li et coll. ont montré, en traumatologie, que la RSPO diminuait la transfusion de sang allogène de 4,7 unités en moyenne mais ne modifiait pas la survie ou les taux d'infections (50).

La RSPO postopératoire peut être utile en orthopédie ou en chirurgie cardio-thoracique. La RSPO postopératoire a connu un certain engouement dans les années 1990 mais, avec l'amélioration des techniques chirurgicales et l'utilisation croissante des agents pharmacologiques visant à réduire le saignement (l'acide tranexamique en particulier), cette technique nous semble moins pertinente aujourd'hui.

L'utilisation de la RSPO en obstétrique, en chirurgie du cancer, ou lorsque le champ opératoire est infecté demeure débattue (48). En ce qui concerne l'obstétrique, il est devenu apparent, avec l'expérience, que la RSPO peropératoire peut être utilisée de manière tout à fait sécuritaire chez les patientes à haut risque d'hémorragie obstétricale et de transfusion. La RSPO débutera après la délivrance du placenta et le sang traité sera, idéalement, ré-infusé à travers un filtre à déleucocyter. Une dose appropriée de gamma globulines spécifiques (RhoGAM) sera administrée aux mères Rh-négatives (51). Malgré des inquiétudes théoriques, le cancer n'est pas une contre-indication absolue à la RSPO peropératoire. Le nombre de cellules tumorales peut être réduit par l'utilisation d'un filtre à déleucocyter. Le risque de métastase de cellules tumorales (hypothétique et non démontré) est contrebalancé par la diminution des transfusions dont l'effet immunomodulateur peut représenter un risque de récurrence tumorale. Finalement, il n'y a pas d'évidence convaincante que la RSPO, en présence d'une contamination du champ opératoire, en chirurgie du trauma par exemple, aggrave le sepsis ou toute autre complication. Dans ce contexte, l'utilisation d'un filtre à déleucocyter est recommandée. Toutefois, en chirurgie du cancer ou en chirurgie contaminée, la décision d'utiliser la RSPO doit être prise au cas par cas, avec le consentement éclairé du patient si les circonstances le permettent (48). Plusieurs Témoins de Jéhovah acceptent la RSPO à condition qu'un circuit continu entre le prélèvement (patient), le récupérateur (machine) et le patient (voie intraveineuse) soit maintenu.

L'hémodilution normovolémique (HNV)

Deux autres options utilisant le sang du patient sont possibles : le prélèvement de sang autologue avant l'opération et l'hémodilution normovolémique (HNV). Les avantages et les inconvénients du prélèvement autologue ont été discutés à la section « Avant l'opération ». L'HNV consiste à prélever le sang du patient au début de l'opération, avant la phase hémorragique, et à le remplacer par un liquide clair (solution saline, Lactate Ringer ou autre) afin de maintenir une normovolémie. Tout dépendant du volume sanguin du patient et de son taux d'hémoglobine, de 1 à 4 unités de sang peuvent être prélevées. Les unités prélevées sont étiquetées au nom du patient, numérotées séquentiellement et conservées dans la salle d'opération. Une fois la phase hémorragique passée, les unités de sang sont ré-infusées dans l'ordre inverse où elles ont été prélevées. L'avantage théorique de cette technique est que le sang perdu durant la phase hémorragique contiendra moins de globules rouges et la perte absolue sera donc moins importante. Un autre avantage est que le sang prélevé contient une quantité normale de plasma, de facteurs de coagulation et de plaquettes. La re-transfusion, une fois l'hémostase chirurgicale obtenue, des unités prélevées en premier permettra de s'assurer que le patient reçoit le maximum de globules rouges, plasma et plaquettes. Même si le concept est attrayant, il n'est pas clair que l'HNV soit efficace. Dans la méta-analyse de Bryson et coll., il appert que plusieurs études étaient biaisées et que les bénéfices rapportés n'étaient pas avérés (52). Cette observation est soutenue par une méta-analyse de 2004 (53). Toutefois, en 2002, Matot et coll., dans une étude randomisée de bonne qualité en chirurgie hépatique majeure, ont démontré un bénéfice de l'HNV (54). Une méta-analyse en chirurgie cardiaque suggère aussi des bénéfices de l'HNV (55).

L'HNV est facile à effectuer et, comme pour la RSPO, elle est acceptée par plusieurs Témoins de Jéhovah, à condition que les unités prélevées demeurent en continuité avec le réseau veineux du patient. Dans tous les cas, les unités sont prélevées via un accès veineux de fort calibre pendant que, simultanément, un cristalloïde est administré afin de maintenir une normovolémie. Avec les cristalloïdes, il faut administrer trois fois le volume du sang prélevé pour maintenir un volume circulant normal. Les colloïdes de synthèse comme le Pentaspan® ou le Voluven® sont des solutions d'hydroxyéthyl amidon qui remplacent le sang volume pour volume. Très utilisés en salle d'opération et aux soins intensifs pendant de nombreuses années, leur administration a été associée à une augmentation de la mortalité et de l'insuffisance rénale aux soins intensifs (56) et ils ont été abandonnés, du moins au Québec. Le seul autre colloïde disponible actuellement est l'albumine, produit provenant du fractionnement des dons de sang. Ce produit n'est pas sans risques et n'est pas plus efficace qu'un cristalloïde. Son utilisation n'est recommandée que dans le cadre d'études bien conduites et contrôlées (57).

Le sac de sang est toujours étiqueté au nom du patient et conservé dans la salle d'opération, à température ambiante. En effet, si le sang est conservé au réfrigérateur du bloc opératoire, une erreur d'administration est toujours possible, surtout dans l'urgence. Une telle erreur pourrait être extrêmement grave, le sang n'ayant été ni croisé pour un autre receveur, ni testé pour dépister les maladies infectieuses transmissibles par le sang. Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur, les plaquettes présentes dans le sang collecté sont rapidement inactivées. À température ambiante, l'unité de sang se conserve de 4 à 6 heures. Au-delà de 6 heures, le risque de prolifération bactérienne devient trop important et les unités prélevées doivent être jetées.

Les agents pharmacologiques utilisés en prévention du saignement

Quelques agents pharmacologiques, administrés de manière préventive, peuvent nous permettre de diminuer les pertes sanguines pendant la chirurgie. Il s'agit des antifibrinolytiques, agents qui inhibent la fibrinolyse. La fibrinolyse est le processus naturel par lequel l'organisme détruit les caillots qui se forment à la suite de la coagulation du sang. Ce processus est normal et maintient l'équilibre entre l'hémostase, l'arrêt du saignement hors du système vasculaire, et la thrombose, l'obstruction des vaisseaux par une coagulation trop importante. Parfois, dans le champ opératoire, la fibrinolyse devient trop importante, on parle alors d'hyperfibrinolyse, et l'hémostase ne peut se faire normalement. L'administration d'antifibrinolytiques permettra de contrôler l'hyperfibrinolyse et de ramener l'hémostase vers la normale. A contrario, le danger des antifibrinolytiques est le risque de provoquer des thromboses. Deux types d'antifibrinolytiques ont été développés au cours des années, les antifibrinolytiques de synthèse et l'aprotinine. Les antifibrinolytiques de synthèse, l'acide tranexamique et l'acide epsilon-aminocaproïque, sont des dérivés de la lysine qui agissent en bloquant de manière compétitive les sites de liaison sur le plasminogène, inhibant ainsi la formation de plasmine, une peptidase responsable de la lyse de la fibrine. La fibrine fait partie du caillot et lui donne sa solidité structurelle. Compte tenu de leur mécanisme d'action, les antifibrinolytiques de synthèse ne peuvent prévenir le saignement tant qu'il n'y a pas eu formation de caillot. D'un coût très modeste, l'acide epsilon-aminocaproïque n'est plus disponible au Canada.

L'acide tranexamique est largement utilisé en chirurgie cardiaque, en orthopédie et en obstétrique. En chirurgie cardiaque, il diminue le saignement d'environ un tiers et la probabilité d'être transfusé d'autant (58). Malgré tout, le nombre de patients qui présentent des pertes sanguines importantes demeure élevé en chirurgie cardiaque et un traitement préventif plus efficace serait le bienvenu (59).

En chirurgie orthopédique majeure, par exemple lors d'arthroplasties de la hanche ou du genou, l'acide tranexamique diminue les pertes sanguines et les transfusions de manière efficace et sécuritaire. En 2015, nous avons présenté à la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) une étude randomisée, contrôlée par placebo

et conduite en double-aveugle portant sur 98 patients bénéficiant d'une chirurgie majeure du rachis. Nous avons montré que l'administration d'acide tranexamique à haute dose diminuait les pertes sanguines et le nombre de culots globulaires transfusés.²⁵ La chirurgie orthopédique majeure étant associée à un haut taux de complications thromboemboliques, plusieurs se sont demandé s'il était prudent d'utiliser l'acide tranexamique dans ce contexte. La méta-analyse de Franchini et coll. montre bien que l'incidence de thromboses veineuses n'est pas augmentée lors de l'utilisation d'acide tranexamique (60).

La prévention de l'hémorragie du post-partum après un accouchement vaginal ou une césarienne est un autre domaine où l'acide tranexamique s'est montré efficace (61). La plus récente conférence de consensus organisée par NATA (*Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis*) recommande l'administration de l'acide tranexamique chez les femmes à risque d'hémorragie du post-partum (62).

En terminant, mentionnons que l'acide tranexamique diminue la mortalité chez les patients traumatisés à risque d'hémorragie (étude CRASH-2), chez les traumatisés crâniens (étude CRASH-3) et chez les femmes présentant une hémorragie du post-partum (étude WOMAN) (58). Cette molécule, vieille de 50 ans, fait l'objet de très nombreuses études, encore aujourd'hui.

L'aprotinine est un antifibrinolytique naturel, extrait du poumon de bovin, qui a une action inhibitrice sur plusieurs sérines protéases (63). À faible concentration, l'aprotinine inhibe la trypsine, à concentration moyenne la plasmine et à forte concentration la kallikréine. Son action sur la kallikréine mène à l'inhibition de la formation du facteur XIIa, à l'origine de la cascade de la coagulation. Ainsi l'aprotinine inhibe non seulement le résultat final de la coagulation via son action sur la plasmine mais elle ralentit le processus de coagulation lui-même, ce qui peut être très important, notamment en chirurgie cardiaque, au cours de laquelle la circulation extra-corporelle (CEC), est fréquemment utilisée.

À concentration élevée (antikallikréine), l'aprotinine, bien que plus chère, a des effets beaucoup plus étendus que l'acide tranexamique. Ces effets touchent la cascade de la coagulation, la formation de thrombine, l'inflammation secondaire à la CEC, la fibrinolyse et la dysfonction plaquettaire (Figure 6.1).

25 Hardy JF, Wu Q, Brulotte V, Boudreault D, Ruel M, Bodson-Clermont P. L'acide tranexamique diminue les besoins transfusionnels en chirurgie majeure du rachis chez l'adulte. R 171, présenté au congrès annuel de la SFAR, Paris, 2015.

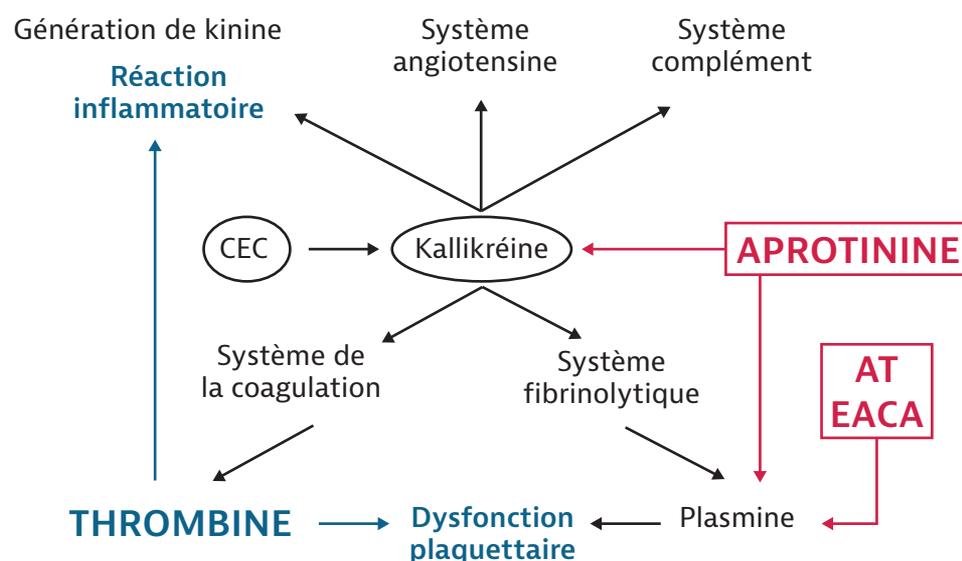


Figure 6.1. Effets de la circulation extra-corporelle (CEC) sur l'inflammation, la coagulation, la fibrinolyse et la fonction plaquettaire ainsi que les divers effets de l'aprotinine et des antifibrinolytiques de synthèse (AT, acide tranexamique et EACA, acide epsilon aminocaproïque)

En raison de son efficacité et de ses propriétés anti-inflammatoires, l'aprotinine a connu une immense popularité dans les années 1990 et au début des années 2000, surtout en chirurgie cardiaque. Au début des années 2000, l'étude BART a voulu comparer l'efficacité des différents antifibrinolytiques commercialisés dans les chirurgies cardiaques à risque élevé (64). Les résultats de BART, ont montré une augmentation (inattendue) de la mortalité lorsque l'aprotinine était comparée aux deux antifibrinolytiques de synthèse combinés. C'est cette augmentation de la mortalité qui a mené au retrait de l'aprotinine (Trasylo[®]) du marché mondial en 2008.

En 2011, Santé Canada a réévalué les données de l'étude et conclu qu'elle n'était pas conçue pour déterminer de manière fiable le risque de décès (dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien ou d'une autre chirurgie) par rapport aux autres molécules utilisées, et que le nombre accru de décès chez les patients ayant reçu de l'aprotinine pourrait être attribuable au hasard.²⁶ Santé Canada mentionne également que les données issues des essais cliniques et les données post-commercialisation indiquent que les bienfaits de l'aprotinine l'emportent sur les risques lorsque ce médicament est utilisé lors de la réalisation de pontage aorto-coronarien.

L'aprotinine est disponible dans plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Luxembourg, France, Irlande, Pays-Bas, Danemark, Suède, Finlande, Grèce, Portugal, Slovénie et le Royaume Uni) où elle est indiquée pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels lors de pontages aorto-coronariens sous CEC. Une compagnie pharmaceutique a repris le produit sous sa forme générique et est en voie de demander que les indications soient étendues aux chirurgies cardiaques à haut risque.

26 <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13544a-fra.php>

Après l'opération

Minimiser, contrôler et prendre en charge le saignement postopératoire

Après une chirurgie majeure, il arrive fréquemment que le saignement persiste jusqu'à ce que les surfaces cruentées coagulent complètement. Ce genre de saignement est souvent inévitable et fait partie de la procédure. Parfois, c'est une suture qui lâche, soit parce qu'elle n'était pas assez serrée ou parce que le patient présente une hypertension sévère au réveil. C'est pour cela que le chirurgien pourra décider de laisser en place des drains, lesquels évacueront le sang épanché des plaies internes. En chirurgie cardiaque par exemple, la mise en place de drains dans les plèvres et dans le médiastin, en avant et en arrière du cœur, est systématique. Une succion est appliquée aux drains et les pertes sanguines peuvent être mesurées, généralement aux heures. Il existe de nombreuses définitions du saignement massif dans ce contexte mais, règle générale, on dira que le saignement est excessif s'il excède 150 à 200 mL/h, soit plus de 1 000 à 1 500 mL en 8 à 12 h selon les définitions (65). La surveillance attentive des pertes sanguines via les drains pourra amener le clinicien à décider d'une ré-intervention pour hémostase si le saignement est excessif. La notion importante ici est celle d'une surveillance étroite et d'une intervention rapide, le cas échéant.

Récupérer le sang autologue

Comme nous l'avons vu précédemment, la RSPO postopératoire peut être utilisée en vue de récupérer le sang autologue et le retransfuser au patient. Il faut rappeler que l'optimisation de l'hémostase requiert le réchauffement rapide et complet du malade.

Prendre en charge l'hémostase

L'hémostase est un terme qui englobe l'ensemble des phénomènes physiologiques qui préviennent et qui arrêtent les saignements. L'hémostase participe à la réparation de la brèche vasculaire, assurant l'intégrité des vaisseaux. Dans un premier temps, le vaisseau se contracte pour diminuer le saignement, les plaquettes activées adhèrent au tissu conjonctif sous-endothélial exposé, et s'agrègent. En parallèle, la cascade de la coagulation est activée ce qui, à terme, mène à la formation de thrombine. La thrombine clive le fibrinogène en fibrine et la fibrine enserre les plaquettes activées dans ses mailles, formant un caillot solide et stable. Une fonction moins bien connue des globules rouges est de contribuer à l'hémostase en marginalisant les plaquettes et en modulant la réponse des plaquettes activées (66).

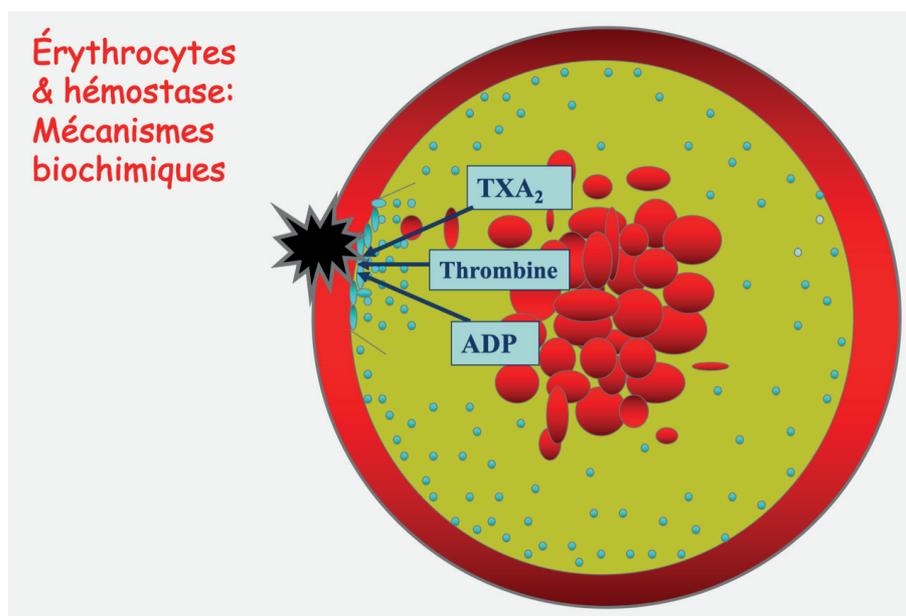


Figure 6.2. Contribution des globules rouges à l'hémostase. Les globules rouges contiennent de l'ADP (adénosine diphosphate) qui active les plaquettes. Ils augmentent la génération de thromboxane A₂ (TXA₂) et la génération de thrombine, deux mécanismes qui augmentent l'agrégation plaquettaire.²⁷

En temps normal, les globules rouges circulent au milieu du vaisseau sanguin, repoussant les plaquettes en périphérie, contribuant ainsi à favoriser leur interaction avec la paroi vasculaire lésée. Lorsque l'hémoglobine est normale, la concentration des plaquettes à proximité de la paroi est sept fois plus importante que la concentration sanguine moyenne (Figure 6.3).

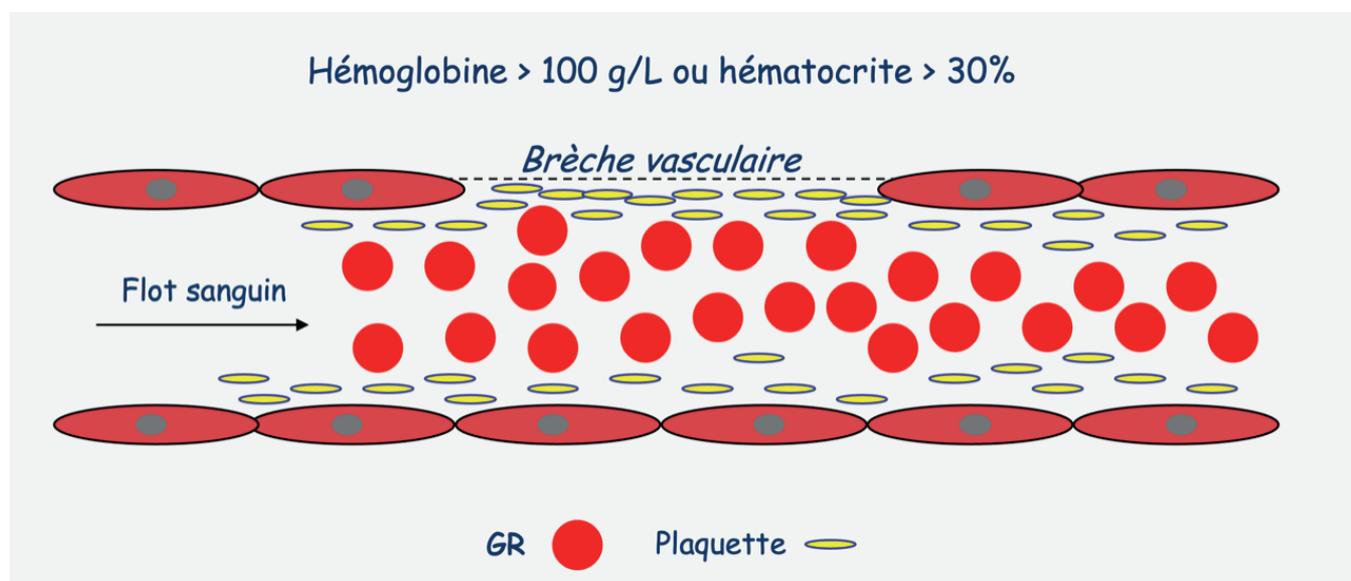


Figure 6.3. La concentration des plaquettes est élevée à proximité des parois vasculaires lorsque la concentration d'hémoglobine est supérieure à 100 g/L. Adapté de Eberst and Berkowitz, Am J Med 1994

Lorsque la concentration de globules rouges diminue sous les 80 g/L, les plaquettes sont diluées dans le courant sanguin (Figure 6.4). Elles ne sont donc plus aussi abondantes au niveau de la brèche vasculaire, ce qui nuit à leur interaction avec les cellules endothéliales et leur fonction hémostatique (67). Ce phénomène ne veut pas dire

²⁷ Je remercie mon collègue et ami, le Dr Sylvain Bélisle, de m'avoir fourni cette illustration.

que le malade qui présente une hémoglobine inférieure à 80 g/L va obligatoirement saigner. En fait, il ne saignera pas spontanément à ces concentrations d'hémoglobine. Cependant, si le patient saigne activement, qu'il est anémique mais que le décompte plaquettaire est acceptable, la transfusion de globules rouges jusqu'à une concentration de 100 g/L pourra contribuer à rétablir une hémostase normale.

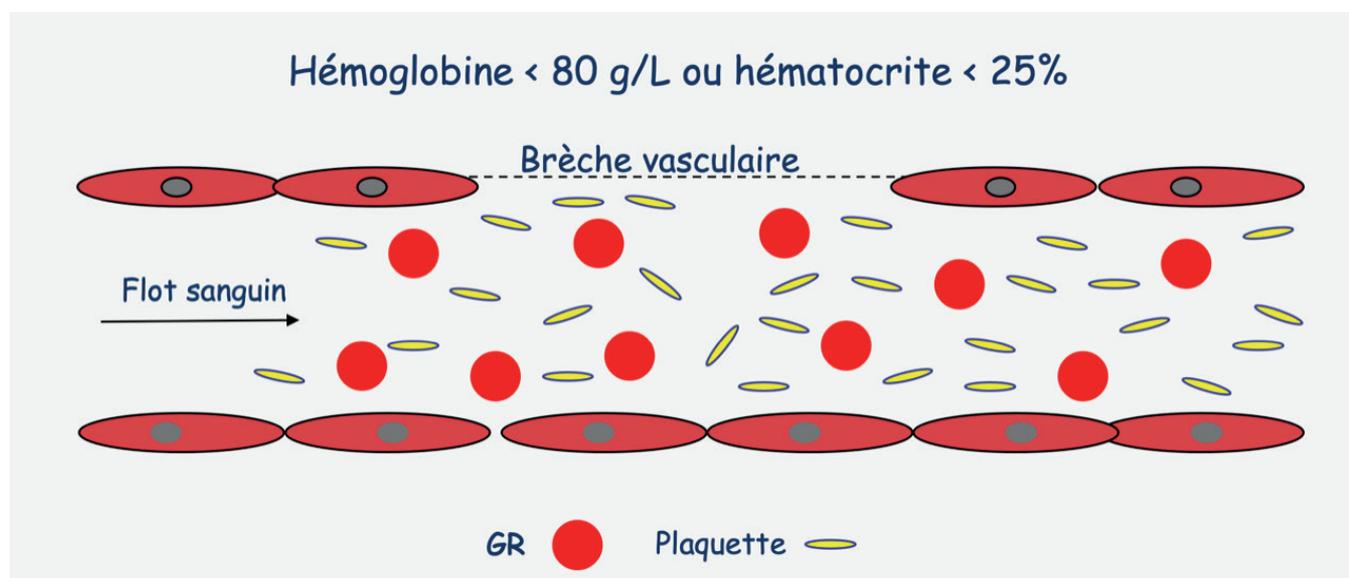


Figure 6.4. La concentration des plaquettes est basse à proximité des parois vasculaires lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure à 80 g/L. Adapté de Eberst and Berkowitz, Am J Med 1994

En résumé, l'hémostase peut être perturbée par des anomalies de ses différentes composantes, par exemple un manque ou une inhibition des plaquettes, une dilution des globules rouges et des facteurs de coagulation ou un ralentissement de la cascade de la coagulation, une série de réactions enzymatiques sensibles à la température. A contrario, une hémostase trop active peut entraîner des thromboses artérielles (dépendant surtout des plaquettes) ou des thromboses veineuses (dépendant principalement des facteurs de coagulation et du taux de globules rouges).

Avant toute autre mesure d'optimisation de l'hémostase, rappelons que la température corporelle doit être maintenue ou ramenée à la normale le plus rapidement possible dans la période postopératoire, comme on l'a fait durant l'opération avec des couvertures chauffantes. Ces appareils sont disponibles à la salle de réveil et aux soins intensifs.

Si le patient a reçu de l'héparine, un anticoagulant fréquemment utilisé en chirurgie vasculaire et en chirurgie cardiaque, il faut s'assurer que les effets résiduels de l'héparine sont neutralisés avec de la protamine, son antagoniste spécifique, le cas échéant. Mais il faut éviter les doses excessives de protamine, qui peuvent avoir un effet anticoagulant et inhiber la fonction plaquettaire. La neutralisation de l'héparine est monitorée par le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), test rapidement disponible au bloc opératoire à l'aide de moniteurs dédiés ou dans tous les laboratoires de coagulation.

Pendant et après une chirurgie majeure, le monitoring de l'hémostase et la correction des anomalies détectées permettra de contrôler le saignement. Les troubles de l'hémostase surviennent durant et après les interventions lorsque le saignement a été important. La réanimation nécessite alors l'administration de quantités importantes de cristaalloïdes (solution saline et autres) et la transfusion de plusieurs unités de globules rouges qui, toutes deux, ne contiennent ni plaquettes ni facteurs de coagulation. Dès lors, les facteurs de coagulation, en particulier le fibrinogène restant dans le système circulatoire du patient, sont dilués, ainsi que les plaquettes, entraînant des troubles de l'hémostase. Le clinicien doit diagnostiquer la cause du déficit hémostatique afin de le traiter correctement et éviter l'administration inutile et intempestive de produits sanguins comme le plasma, les plaquettes et les cryoprécipités. Comme nous l'avons vu, la circulation extra-corporelle a, en soi, des effets délétères sur l'hémostase, effets qui peuvent s'ajouter au phénomène de dilution.

Le monitoring pourra se faire de manière conventionnelle, avec des analyses envoyées au laboratoire pour des tests de coagulation, ou au chevet du malade (en salle d'opération ou aux soins intensifs), avec des appareils dédiés. Ces appareils se basent sur la mesure des propriétés viscoélastiques du caillot en formation dans une cuvette munie d'une sonde métallique. Introduit dans la cuvette, le sang engendre une force tensile entre la paroi de la cuvette et la sonde, force qui est mesurée au fur et à mesure que le caillot se forme, se consolide, puis se lyse. Les moniteurs les plus connus sont le TEG[®], le ROTEM[®] et le Sonoclot[®], mais plusieurs autres sont maintenant disponibles sur le marché. D'autres appareils mesurent spécifiquement la fonction plaquettaire comme le Plateletworks[®] ou le PFA-100[®]. Se basant sur les résultats obtenus, le clinicien sera en mesure de mieux cerner le déficit hémostatique et le traiter avec les produits sanguins appropriés comme le plasma, les cryoprécipités ou des plaquettes. Ces dernières sont particulièrement indiquées si le patient recevait un agent antiplaquettaire avant l'opération et que le délai entre l'arrêt du médicament et l'intervention n'a pas permis la restauration de la fonction plaquettaire (voir le 2^e pilier de la GPS, avant l'intervention). Un traitement bien ciblé et précoce permettra de minimiser les pertes sanguines et les besoins transfusionnels qui en découlent.

Mais il arrive que le malade saigne abondamment et que la situation devienne incontrôlable. Le recours à des agents autres que le plasma, les cryoprécipités et les plaquettes peut s'avérer utile. La desmopressine, un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, agit en relâchant le facteur von Willebrand des cellules endothéliales et en augmentant le facteur VIII dans le sang. La desmopressine, utile chez les patients avec un déficit du facteur von Willebrand ou une hémophilie A, a été utilisée comme agent hémostatique en chirurgie cardiaque, en orthopédie et en chirurgie majeure du rachis. Modestement efficace, son administration prophylactique systématique n'est plus recommandée en chirurgie cardiaque (68).

Clé de voute de la coagulation, le fibrinogène est aussi le facteur de coagulation dont la concentration décroît le plus rapidement lors d'un saignement actif. En Europe, les concentrés de fibrinogène sont disponibles au bloc opératoire, aux soins intensifs et à la salle d'urgence pour administration intraveineuse immédiate. Leur utilisation est recommandée pour le traitement des polytraumatisés lorsqu'un déficit en fibrinogène est diagnostiqué à l'aide des tests viscoélastiques (TEG[®], ROTEM[®]). Les concentrés de fibrinogène ont été utilisés en vue de contrôler le saignement en salle d'opération, particulièrement en chirurgie cardiaque. Les études publiées à ce jour sont de qualité médiocre et les résultats ne sont pas vraiment concluants (69). Au Québec, comme dans plusieurs autres pays à travers le monde, les concentrés de fibrinogène sont réservés aux patients atteints d'un déficit congénital en fibrinogène. Dans notre contexte, les cryoprécipités constituent la meilleure source de fibrinogène.

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) peuvent également être administrés comme traitement adjuvant du saignement secondaire à une coagulopathie acquise, après un trauma ou une chirurgie majeure par exemple. Dans ces contextes où leur utilisation n'est pas officiellement approuvée, les CCP semblent efficaces et leur profil d'innocuité apparaît acceptable (42).

Au début des années 2000, le facteur VIIa recombinant (rFVIIa) a connu un grand succès comme agent hémostatique universel. Initialement, le rFVIIa a été approuvé pour le traitement du saignement chez les hémophiles qui présentent des anticorps contre les facteurs VIII ou IX, dans le déficit congénital en FVII et la thromboasthénie de Glanzman. Mais son utilisation à des doses supra-physiologiques, en dehors des indications approuvées, a rapidement explosé. Le rFVIIa agit en se liant au facteur tissulaire exposé lors d'une lésion vasculaire, produisant une véritable « explosion de la génération de thrombine », laquelle contribuera à la formation d'un caillot stable. Toutefois, son utilisation généralisée en vue de prévenir ou traiter le saignement chez les non-hémophiles ne peut être recommandée car le rFVIIa n'a pas fait la preuve de son efficacité dans ces indications et son administration est associée à une incidence accrue d'événements thrombotiques, particulièrement des thromboses artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), et aussi des thromboses veineuses (embolie pulmonaire, thrombose veineuse) (70). Les conséquences des thromboses artérielles sont à craindre parce que dévastatrices et le plus souvent irréversibles. Une revue systématique publiée en 2012 concluait que le rFVIIa ne devrait être utilisé, en dehors des indications approuvées, que dans le cadre d'études cliniques (71).

Il n'en demeure pas moins que, lorsque tout a été tenté et que tout a échoué à arrêter le saignement, il arrive que le rFVIIa soit administré « en sauvetage ». Pour que le rFVIIa ait une chance d'être efficace, il faut que les niveaux de facteurs de

coagulation, le décompte plaquettaire, la température et l'équilibre acido-basique du patient soient acceptables. Cependant, il faudra éviter d'abuser de ce produit très cher, potentiellement dangereux et dont l'efficacité demeure incertaine.

Comme en période préopératoire, il faut minimiser les pertes sanguines iatrogènes en cessant les analyses de laboratoire de routine lorsque le patient ne les requiert pas cliniquement (72). L'utilisation de tubes pédiatriques et de prélèvements en circuit fermé contribue à minimiser ses pertes.

La prophylaxie médicamenteuse peut être indiquée afin de prévenir l'apparition d'une hémorragie digestive haute chez les malades à risque élevé, i.e. les patients en état critique hospitalisés aux soins intensifs (73). Bien que cette pratique ait été courante en milieu hospitalier, l'efficacité de cette approche n'a pas été démontrée clairement. La suppression de l'acidité gastrique s'accompagne d'un risque accru d'infection pulmonaire nosocomiale. Ces infections sont plus morbides et plus mortelles que le saignement digestif lui-même, que le traitement vise à prévenir. Chez les patients à faible risque, hospitalisés en médecine, en chirurgie ou ailleurs, la suppression de l'acidité gastrique n'est pas recommandée (72, 73).



« Opération chirurgicale / Agence Rol » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France



Chapitre 7.

GESTION PERSONNALISÉE DU SANG : LE 3^E PILIER DE LA GPS

Le troisième pilier de la GPS : l'optimisation de la réponse physiologique à l'anémie

Le troisième pilier de la GPS implique, principalement, une décision transfusionnelle adaptée au contexte clinique. Le clinicien basera sa décision de transfuser ou non sur un certain nombre de paramètres : la réserve physiologique du patient, la situation clinique en cours et le soutien logistique disponible. Ainsi, la pratique transfusionnelle sera individualisée, en fonction d'une analyse bénéfice/risque spécifique.

Les bases physiologiques de l'adaptation à l'anémie

Le cœur, le cerveau, le foie, les reins et les muscles sont les principaux organes susceptibles d'être affectés par une diminution de l'oxygénation tissulaire. Il est difficile d'évaluer précisément la tolérance à l'anémie de ces différents organes chez l'homme. On a donc eu recours à des expériences chez l'animal. Chez le porc, les effets de la diminution de la concentration d'hémoglobine ont été évalués sur le cœur, le cerveau, le rein, le muscle, le foie et l'intestin. Le sang de l'animal était échangé pour une solution d'hydroxyéthyl amidon, un colloïde de synthèse, ce qui diluait l'hémoglobine, rendant l'animal anémique à des paliers prédéterminés, tout en maintenant un volume circulant normal. Dans ces conditions, les reins sont l'organe le plus affecté par l'anémie. Le cœur, le cerveau et le foie ne montraient aucun signe d'ischémie jusqu'à ce que le niveau d'anémie ne devienne critique, soit à une hémoglobine d'environ 27 g/L. Le muscle, comme les reins, était rapidement affecté mais la signification clinique de cette observation n'est pas claire. Les constatations faites au niveau de la muqueuse intestinale étaient variables. En résumé, chez le porc, c'est le système rénal qui est le plus sensible à l'anémie (74).

Lorsque la concentration d'hémoglobine diminue, la capacité de transport de l'oxygène par le sang diminue et l'organisme doit activer certains mécanismes compensatoires pour assurer les besoins métaboliques des différents organes. La concentration critique d'hémoglobine survient lorsque la livraison en oxygène devient insuffisante pour assurer ces besoins. L'augmentation du débit cardiaque et l'augmentation de l'extraction de l'oxygène au niveau tissulaire sont les deux principaux mécanismes mis en jeu (75). Chez l'humain éveillé, donc avant ou après l'anesthésie, c'est l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection qui augmentera le

débit cardiaque. Sous anesthésie, la fréquence cardiaque n'augmente pas et c'est uniquement l'augmentation du volume d'éjection systolique qui augmente le débit cardiaque. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'anesthésie générale émousse donc la réponse compensatrice à l'anémie. En conséquence, des seuils critiques d'hémoglobine plus élevés ont été observés lorsque l'anesthésie était profonde, et ce, malgré une diminution de la demande en oxygène (76). Par ailleurs, l'hémodilution diminue la viscosité sanguine, diminuant ainsi la résistance vasculaire systémique et augmente le débit cardiaque. La redistribution du flot sanguin régional et les ajustements microvasculaires augmentent l'extraction de l'oxygène au niveau tissulaire. Chez l'homme, la concentration critique d'hémoglobine n'est pas connue de manière précise. Chez le volontaire sain éveillé, des concentrations d'hémoglobine de 45-50 g/L ont été bien tolérées, sans signes d'oxygénation systémique inadéquate.

Avant l'opération

Avant l'opération, il faudra évaluer la réserve physiologique du patient et ses facteurs de risque. Comme nous venons de le voir, théoriquement, une limitation importante de la fonction cardiaque risque de diminuer la tolérance à l'anémie. Cependant, les données les plus récentes suggèrent que le patient cardiaque tolère bien l'anémie, même lors d'un syndrome coronarien aigu, du moins en autant que la concentration d'hémoglobine est maintenue au-dessus de 70 g/L (77).

Historiquement, un seuil de 100 g/L, voire plus, était recommandé chez les patients souffrant de maladie coronarienne afin d'assurer l'oxygénation du myocarde. Ces recommandations étaient basées sur des expériences conduites chez des animaux sains, expériences durant lesquelles était étudiée l'influence de l'hémodilution lorsqu'une artère coronarienne était rétrécie mécaniquement. Or, le modèle animal ne reflète pas toujours bien la réalité du patient humain. En effet, chez le coronarien de longue date, une circulation collatérale a tendance à s'établir, augmentant la tolérance à l'hémodilution et à l'obstruction d'une artère majeure. Dès 2001, Hébert et coll. suggéraient qu'un seuil transfusionnel restrictif (seuil de 70 g/L résultant en une hémoglobine moyenne de 85 g/L) était sécuritaire chez la plupart des patients atteints de maladie cardiovasculaire et hospitalisés aux soins intensifs, avec la possible exception des patients présentant une angine instable ou un infarctus aigu du myocarde (78). Depuis lors, de nombreuses études sur les seuils transfusionnels, et plusieurs méta-analyses portant sur ces études, ont été publiées. En 2020, Trentino et coll. ont publié une revue systématique de 33 méta-analyses, dont 16 portaient sur des données de très bonne ou de bonne qualité (79). Soixante-quinze pourcents de ces 16 méta-analyses ne rapportaient aucune différence de mortalité entre les patients bénéficiant d'une stratégie transfusionnelle restrictive et ceux bénéficiant d'une stratégie libérale tandis que 25% des méta-analyses rapportaient qu'une stratégie restrictive diminuait la mortalité. Les contextes cliniques étudiés

étaient la chirurgie cardiaque, la chirurgie non cardiaque, les maladies cardiovasculaires avec ou sans chirurgie cardiaque, les soins critiques, le saignement digestif et les contextes cliniques mixtes où s'ajoutaient le choc septique, le trauma et l'infarctus aigu du myocarde. Donc, chez la plupart des malades, une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil de 70 - 80 g/L) diminue le nombre de patients transfusés et le nombre de transfusions administrées (Figure 7.1) et n'augmente pas la mortalité.

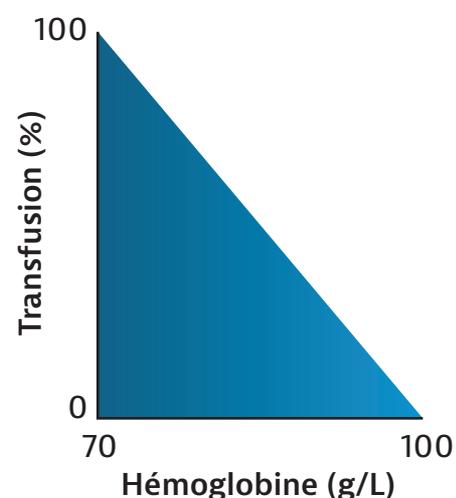


Figure 7.1. Relation générale entre le taux de transfusion et la concentration d'hémoglobine.

Bien que ces constatations soient rassurantes, chaque malade est unique et plusieurs facteurs guideront le clinicien dans sa décision de transfuser ou non (80). Parmi ces facteurs, mentionnons : une concentration d'hémoglobine basse, une histoire de maladie coronarienne et sa gravité, une angine instable, un saignement actif, des indices ou des signes d'hypoperfusion tissulaire, une maladie actuelle sévère et le risque de complications futures. La concentration d'hémoglobine n'est qu'un facteur parmi tant d'autres et la décision de transfuser ne doit pas se baser sur ce seul nombre. Chez le malade éveillé, il est possible de bien évaluer la tolérance à l'anémie, en se fiant à la symptomatologie du patient : douleurs rétro-sternales (DRS), tachycardie, dyspnée, orthopnée, hypotension, etc. Lors des épisodes de DRS, un électrocardiogramme complet à 12 dérivations permet de mettre en évidence la présence d'ischémie. Ainsi, la situation clinique pourra justifier une transfusion. Chez le malade sous anesthésie, les symptômes sont absents et l'évaluation de la situation est beaucoup plus difficile, mais loin d'être impossible (voir ci-dessous « Pendant l'opération »).

Il est rarement indiqué de transfuser des globules rouges avant l'opération, à moins bien sûr d'être dans une situation d'urgence, alors que le patient est symptomatique de son anémie et/ou que le saignement est actif. Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, lorsque la chirurgie est réglée (non urgente) il faut diagnostiquer et traiter l'anémie en fonction de la cause sous-jacente. Même lorsque l'opération est semi-urgente, il y a très souvent moyen d'intervenir efficacement.

Pendant l'opération

Pendant une opération à risque hémorragique important, le malade est, le plus souvent, sous anesthésie générale. Comme nous venons de le voir, l'anesthésie générale émousse la réponse compensatoire à l'anémie et masque toute symptomatologie s'y rapportant, en autant que la normovolémie est maintenue. Le maintien d'un volume circulant normal optimise le retour veineux central et, de ce fait, le volume d'éjection systolique des ventricules. La normovolémie est donc essentielle en vue d'optimiser le débit cardiaque sous anesthésie. Par ailleurs, l'anesthésiologiste doit être à l'affût de tout signe suggestif d'intolérance à l'anémie, par exemple des changements ischémiques, particulièrement du segment S-T à l'électrocardiogramme. En chirurgie cardiaque, il est le plus souvent possible de mesurer la saturation du sang veineux à partir d'un cathéter veineux central (ScvO₂). Une désaturation (saturation < 70%) indique que la livraison en oxygène devient insuffisante et expose le patient à risque de complications majeures (81). L'échographie cardiaque par voie transoesophagienne (ETO) permet d'évaluer la fonction cardiaque de manière très précise et de détecter les premiers signes d'ischémie du myocarde. L'ETO est utile non seulement en chirurgie cardiaque mais aussi en chirurgie non cardiaque chez les patients bénéficiant d'une chirurgie à risque élevé et chez les patients porteurs d'une atteinte cardiaque significative (82). Une ETO d'urgence pourra contribuer au diagnostic d'une instabilité hémodynamique inexplicée.

En présence d'un saignement actif, l'anesthésiologiste doit faire preuve d'une extrême vigilance, maintenir la normovolémie avec des cristaalloïdes, monitorer la concentration d'hémoglobine et transfuser au besoin. Lorsque le saignement est progressif, il est possible de faire tout cela et la décision de transfuser pourra se baser sur des critères objectifs, tenant compte de l'état du patient. En salle d'opération, la concentration d'hémoglobine est le plus souvent mesurée avec des appareils de type HemoCue® qui ne demandent qu'une goutte de sang et fournissent un résultat en quelques secondes. Ces appareils doivent être évalués et calibrés régulièrement et le personnel doit être formé pour les utiliser. Les prélèvements veineux ou artériels donnent des résultats plus exacts que les prélèvements capillaires, par ponction du bout du doigt par exemple. Ils sont très utiles en cas d'urgence, lorsque l'envoi d'un échantillon de sang au laboratoire central retarderait trop le diagnostic (83). Certains blocs opératoires sont pourvus d'un appareil de mesure des gaz sanguins équipé de la co-oxymétrie. Ces appareils mesurent la concentration d'hémoglobine de manière très fiable. Dans une situation de saignement monitoré, la décision de transfuser est basée sur les critères énoncés précédemment et, règle générale, une stratégie transfusionnelle restrictive est adoptée. **Si la décision de transfuser est prise, le remplacement des pertes se fera unité de globules rouges par unité de globules rouges en vue de maintenir une concentration d'hémoglobine adéquate pour le malade tout en évitant de transfuser inutilement.**

En revanche, lorsque le saignement est massif, l'anesthésiologiste doit remplacer les pertes de manière agressive afin de maintenir la volémie et une concentration d'hémoglobine minimalement acceptable. La transfusion est alors basée sur le volume de sang perdu, tel qu'évalué dans les aspirations et dans les compresses chirurgicales. Lorsque la situation repasse sous contrôle, il sera alors temps de réévaluer la situation clinique, de mesurer la concentration d'hémoglobine et de prendre les décisions qui s'imposent. En cas d'hémorragie massive, l'utilisation précoce de *packs* transfusionnels associant des unités de globules rouges, de plasma et de plaquettes a montré au final une réduction des quantités de produits sanguins transfusés.

En présence d'une anémie sévère, dans l'attente de produits sanguins, il est important d'optimiser la ventilation et l'oxygénation du patient. En 2002, Weiskopf et coll. ont étudié les effets de l'anémie aiguë chez 31 jeunes volontaires sains. La concentration d'hémoglobine était réduite de 127 g/L en moyenne à 57 g/L en moyenne. Alors qu'ils étaient anémiques, les volontaires respiraient l'air ambiant (21% d'oxygène) lors d'une première série de mesures et, par la suite, 100% d'oxygène pour une seconde série de mesures. Les auteurs ont montré que l'augmentation de la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) à hauteur de 400 mmHg environ renversait efficacement les effets négatifs de l'anémie aiguë sur le temps de réaction, la mémoire, et ralentissait la fréquence cardiaque qui s'était accélérée avec l'anémie (84). Les auteurs ont calculé qu'une PaO_2 de 400 mmHg (la normale étant de l'ordre de 100 mmHg), obtenue en augmentant la concentration d'oxygène inspirée équivaut approximativement à la quantité d'oxygène transporté par 29 g/L d'hémoglobine. Mais, sous anesthésie, les malades sont déjà ventilés avec des concentrations d'oxygène plus élevées, habituellement de l'ordre de 40%, et l'avantage de passer à l'oxygène 100% ne sera donc pas aussi important. Il n'empêche que cette démarche peut s'avérer utile dans l'attente de produits sanguins.

Après l'opération

Après l'intervention, le malade est transféré en salle de réveil et/ou aux soins intensifs et, par la suite, dans une chambre à l'étage d'hospitalisation. Le niveau de soins est donc très variable selon l'endroit où se retrouve le patient. À toutes fins utiles, le niveau de soins est équivalent à la salle de réveil et aux soins intensifs. Le ratio patient/infirmière est bas, souvent d'un patient par infirmière, le monitoring est intensif, comme en salle d'opération, et les ressources en personnel auxiliaire sont suffisantes pour aller porter rapidement des analyses au laboratoire et chercher des produits sanguins à la banque de sang, le cas échéant. Dans ces situations, il sera possible, comme en salle d'opération, de bien surveiller le patient, de maintenir la normovolémie avec des cristaalloïdes, de monitorer la concentration d'hémoglobine et de transfuser au besoin. Sauf exception, une stratégie transfusionnelle restrictive

est adoptée. Le remplacement des pertes se fait unité de globules rouges par unité de globules rouges afin d'éviter de transfuser inutilement.

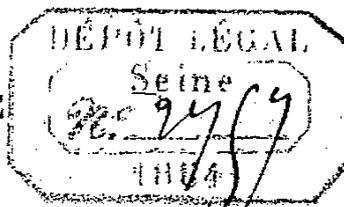
Mentionnons ici que la mauvaise habitude de transfuser deux unités de globules rouges à la fois vient de loin. Les premiers comités de transfusion chargés de surveiller la pertinence de l'administration de globules rouges ont statué que la transfusion d'une seule unité était inutile et montrait que la transfusion avait été prescrite de manière inconsidérée. Les cliniciens ont alors pris l'habitude de transfuser deux unités à la fois afin de s'éviter les reproches de ces comités de transfusion. De nos jours, la situation est inversée : à moins d'une urgence hémorragique, la transfusion de plus d'une unité de sang à la fois est à proscrire. La première transfusion doit être justifiée par la situation clinique. L'efficacité de cette première transfusion doit être évaluée avant d'en envisager une deuxième. Si le contexte clinique le justifie toujours, une seconde transfusion est administrée, et ainsi de suite.

Lorsque le malade retourne à sa chambre, le niveau de soins et de monitoring diminue de manière importante. Le ratio patient/infirmière s'élève et varie en fonction des heures du jour, devenant souvent défavorable la nuit. Le monitoring est intermittent, le personnel ne passant plus que périodiquement voir le malade pour prendre la pression artérielle, mesurer la fréquence cardiaque, la température, la saturation en oxygène, la diurèse, etc. Une détérioration subite et rapide pourra passer inaperçue pour un certain temps. Le délai d'alerte et le recours à un niveau de soins adéquat dépendent de l'expertise et de la disponibilité des soignants. Dans certains milieux, la nuit, l'accès aux produits sanguins peut être limité et prendre plus de temps que le jour. Tous ces facteurs doivent être pris en compte dans la prise de décision de transfuser ou non. Une concentration d'hémoglobine très basse, entre 50 et 70 g/L, peut être très bien tolérée par un patient jeune et en bonne santé. Mais la marge de manœuvre est alors très étroite : un saignement chirurgical imprévu ou une hémorragie autre, par exemple une hémorragie digestive haute sur un ulcère de stress, précipitera le malade dans une situation critique, voire mortelle si la réanimation est retardée.

Le troisième pilier vise donc à optimiser la réponse physiologique à l'anémie et à minimiser les transfusions sanguines. L'optimisation du débit cardiaque, le maintien de la normovolémie, l'adaptation de la ventilation et de l'oxygénation pendant et après l'opération favorisent la livraison d'oxygène aux tissus. Le repos, le contrôle des infections en vue d'éviter la fièvre, un bon contrôle de la douleur et une sédation adéquate sont toutes des mesures qui diminuent la consommation d'oxygène. Finalement, la décision de transfuser sera individualisée pour chaque patient, après analyse des bénéfices et des risques impliqués.

NOTE

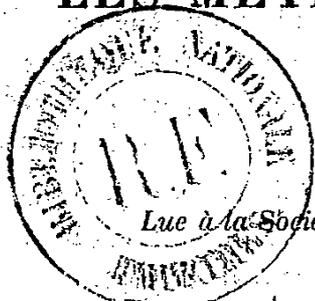
SUR



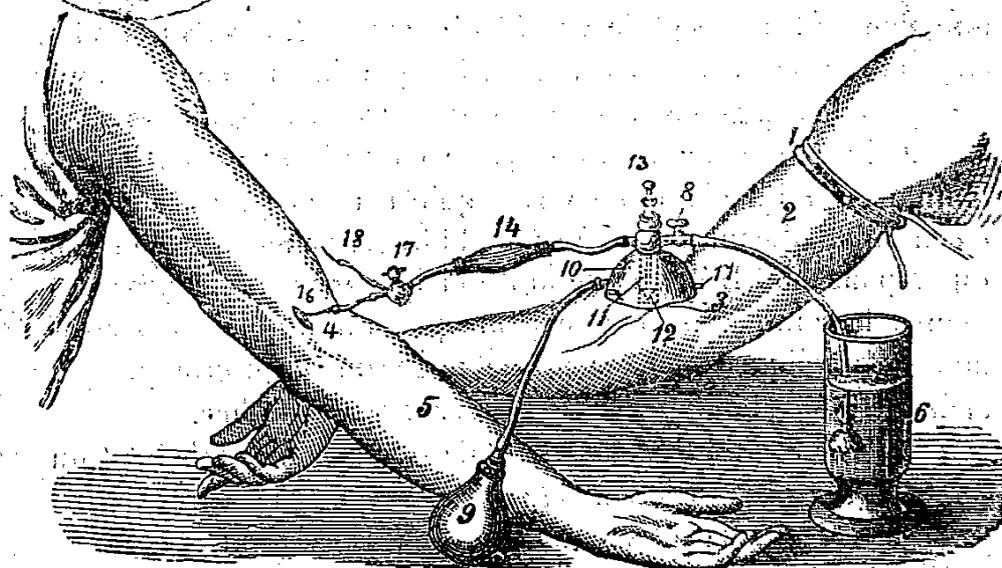
LES MÉTHODES DE TRANSFUSION

PAR

LE DOCTEUR J. ROUSSEL.



Lue à la Société de thérapeutique, séance du 27 février 1884.



Transfuseur du docteur J. Roussel.

1. Bras du donneur de sang portant la bande à saigner.
2. Bras de l'opéré.
3. Vase contenant de l'eau chaude.
4. Tube aspirateur d'eau.
5. Clamp de fermeture.
- 6-10. Ventouse du transfuseur et son ballon de succion.
11. Cylindre intérieur à la ventouse.
12. Lancette.
13. Tête de la lancette avec vis micrométrique.
14. Ballon moteur du transfuseur.
15. Canule introduite dans la veine du transfusé.
16. Tube pour l'issue de l'eau.
17. Clamp de fermeture à l'embranchement des deux tubes.

*M 13
Le 35*



Chapitre 8.

LES BÉNÉFICES CLINIQUES DE LA GESTION PERSONNALISÉE DU SANG

Le premier bénéfice de la GPS sera la diminution des transfusions sanguines. Bien qu'important, ce bénéfice n'est qu'un critère de substitution (*intermediate outcome*) et non un critère primaire de jugement (*primary outcome*) comme le sont la diminution de la morbidité, de la durée de séjour et de la mortalité. Dans le chapitre suivant, nous verrons que plusieurs études récentes ont montré que la GPS génère également d'importants surplus monétaires, permettant d'améliorer l'efficacité du système de santé.

La GPS diminue les transfusions

De très nombreuses études ont montré que les interventions prônées par la GPS diminuaient les transfusions. La méta-analyse d'Althoff et coll. publiée en 2019 a porté sur 17 études et comprenait 235 779 patients, 100 886 dans le groupe pré-GPS et 134 893 dans le groupe GPS. Cette méta-analyse a analysé les bénéfices, ou non, de la GPS en tant que programme comportant trois piliers, et non en tant qu'une intervention isolée comme la correction de l'anémie préopératoire ou une pratique transfusionnelle restrictive, par exemple. La méta-analyse cherchait à déterminer les bénéfices cliniques de la GPS sur la transfusion, la morbidité, la durée de séjour et la mortalité (85). Althoff et coll. ont montré que, tout type de chirurgie confondu, la GPS diminue l'incidence de transfusion de 39%. La diminution la plus importante était en orthopédie, avec une diminution de 55%, suivie de la chirurgie cardiaque avec 50%. La diminution du nombre d'unités transfusées était en moyenne de 0,43 unité de globules rouges par patient, la diminution la plus importante étant en chirurgie cardiaque avec 0,87 unité, suivie de la chirurgie vasculaire avec 0,66 unité et de la chirurgie générale avec 0,25 unité de globules rouges par patient.

Une méta-analyse en réseau publiée en 2020, malgré son titre, son résumé et ses conclusions peu favorables à la GPS, a cependant clairement montré que celle-ci diminuait l'incidence de transfusion de globules rouges de 40%, un résultat superposable à celui d'Althoff et coll. La GPS diminuait également l'incidence de transfusion de plasma frais congelé et de plaquettes de, respectivement, 26% et de 12%. La diminution du nombre d'unités de globules rouges transfusées était en moyenne de 0,83 unité de globules rouges par patient (86).

Ces résultats sont importants pour plusieurs raisons. D'abord, comme nous l'avons vu au Chapitre 3, les transfusions comportent des risques et, logiquement, la diminution de l'exposition aux transfusions améliore le devenir du patient. Ensuite, la diminution du nombre de transfusions nous aide à faire face au contexte démographique actuel caractérisé par une population vieillissante. La proportion des personnes de plus de 65 ans augmente constamment, comparativement à la cohorte des 18 - 64 ans dans laquelle se retrouve la majorité des donneurs (Figure 8.1).

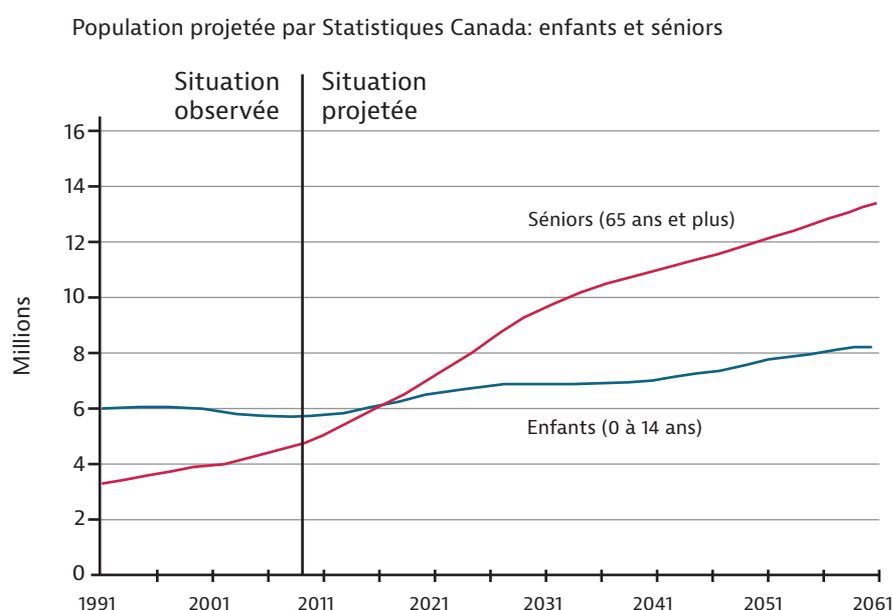


Figure 8.1. Le vieillissement de la population diminue le nombre de donneurs de sang potentiels.

Le groupe des plus de 65 ans consomme une part de plus en plus importante des produits sanguins. La pression sur la disponibilité des produits sanguins va donc en croissant, raison principale pour laquelle d'ailleurs l'Italie a rendu la GPS obligatoire. Enfin, en temps de pandémie, la disponibilité des produits sanguins et la demande pour ces produits varie considérablement en fonction des phases de l'épidémie mondiale. La GPS, en minimisant le recours aux transfusions, contribue à maintenir le fragile équilibre entre la disponibilité et la demande (87).

La GPS diminue la morbidité, la durée de séjour et la mortalité

Carson et coll. ont montré, en 2016, que l'adoption, dans de nombreuses spécialités chirurgicales, d'un seuil transfusionnel restrictif se traduit par une diminution du risque d'être transfusé de 43% (88). Toutefois, dans leur méta-analyse, il n'y avait pas d'indications que cette diminution du risque transfusionnel se traduise par une diminution de la mortalité à 30 jours ou de la morbidité (événements cardiaques, infarctus du myocarde, AVC, pneumonie, événements thromboemboliques, infection).

En revanche, la méta-analyse d'Althoff et coll. (85) a bien montré une diminution statistiquement significative de la morbidité et de la mortalité lorsqu'un programme

complet de GPS était mis en place. Le nombre total de complications a diminué de 20%, la réduction la plus importante étant rapportée en chirurgie cardiaque (27%), suivie par l'orthopédie (22%) et la chirurgie vasculaire (17%). Globalement, l'incidence d'insuffisance rénale aiguë a diminué de 26% et les infections de 9%. L'incidence d'événements thromboemboliques a diminué de 25%, la réduction la plus importante étant en chirurgie générale avec 42%. La GPS a également réduit la durée de séjour de 0,45 jour, la diminution la plus importante étant en chirurgie cardiaque avec 1,34 jour, suivie de l'orthopédie avec 0,41 jour. Neuf études portant sur 221 528 patients ont fourni des données sur la mortalité. Globalement, la GPS diminuait la mortalité de 11%, la diminution la plus importante étant observée en orthopédie avec 27%. Dans les autres spécialités, la mortalité était numériquement plus basse mais la diminution n'était pas statistiquement significative.

Il apparaît donc que la GPS, par son approche intégrée, multidisciplinaire et inter-professionnelle, permet une meilleure prise en charge globale du patient, et non uniquement d'un point de vue transfusionnel.

L'expérience de l'Australie de l'Ouest est particulièrement intéressante. Le ministère de la santé a mis en place, en 2008, un programme universel de GPS dans les quatre hôpitaux adultes spécialisés de l'état et Leahy et coll. ont publié, en 2017, les résultats de leur expérience. Hormis une importante réduction de l'utilisation des produits sanguins, les auteurs ont rapporté une diminution de la mortalité de 28%, de la durée de séjour de 15%, des infections nosocomiales de 21% et des infarctus du myocarde de 31% (89).

A contrario, la méta-analyse en réseau de Roman et coll. (86) n'a pu montrer une diminution des complications ou de la mortalité avec la GPS. Toutefois, les auteurs ont montré une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs de 13% et de la durée d'hospitalisation de 38%, ce qui, selon nous, n'est pas négligeable en soi (90). Il est difficile de comprendre pourquoi, compte tenu de l'importante diminution des transfusions mentionnée précédemment, de la diminution de la durée de séjour aux soins intensifs et de la durée d'hospitalisation, les auteurs n'ont pu démontrer une diminution de la morbidité et/ou de la mortalité, comme dans la méta-analyse d'Althoff et coll. ou l'étude de Leahy et coll.



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France



Chapitre 9.

LES ASPECTS ÉCONOMIQUES DE LA GESTION PERSONNALISÉE DU SANG

La mise en place d'un programme de GPS nécessite des investissements relativement importants de la part des autorités de santé. La question qui se pose est donc : ces investissements sont-ils rentables? La réponse est oui, à deux niveaux. La GPS diminue le nombre de transfusions et, en soi, ceci constitue une économie. Cependant, l'économie devient beaucoup plus importante lorsque l'on considère la diminution de la durée de séjour, des complications et des décès. Certaines études ne rapportent que les économies liées à la diminution des transfusions sanguines. D'autres rapportent les économies liées à la diminution des transfusions ainsi qu'à la diminution associée des complications, de la durée de séjour et de la mortalité. Enfin, quelques études rapportent les économies secondaires à la mise en place d'un programme complet de GPS. Ce ne sont que ces dernières qui incluent les économies secondaires au traitement de l'anémie préopératoire, que le traitement ait diminué ou non les transfusions.

Les dépenses liées à la mise en place de la GPS

En Australie, la mise en place du programme décrit au Chapitre 8 (89) a coûté 4,5 millions \$ AU. La somme couvrait le déploiement du programme dans tout l'état de l'Australie de l'Ouest pour une période de cinq ans. La somme, non récurrente, incluait les fonds nécessaires à la planification du projet par des experts indépendants, le salaire du directeur du programme, de l'infirmière responsable de la coordination, des administrateurs du programme et diverses autres dépenses (professeurs invités, conférences, activités éducatives, etc.) liées à la mise en œuvre du programme. Les auteurs ne mentionnent pas le montant des coûts récurrents liés au programme.

Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, nous avons produit, pour le Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), un plan d'affaires décrivant la mise en place de la clinique d'anémie préopératoire (CAP). Pour ce plan d'affaires, nous estimions que le nombre moyen de patients opérés pour une chirurgie à risque hémorragique est d'environ 4 800 patients par année au CHUM seulement. De ces 4 800, approximativement 32% sont anémiques, ce qui fait environ 1 500 patients par année qui peuvent bénéficier de la CAP. En revanche, nous ne croyons pas être capables de corriger l'anémie chez tous ces patients, soit parce que l'opération a lieu en urgence ou parce que le problème est complexe et ne peut se régler en quelques

semaines. Notre plan d'affaires est donc basé sur la prévision que le programme de GPS, à terme, sera en mesure de traiter l'anémie préopératoire efficacement chez 70% de ces patients, ce qui représente 1 050 patients par année.

Les dépenses récurrentes liées à la CAP comprennent le salaire de l'infirmière dédiée à la CAP, les bilans de laboratoire, initialement pour tous les patients à risque (n = 4 800), puis les bilans pour l'investigation de l'anémie (n = 1 500) et, enfin, les traitements médicamenteux (fer intraveineux et érythropoïétine). Au total, le budget annuel demandé au ministère était d'un peu plus de 1,3 millions \$ CA, donc une dépense non négligeable et récurrente. Il faut noter que le montant rapporté ici ne comprend que le traitement de l'anémie préopératoire, toutes les autres mesures de la GPS étant déjà incluses au budget du CHUM (RSPO, acide tranexamique, etc.).

Les économies liées aux produits sanguins

Les produits sanguins sont fournis « gratuitement » par Héma-Québec aux hôpitaux du Québec. Dans les faits, au Québec, les produits sanguins sont facturés aux hôpitaux mais remboursés intégralement par le gouvernement chaque année. Donc, en pratique, ils n'engendrent pas de dépenses d'acquisition mais les hôpitaux payent le matériel, les soins infirmiers, etc. reliés à leur administration. Les hôpitaux, donc le MSSS, payent également les dépenses liées aux efforts visant à diminuer les transfusions (CAP, fer intraveineux, etc.). Contrairement aux États-Unis où chaque dépense est comptabilisée et remboursée par le patient, nous ne pouvons pas dire que, au niveau hospitalier, les économies réalisées en diminuant la consommation de produits sanguins compensent les dépenses liées à la mise en place du programme et, en particulier, la mise en place d'une CAP. [Malgré cela, sur le plan sociétal, l'économie demeure bien réelle. Ce n'est qu'une question d'allocation de poste budgétaire dans les grands livres de la société québécoise.](#)

La manière la plus simple de calculer les économies générées par la GPS est de calculer le coût des transfusions évitées. Dans ce qui suit, lorsque les chiffres sont disponibles, les coûts sont exprimés en monnaie locale (\$ australiens, \$ canadiens, \$ américains, euros), la seule qui compte dans un pays donné. En 2002, au Canada, le coût sociétal moyen d'administration d'une unité de sang allogénique était de 407 \$ CA (91). Au début des années 2010, le coût global d'un culot globulaire (ou unité de globules rouges) était estimé à environ 600 \$ CA au CHUM, tel que mentionné précédemment. Ce montant comprend le coût de d'achat à Héma-Québec et les coûts des manipulations intra-hospitalières, incluant l'entreposage, les analyses de laboratoire et de l'administration de l'unité de sang par l'infirmière. Nous sommes en droit de penser que ce coût a augmenté au cours des 10 dernières années. En Australie, en 2006, le coût global était estimé à

environ 700 \$ AU et, en 2010, à 875 \$ AU (92). Shander et coll. ont rapporté les coûts des culots globulaires dans deux hôpitaux américains et deux hôpitaux européens. Comme ailleurs, ils comprenaient tout le processus menant à la transfusion et, en plus, le coût des unités perdues et des services additionnels (irradiation, lavage, dépistage du cytomégalovirus, etc.). Les coûts, exprimés en dollars américains par les auteurs, allaient de 522 \$ US (Linz, Autriche) à 1 183 \$ US (Englewood, NJ, USA) en passant par 611 \$ US (Lausanne, Suisse) et 726 \$ US (Providence, RI, USA) (93). Donc, on voit que les coûts liés à la transfusion d'un culot globulaire sont importants et ne se limitent pas à l'achat du produit au fournisseur.

L'étude de Leahy et coll. (89) rapportait d'importantes économies liées à la diminution de la consommation de produits sanguins à la suite de la mise en place de leur programme de GPS. Si les auteurs ne tenaient compte que des économies liées à l'acquisition des produits sanguins (globules rouges, plasma et plaquettes), l'économie se chiffrait à 18,5 millions \$ AU sur les 6 années de l'étude. S'ils prenaient en compte les coûts globaux des produits sanguins, l'économie était évaluée entre 80 et 100 millions \$ AU sur six ans, soit environ 15 millions \$ AU par année pour les quatre centres hospitaliers majeurs de l'Australie de l'ouest.

La mise en place d'un programme de monitoring de la GPS et de rétroaction auprès des cliniciens au centre hospitalier universitaire de Zurich a diminué les transfusions de 27% et permis de réaliser des économies de plus de 2 millions \$ US par année (94).

Dans notre audit de la pratique transfusionnelle au CHUM (non publié, données disponibles auprès de l'auteur), les patients non anémiques se présentaient avec une hémoglobine moyenne de 139,9 g/L vs. une hémoglobine moyenne de 111,1 g/L pour les patients anémiques. Cela se traduisait par une différence dans le nombre moyen de culots transfusés, soit 1,3 chez les patients non anémiques vs. 3,9 chez les patients anémiques. Avec la mise en place de la CAP, nous prévoyons donc une économie possible de 2,6 culots/patient. Nous estimons une économie éventuelle de 1 560 \$ CA (2,6 x 600 \$ CA) par patient anémique pouvant être traité avant la chirurgie, soit une économie totale de 1 638 000 \$ CA par année si nous traitons les 1 050 patients prévus. En ne calculant que les économies liées à la diminution des transfusions, nous dégageons, dans le seul CHUM, un surplus monétaire de 300 000 \$ CA, sans compter que notre évaluation des dépenses globales liées à une transfusion est très conservatrice et probablement inférieure à la réalité d'aujourd'hui.

Les économies reliées à la diminution des complications, de la durée de séjour et de la mortalité

L'économie est beaucoup plus importante lorsque l'on considère les complications et la diminution de la durée de séjour. Au Québec, le budget des hôpitaux a longtemps été un budget historique, ajusté annuellement pour tenir compte de différents facteurs comme l'augmentation du coût de la vie, du salaire du personnel, etc. Comme la durée de séjour diminue avec la GPS, plus de malades pourront être traités. Mais les coûts hospitaliers augmenteront, ce qui pourrait décourager la mise en place la GPS, même si le coût par trajectoire de soins diminue. Encore une fois, la situation doit être vue dans une perspective sociétale : la GPS permet de soigner plus de malades sur une base annuelle, diminuant ainsi les listes d'attente, une perspective assurément positive pour nos hôpitaux, surchargés par les listes d'attente, et pour le ministère de la santé. Pour les hôpitaux, il serait donc préférable de passer au mode de paiement basé sur la « tarification à l'activité » (T2A) employé en France depuis 2004 et aux États-Unis depuis 1983 (les *Diagnosis Related Groups* ou DRG). Or, les « Diagnostics Reliés pour la Gestion » sont en voie d'être implantés au Québec,²⁸ ce qui, à terme, incitera les hôpitaux à mettre en place la GPS.

Près de nous, dès 2005, Freedman et coll. rapportaient, dans le cadre du programme ontarien ONTraC, les effets de la GPS dans trois procédures ciblées : l'anévrisme de l'aorte abdominale, le pontage aorto-coronarien et l'arthroplastie du genou. La GPS diminuait la proportion de patients transfusés et le nombre de transfusions par patient. Chez les non-transfusés, les infections postopératoires étaient moins fréquentes et la durée de séjour moins longue. La diminution des transfusions allogéniques, des coûts associés et de la durée de séjour se traduisaient par d'importantes économies (95).

En 2010, Morton et coll. ont décrit la fréquence des transfusions et les complications associées pour l'année 2004 aux États-Unis à partir de données extraites de la *Agency for Healthcare Research and Quality's 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample database* (96). Parmi les 38,66 millions d'hospitalisations rapportées en 2004, 2,33 millions (5,8%) étaient associées à une transfusion sanguine. Chez ces patients, la durée de séjour était prolongée de 2,5 jours, le risque d'infection était 1,9 fois plus élevé, le risque de mortalité était 1,7 fois plus élevé et les coûts accrus de 17 194 \$ US par rapport aux patients non transfusés. Les procédures chirurgicales les plus à risque de transfusion étaient l'arthroplastie de la hanche, la fracture de la hanche ou du fémur, le pontage aorto-coronarien, l'arthroplastie

28 Richard Gascon, Comptable Agréé, Comptable Professionnel Agréé, Maîtrise en administration de la santé. Communication personnelle.

du genou, la résection colrectale et la chirurgie vasculaire (autre que tête et cou). Globalement, on parle donc de 40,06 milliards \$ US de frais supplémentaires chez les patients transfusés. En dollars 2019, la somme représente 92,57 milliards \$ US, juste pour les États-Unis et seulement pour une année.

En 2015, Trentino et coll. ont rapporté les résultats de leur étude économique des coûts associés aux complications des transfusions (97). Ils ont étudié 89 996 patients recevant des soins aigus sur une période de 12 mois, de 2011 à 2012, en Australie de l'Ouest. 4 805 patients ont reçu au moins une unité de globules rouges, soit 5,3% de toutes les hospitalisations. Après ajustement pour les variables confondantes (hôpital universitaire ou non, âge, genre, urgence ou non, comorbidités, etc.), le coût moyen d'une hospitalisation pour un DRG donné était 1,83 fois plus élevé chez les patients transfusés comparativement à ceux qui ne l'étaient pas. Au total, cela correspondait à une augmentation de 77,1 millions \$ AU, soit 7,8 % de tous les coûts. De plus, ils ont montré que les coûts associés avec les transfusions étaient dose-dépendants, chaque unité étant associée avec une augmentation des coûts hospitaliers (Figure 9.1).

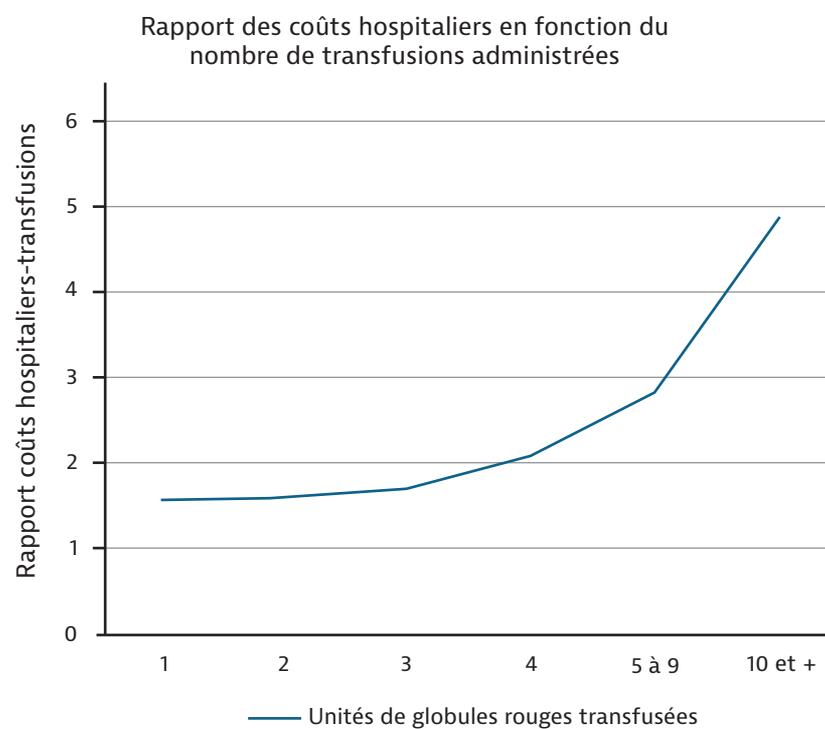


Figure 9.1. La transfusion d'une seule unité de globules rouges était associée avec une augmentation de 1,57 fois des coûts d'hospitalisation, passant à 4,89 fois pour la transfusion de 10 unités et plus.

Cette étude est particulièrement intéressante parce qu'elle nous permet de calculer le coût secondaire aux complications pour chaque unité de globules rouges transfusée. Le coût additionnel secondaire aux complications était de 16 047 \$ AU par patient transfusé (77,1 millions \$ AU pour 4 805 patients). Sachant que, en moyenne, les patients recevaient 3,27 unités de globules rouges, le coût additionnel est donc de 4 907 \$ AU par unité transfusée. Comme le chiffre de 77,1 millions \$ AU inclut toutes

les dépenses excédentaires associées aux transfusions, nous présumons qu'il inclut également les coûts reliés à l'acte transfusionnel.

En 2020, Trentino et coll. ont publié une analyse des coûts associés à la chirurgie colorectale, à la suite de la mise en place du dépistage de l'anémie ferriprive et de la carence martiale et de leur prise en charge systématique (98). Ils ont associé ces dépenses aux remboursements effectués par le système de santé en Australie de l'Ouest dans le cadre de la tarification à l'activité australienne (*Australian Refined Diagnosis-Related Groups*). L'année de référence, avant la mise en place de la clinique de dépistage, était 2015-16 et les deux années subséquentes lui ont été comparées. Les procédures à l'étude étaient la résection du rectum et les opérations majeures sur le petit et le gros intestin, toutes des procédures associées à des pertes sanguines de 500 mL ou plus (Tableau 9.1).

Tableau 9.1 Économies réalisées après la mise en place de la GPS

Année de référence	Résection du rectum Coût net par patient (\$ AU)	Chirurgie majeure de l'intestin grêle et du colon Coût net par patient (\$ AU)
2015 – 2016 (pas de GPS)	4 802	4 855
2016 – 2017 (GPS)	655	2 216
2017 – 2018 (GPS)	-3 536	-1 888

Avec la mise en place de la GPS, les coûts diminuent, puis deviennent négatifs (ce sont des économies).

Comme le remboursement des procédures chirurgicales a peu varié, et a même légèrement augmenté entre 2015 et 2018, la mise en place de la GPS s'est traduite par des économies importantes, de l'ordre de 7 600 \$ AU / patient bénéficiant d'une résection du rectum et de 6 700 \$ AU / patient pour la chirurgie de l'intestin. Les mêmes auteurs ont rapporté, toujours en 2020, chez 680 malades bénéficiant d'une chirurgie colorectale entre 2015 et 2019, que les dépenses reliées à la CAP étaient de 332 \$ AU par patient dépisté. Les transfusions de globules rouges étaient réduites de 52% et la durée de séjour de 1 jour. Les économies, tenant compte des frais associés au dépistage, étaient de 3 776 \$ AU par patient (99). **En résumé, la mise en place de la CAP, dans le cadre d'un programme de GPS, est éminemment rentable.**

Au CHUM, nous avons basé nos prévisions sur le coût de l'acte transfusionnel (600 \$ CA / unité), plus une estimation des coûts associés au traitement des complications des transfusions, soit l'augmentation des complications après l'opération et l'augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital. Ces coûts additionnels ont été estimés à 1 400 S US / unité de globules rouges en 2007 par Shander et coll. (100), soit 1505 \$ CA selon le taux de change moyen de 2007 rapporté par

l'agence de revenu du Canada,²⁹ pour un total, dans le cas du CHUM, de 2 105 \$ CA/ unité de globules rouges. De manière conservatrice, nous estimons que l'économie potentielle, à terme, lorsque le programme sera intégralement implanté, est de 5 473 \$ CA (2,6 x 2 105 \$ CA) par patient anémique pouvant être traité avant la chirurgie. L'économie totale sera de près de 5,75 millions \$ CA par année si nous traitons les 1 050 patients prévus. En calculant toutes les économies reliées à la diminution des transfusions, nous dégageons donc, dans le seul CHUM, un surplus monétaire de plus de 4,4 millions \$ CA.

Si nous utilisons les chiffres de Trentino et coll. (97), pour les dépenses excédentaires reliées à une transfusion (4 907 \$ AU selon nos calculs, soit 4 713 \$ CA selon le taux de change moyen de 2015 rapporté par la Banque du Canada³⁰ - ce montant inclut le coût de l'acte transfusionnel) notre évaluation des dépenses globales reliées aux transfusions est considérablement plus élevée, de l'ordre de 12,9 millions \$ CA et le surplus monétaire de l'ordre de 11,6 millions \$ CA. Mais il est évident que toutes les transfusions ne pourront être évitées. Il faudra donc évaluer la performance de la GPS au CHUM pour connaître les économies réelles générées par le programme. Chose certaine, il est clair que les transfusions elles-mêmes coûtent cher et que le traitement des complications associées à la transfusion représente des sommes conséquentes dans le budget de la santé.



« Monnaies royales françaises. Louis XIII » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

29 Taux de change du dollar US en 2007 = 1,0748. <https://www.canada.ca/fr/agence-revenu/services/formulaires-publications/formulaires-publications-annees-passees/archivee-rc4152/archivee-taux-change-moyens-2007.html>

30 Taux de change du dollar AU en 2015 = 0,9604. <https://www.banqueducanada.ca/taux/taux-de-change/anciens-taux-a-midi-et-taux-de-cloture/>



Chapitre 10.

LA GESTION PERSONNALISÉE DU SANG : L'EXPÉRIENCE DU CHUM

Dans cette section, nous décrivons la mise en place de la GPS et, plus particulièrement, de la CAP, au CHUM. Les 2^e et 3^e piliers de la GPS sont déjà bien intégrés dans la pratique médico-hospitalière. Mais, malheureusement, le traitement de l'anémie préopératoire, au CHUM comme ailleurs, laisse à désirer. Pourquoi? Les raisons sont assez simples. D'abord, le délai entre la visite préopératoire et l'intervention est souvent assez court, du moins pour plusieurs pathologies, et laisse peu de temps pour intervenir. Ou bien, le délai est très long et il est difficile de prévoir la date de l'intervention. Ensuite, la transfusion sanguine, réponse simple et universelle à l'anémie, permet de corriger une hémoglobine basse en période périopératoire sans avoir à modifier les trajectoires-patient établies. Enfin, la mise en place de la CAP et tout ce qui s'ensuit bouscule les pratiques établies, modifie la trajectoire du patient dans l'établissement et oblige tout le monde à changer ses habitudes. Et c'est là que le bât blesse : l'être humain est profondément réfractaire au changement. La gestion du changement est un processus complexe et cela va prendre plusieurs années avant que la CAP ne soit véritablement intégrée à la pratique clinique.

La mise en place de la Clinique d'anémie préopératoire au CHUM

Malgré tout, au CHUM, nous avons entrepris de changer nos habitudes, pour le mieux! La démarche commence au début des années 2010 au Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). « Le CCNMT constitue un forum provincial permanent d'échange et de discussion sur les aspects scientifiques reliés aux pratiques transfusionnelles et à l'utilisation des produits sanguins. Le CCNMT a pour mandat de formuler des recommandations au MSSS ».³¹ Le CCNMT, sensibilisé à l'importance de la GPS, a émis une recommandation la soutenant. Héma-Québec, membre du CCNMT, appuyait le projet. Le MSSS, auquel le CCNMT se rapporte, a alors promis d'étudier sérieusement la question et demandé un plan d'affaires en bonne et due forme. Le Dr Benjamin Rioux-Massé, hématologue et responsable de la banque de sang, et moi avons alors préparé un plan d'affaires que nous avons

31 Système du sang du Québec / Fonctionnement. <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/fonctionnement/>

présenté à toutes les instances médicales et administratives du CHUM. Le projet et le plan ont été acceptés avec enthousiasme par tous les intervenants médicaux et administratifs de l'institution.

Par la suite, nous avons présenté le projet et le plan d'affaires au sous-ministre associé à la Direction générale des services de santé et de médecine universitaire du Ministère de la Santé et des Services sociaux, le Dr Michel Bureau. Séduit par le projet, il nous a enjoint de procéder dans les meilleurs délais. En même temps, il nous assurait du soutien budgétaire du MSSS, en collaboration avec la participation financière du CHUM. À ce moment, nous étions donc assurés du soutien du CCNMT, du MSSS, de Héma-Québec et, au niveau du CHUM, du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, du département de chirurgie, du département d'anesthésiologie et, finalement, des hautes instances administratives de l'institution.

En vue de mettre la CAP en place, nous avons créé ce qui allait devenir le comité de gouvernance du projet. Ce « grand comité » réunit tous les intervenants impliqués dans le projet : promoteurs du projet (BRM et JFH), anesthésiologistes, chirurgiens de diverses spécialités, pharmaciens, soins infirmiers, haute direction, etc. C'est le comité de gouvernance qui a choisi les premières spécialités chirurgicales pour l'implantation : l'orthopédie et la gynéco-oncologie. À ce stade, grâce au soutien de la haute direction, nous avons pu compter sur l'aide, l'expérience et la persévérance de notre chargée de projet, Mme Claudia Del Toro, pour faire avancer le dossier.

Comme prévu dans notre plan d'affaires une infirmière a été recrutée pour la CAP. La CAP fait partie de la Clinique préopératoire (CPO) et, à ce titre, nous pouvons compter sur la collaboration de cette dernière. Nous avons alors créé un second comité, plus restreint, le comité de gestion, dont la fonction est d'opérationnaliser la démarche. Il est composé des promoteurs du projet, de la chargée de projet, de la conseillère en soins infirmiers, de l'infirmière de la CAP, d'une collègue de la CPO et de l'infirmière-chef de la CPO. D'autres intervenants se joignent à nous au besoin. Le comité de gestion se réunit statutairement aux deux semaines et au besoin pour différentes rencontres. Le comité de gestion a élaboré et fait approuver les ordonnances collectives³² et plusieurs autres documents requis par le projet. Ces ordonnances et les documents annexes permettent la prise en charge du patient par l'infirmière de la CAP, en partenariat avec le médecin responsable de la clinique.

32 « L'ordonnance collective est une prescription donnée par un médecin, ou un groupe de médecins, à un professionnel de la santé ou une personne habilitée. Elle porte sur les médicaments, les traitements, les examens ou les soins à donner à un groupe de personnes ou pour des situations cliniques déterminées. Elle précise les circonstances dans lesquelles ils peuvent être faits ainsi que les contre-indications. » Ordre des infirmières et infirmiers du Québec. <https://www.oiiq.org/pratique-professionnelle/encadrement-de-la-pratique/outils-cliniques/ordonnances-collectives/ce-qu-est-une-ordonnance-collective>

En parallèle à tout cela, nous avons rencontré le département de médecine, le département de chirurgie, le service d'orthopédie, la gynéco-oncologie, le département d'anesthésiologie et le personnel du bloc opératoire pour leur présenter les détails du projet et nous assurer, de manière plus spécifique, de leur soutien. Comme la GPS ne se limite pas au traitement de l'anémie préopératoire, nous voulions également leur rappeler que la démarche est globale et nécessite la collaboration de tous les soignants impliqués auprès du patient que ce soit avant, pendant ou après l'intervention.

Dans ce qui suit, nous revoyons le programme GPS du point de vue du patient, dans une séquence temporelle. Bien sûr, les trois piliers demeurent mais la démarche est plus facile à suivre, voire plus logique, lorsque l'on suit le patient de la visite chez le chirurgien au congé de l'hôpital et au retour à son médecin de famille.

Le parcours du patient avant l'opération

La clinique d'anémie préopératoire (CAP)

Tout commence par la rencontre du patient avec son chirurgien. Une fois l'indication chirurgicale posée, le chirurgien envoie une requête opératoire à la programmation chirurgicale. Cette dernière planifie le rendez-vous en CPO et en avise le patient. Simultanément, elle envoie la requête opératoire à la CPO où l'infirmière procède à un premier triage du dossier patient. L'infirmière vérifie si l'opération prévue figure sur la liste des chirurgies programmées à risque hémorragique élevé et/ou si le chirurgien a demandé que des culots globulaires soient mis en réserve en prévision de l'opération (« les chirurgies à risque »). Si la réponse est non aux deux, le processus suit son cours usuel.

Si la réponse est oui, l'infirmière ajoute une demande de « bilan CAP » aux analyses de laboratoire de base demandées par le chirurgien. Les analyses « CAP » (formule sanguine complète, réticulocytes, ferritine et saturation en fer de la transferrine) permettront de déterminer si le patient est anémique ou non et, le cas échéant, détecter une carence martiale. Le patient est donc maintenant sous la responsabilité conjointe de la CPO (le processus usuel de visite préopératoire, analyses de laboratoire, consultations au besoin, etc.) et de la CAP qui s'assurera qu'il n'est ni anémique ni en carence martiale avant l'intervention.

Lors de la visite préopératoire, le patient annoncé pour une chirurgie à risque est d'abord vu par l'infirmière auxiliaire qui effectue les prises de sang demandées par le chirurgien et le « bilan CAP ». Si besoin est, il rencontre le médecin spécialiste demandé en consultation par le chirurgien, soit l'interniste, le cardiologue ou le néphrologue par exemple. Finalement, le patient rencontre l'infirmière de la CPO. Auparavant, celle-ci aura de nouveau vérifié si l'opération prévue figure sur la liste

des chirurgies à risque. Si oui, elle s'assure que le « bilan CAP » est bien complet et identifie le dossier comme possible référence à la CAP. Cette étape est importante car nous voulons éviter au patient d'avoir à revenir au CHUM pour des analyses de laboratoire complémentaires. Après sa rencontre avec l'infirmière de la CPO (évaluation infirmière et enseignement), le patient peut retourner à la maison. Il se verra remettre deux dépliants informatifs : le premier traite de l'anémie en général (symptômes, causes, analyses de laboratoire, traitements, etc.) et le second décrit la prise en charge du patient par la CAP (définition de l'anémie, raisons pour traiter l'anémie préopératoire, traitements possibles, procédures attendues, etc.).

Après son départ, l'infirmière vérifie les résultats des analyses sanguines lorsqu'ils deviennent disponibles, habituellement la journée même. Si le « bilan CAP » est normal, c'est-à-dire si l'hémoglobine est normale et si le bilan martial ne détecte aucune anomalie, le suivi du patient suit son cours habituel sans intervention de la CAP. En revanche, si le patient est anémique ou s'il présente une carence en fer, son dossier est alors dirigé vers l'infirmière de la CAP pour prise en charge.

L'infirmière de la CAP vérifie une dernière fois que l'opération prévue figure bien sur la liste des chirurgies à risque. Si oui, elle consulte les résultats du « bilan CAP » et communique avec le patient pour lui expliquer la situation et l'informer qu'il est pris en charge par la CAP pour le traitement de son anémie préopératoire. En parallèle, l'infirmière avise le chirurgien traitant que son patient est pris en charge par la CAP. Elle vérifie ensuite si la chirurgie est urgente, comme la chirurgie oncologique ou certaines chirurgies cardiaques par exemple, ou non urgente. Une chirurgie non urgente peut être retardée ou annulée sans mettre en péril le pronostic vital du patient. Si la chirurgie n'est pas urgente, le nom du patient est mis en « non-disponibilité » dans le logiciel de gestion du bloc opératoire. Par contre, si la chirurgie est urgente, le statut du patient n'est pas modifié. La CAP doit agir dans le temps disponible entre la visite préopératoire et la date de l'opération. Rappelons-le : même si les délais sont sous-optimaux, une intervention bénéfique est toujours possible.

Selon les résultats des premières analyses de laboratoire, l'infirmière procède à l'ajout d'analyses de laboratoire complémentaires et en fait le suivi. À noter ici que le patient n'aura pas besoin de revenir à l'hôpital pour ces analyses qui seront effectuées sur les échantillons de sang prélevés plus tôt, lors de sa visite à la CPO. En fonction des résultats, plusieurs pistes de traitement pourront être envisagées. Ces pistes sont décrites dans l'algorithme médico-infirmier de dépistage et de traitement et dans l'algorithme infirmier qui en découle. L'algorithme médico-infirmier comprend toutes les démarches possibles à la suite du dépistage initial, incluant le recours au fer et à l'érythropoïétine, le traitement de la déficience en vitamine B12 et la référence en gastro-entérologie, le cas échéant (Figure 10.1). L'algorithme infirmier décrit les actes que l'infirmière peut poser en fonction des ordonnances collectives adoptées au CHUM (Figure 10.2).

Gestion personnalisée du sang – Algorithme médico-infirmier

Clinique d'anémie préopératoire (CAP)
- Algorithme de dépistage et de traitement -

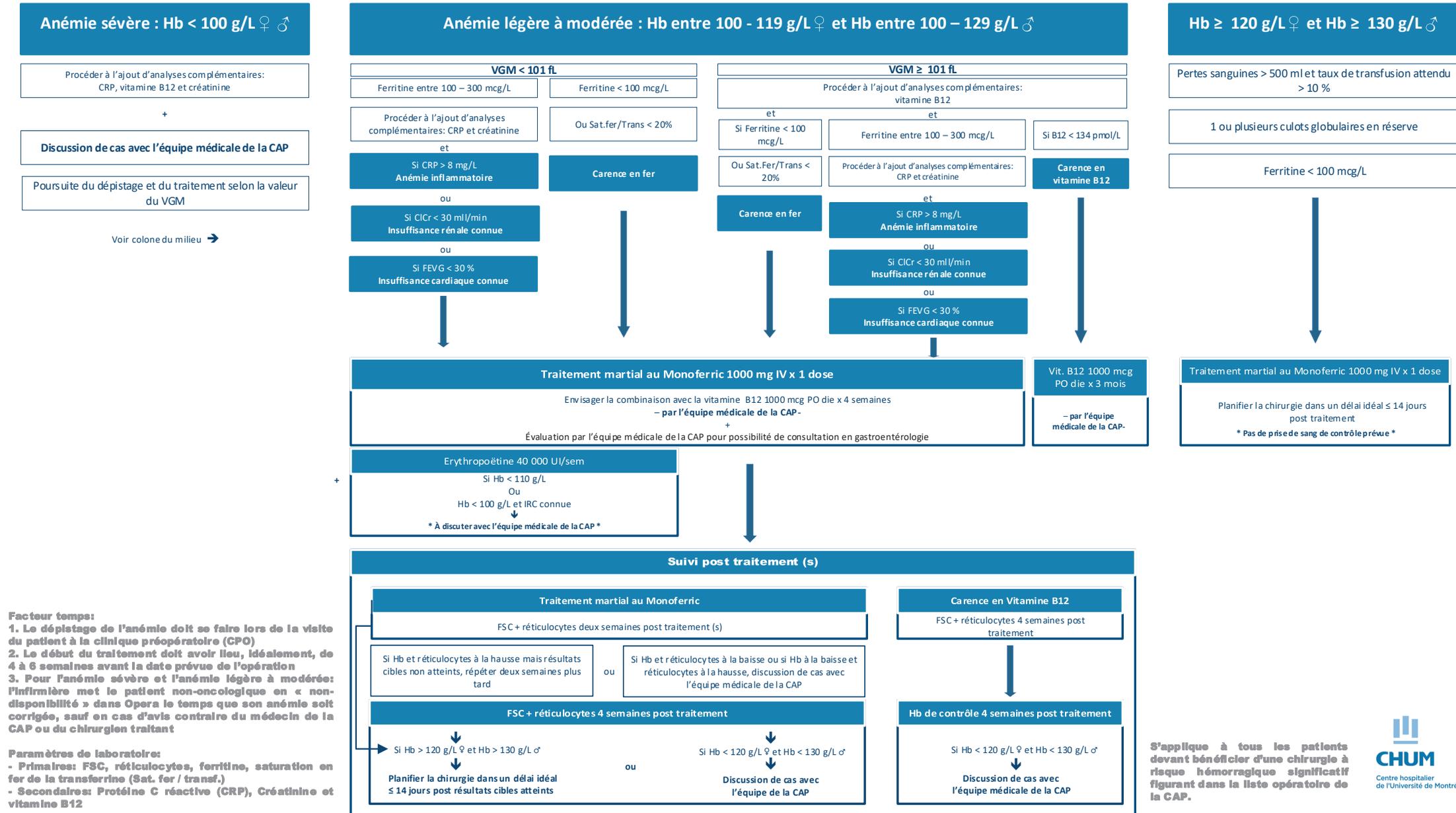


Figure 10.1. Algorithme médico-infirmier. Il décrit toutes les démarches possibles à la suite du dépistage de l'anémie.

Gestion personnalisée du sang – Algorithme infirmier

Clinique d'anémie préopératoire (CAP) - Algorithme de dépistage et de traitement -

Procéder à l'ajout des analyses suivantes sur la requête opératoire : FSC, réticulocytes, ferritine et saturation en fer de la transferrine

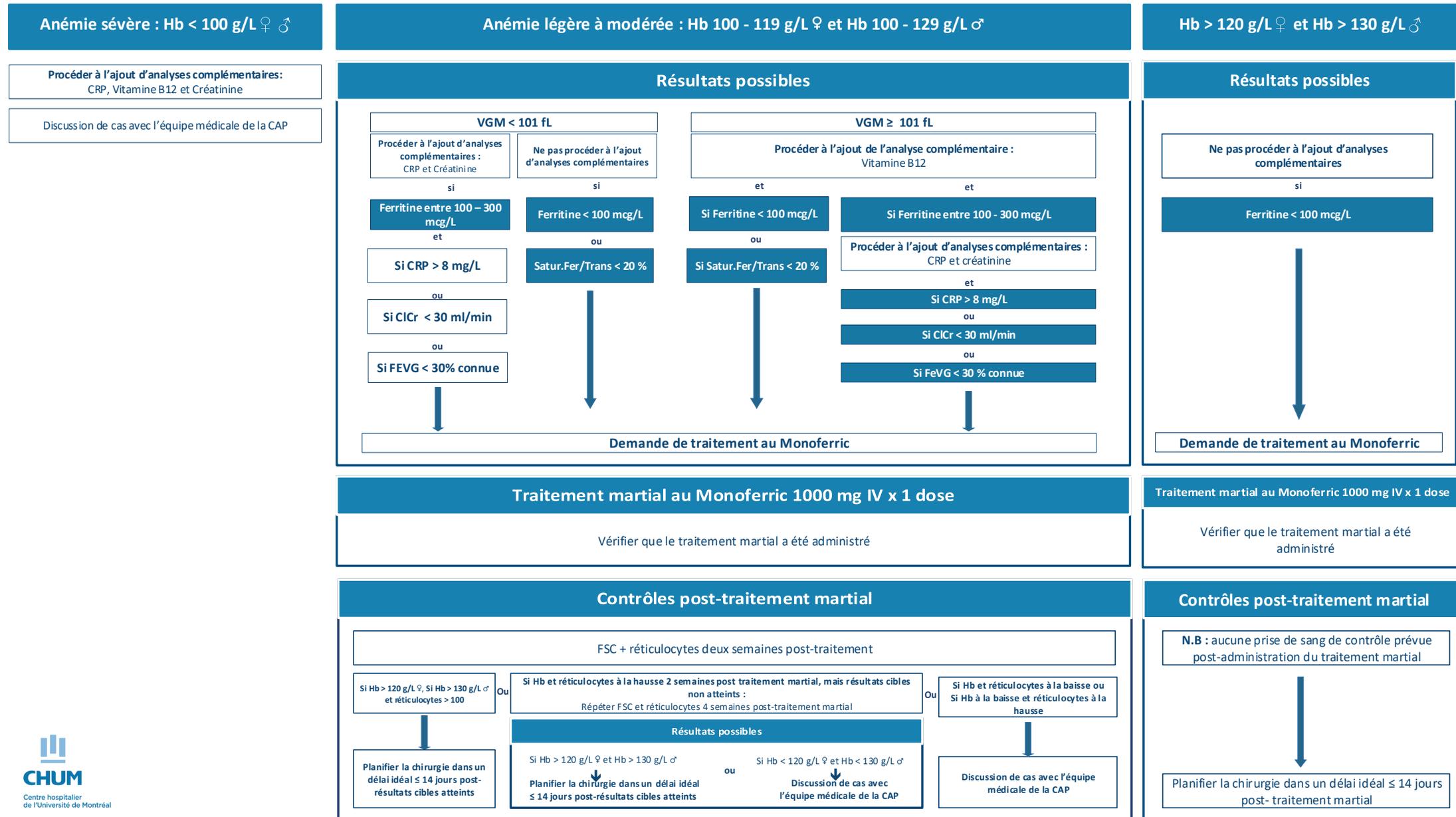


Figure 10.2. Algorithme infirmier. Il décrit les actes que l'infirmière peut poser en fonction des ordonnances collectives adoptées au CHUM.

Si l'on simplifie un peu, trois scénarios sont envisageables. Dans le premier, le patient présente une anémie « sévère », d'emblée inquiétante, son hémoglobine étant inférieure à 100 g/L. Le médecin de la CAP est avisé. Il consulte les résultats des analyses complémentaires et le cas est discuté en équipe. La CAP communique avec le patient et une consultation est organisée. À la suite de l'évaluation médicale, une endoscopie peut être demandée afin d'exclure une pathologie digestive, cancéreuse ou non, qui serait la cause la plus probable de l'anémie. Le suivi est effectué en fonction des résultats de l'endoscopie digestive haute et basse. Même si cela n'arrive pas souvent, il est tout à fait possible qu'un patient en attente d'une opération non urgente soit porteur d'un cancer du côlon non encore diagnostiqué. C'est pourquoi il est impératif de bien investiguer, diagnostiquer et, le cas échéant, traiter ces patients. Que l'investigation révèle ou non une source de saignement inquiétante, le patient sera traité pour corriger son anémie soit en prévision de l'intervention pour traiter le cancer nouvellement découvert, soit en prévision de la chirurgie prévue initialement.

Dans le second scénario, le patient présente une anémie légère à modérée. Différentes analyses complémentaires sont demandées en fonction du volume globulaire moyen (VGM) qui apparaît sur les résultats de la formule sanguine complète. Si le VGM est bas ou normal, on a affaire à une anémie ferriprive ou à une anémie inflammatoire. Si le VGM est élevé, il s'agit habituellement d'une carence en vitamine B12 pour laquelle le médecin de la CAP prescrira un supplément de vitamine B12. Dans tous les cas, toujours selon les résultats des bilans, une carence martiale demandera un traitement avec le fer unidose (le dérisomaltose ferrique, par exemple). Le traitement sera administré dans les meilleurs délais à la médecine de jour du CHUM ou au CLSC du patient. Dans les cas d'anémie inflammatoire, un traitement complémentaire avec l'érythropoïétine devra être envisagé par le médecin de la CAP.

Dans ces deux premiers scénarios, une formule sanguine complète et réticulocytes est demandée deux semaines après le traitement avec le fer unidose. Si l'hémoglobine est à la baisse et les réticulocytes n'ont pas augmenté, c'est signe que le patient ne répond pas au traitement. Son cas est alors rediscuté par l'équipe de la CAP et le traitement revu. Si l'hémoglobine et les réticulocytes sont à la hausse mais que l'hémoglobine n'est pas revenue à la normale, un contrôle est demandé deux semaines plus tard. Si l'hémoglobine n'est toujours pas normale, le cas est révisé par l'équipe de la CAP. Toutefois, si l'hémoglobine est normale, le but visé par la démarche, alors le chirurgien est avisé et le nom du patient redevient « disponible » dans le logiciel de gestion du bloc opératoire. Comme l'efficacité du traitement est temporaire (de 4 à 8 semaines), la chirurgie est planifiée dans les meilleurs délais.

Dans le troisième scénario, le patient n'est pas anémique mais ses réserves en fer sont insuffisantes pour faire face aux pertes sanguines prévues durant et après l'opération. Le traitement de la carence martiale, avec le fer unidose, sera admi-

nistré à la médecine de jour du CHUM ou au CLSC du patient. Une fois le fer intraveineux reçu par le patient, l'intervention sera planifiée dans les deux semaines suivantes. D'autres analyses ne seront pas demandées et le patient ne sera pas mis en « non-disponibilité ».

Dans tous les scénarios, une fois le patient opéré, le dossier est fermé à la CAP. Une lettre est envoyée au patient l'informant des démarches de la CAP et lui enjoignant de contacter son médecin de famille pour assurer le suivi de son anémie. Une lettre semblable est envoyée au médecin de famille, l'informant que son patient était anémique avant l'opération, que des démarches diagnostiques ont été entreprises et un traitement administré. La lettre lui demande de contacter son patient pour assurer le suivi de l'anémie et assurer la continuité du traitement. En effet, tel que mentionné précédemment, l'intervention de la CAP est ponctuelle et ne vise qu'à corriger l'anémie avant l'opération. Le suivi à long terme et l'établissement du diagnostic final doivent être effectués par le médecin de famille ou le médecin qui a référé le patient au chirurgien. Si le patient n'a pas de médecin de famille, son dossier sera transmis à la Direction coordination réseau (DCR) du CHUM qui se chargera de trouver les ressources requises pour le suivi.

La clinique préopératoire (CPO)

Lors de la visite à la CPO du CHUM, le patient rencontre, de routine, l'infirmière de la CPO et il est également vu par un spécialiste en médecine interne. Ce dernier s'assure que l'état général du patient lui permet de passer à travers l'intervention prévue, que ce soit sur le plan cardiaque, respiratoire, endocrinien ou autre. Toutefois, l'infirmière et l'interniste font partie, comme tous les autres intervenants du CHUM, de la démarche GPS. C'est l'interniste qui doit gérer les anticoagulants et les antiplaquettaires avant l'intervention (voir le Chapitre 6, Prise en charge du risque de saignement : anticoagulants et antiplaquettaires). Si elle est requise, l'interruption des traitements doit se faire assez longtemps avant l'opération, mais pas trop, afin de minimiser à la fois les risques de saignement et les risques de thrombose.

Si le patient n'est pas hospitalisé, le risque de pertes sanguines iatrogènes est minime. Les analyses de laboratoire sont effectuées à distance de l'intervention (la durée de la validité des analyses est de trois mois), ne sont pas répétées, et ne sont donc pas une cause d'anémie préopératoire. En revanche, si le patient est hospitalisé avant l'opération, le médecin traitant, lui aussi partenaire dans la démarche GPS, doit s'assurer que les analyses ne sont pas une source importante de spoliation sanguine.

Le don de sang autologue est une option que le patient peut choisir de discuter lors de la visite mais, de nos jours, cette option est rarement considérée et ne s'adresse qu'à des populations très spécifiques (voir le Chapitre 6).

Les mesures prises pendant l'opération

Nous avons mis beaucoup d'emphasis sur la CAP parce que la clinique est nouvelle au CHUM et bouscule les habitudes acquises avec le temps. Mais la GPS ne se limite pas à correction de l'anémie préopératoire. C'est une démarche globale qui implique tous les intervenants : les anesthésiologistes, les chirurgiens, les infirmières du bloc opératoire, les inhalothérapeutes, les perfusionnistes, les gestionnaires à tous les niveaux et les patients.

Donc, pendant l'opération, tant l'équipe chirurgicale que l'équipe anesthésiologique contribue, avec ses outils propres, à conserver le sang du patient en minimisant les pertes sanguines. Il va de soi que le chirurgien utilise une technique chirurgicale permettant de diminuer le saignement mais, malheureusement, ce n'est pas toujours possible. Une hémostase chirurgicale méticuleuse est réalisable dans la plupart des cas mais les accidents ne peuvent pas toujours être évités. La qualité de l'hémostase dépendra de l'expérience du chirurgien, de son degré de méticulosité et des instruments à sa disposition.

La responsabilité de la récupération du sang autologue (RSPO) varie selon les milieux. Dans certains milieux, ce sont les anesthésiologistes qui gèrent eux-mêmes l'équipement. Au CHUM, ce sont les perfusionnistes qui mettent l'équipement en place et, si la quantité de sang récupérée est suffisante, qui procèdent au traitement du sang versé et récupéré. Ils fournissent le produit final à l'anesthésiologiste qui peut alors ré-infuser les globules rouges ainsi récupérés au patient.

L'équipe formée par l'anesthésiologiste et l'inhalothérapeute sera responsable d'éviter l'hypertension, d'assurer le bon drainage veineux du site chirurgical, d'éviter la surcharge volémique et de maintenir le patient normothermique. Si les circonstances le justifient, l'hémodilution normovolémique peut être utilisée.

Enfin, l'anesthésiologiste administre les agents pharmacologiques ayant démontré leur efficacité en prévention du saignement. L'acide tranexamique, un antifibrinolytique pur, est très utilisé en chirurgie cardiaque, en chirurgie orthopédique et en obstétrique. L'aprotinine, un inhibiteur des protéines sérases, est également un antifibrinolytique mais son mécanisme d'action est différent. De plus, l'aprotinine possède des propriétés anti-inflammatoires. Pour le moment, seul l'acide tranexamique est disponible au Québec et au Canada.

Le lecteur est référé au « Chapitre 6. Gestion Personnalisée du Sang : le 2^e pilier de la GPS » pour des renseignements plus détaillés sur toutes les mesures prises par les différents intervenants au bloc opératoire.

Pendant l'intervention, l'anesthésiologiste doit adapter la stratégie transfusionnelle à la situation clinique afin de minimiser, dans la mesure du possible, l'exposition aux transfusions sanguines. Lorsque le saignement est progressif et sous contrôle, la normovolémie est maintenue avec des liquides clairs (solution saline ou autre), l'hémoglobine est mesurée régulièrement et, selon la tolérance du patient à l'anémie, la transfusion se fait une unité à la fois en vue de maintenir la concentration d'hémoglobine juste au-dessus du seuil que l'anesthésiologiste aura déterminé en fonction de ses observations cliniques. Habituellement, ce seuil est restrictif (voir le « Chapitre 7. Gestion Personnalisée du Sang : le 3^e pilier de la GPS »). Évidemment, si le saignement est massif, l'équipe anesthésiologique passe en mode « réanimation » et administre les produits sanguins requis pour préserver le pronostic vital. Lorsque la situation revient sous contrôle, l'anesthésiologiste revient à une conduite monitorée et adaptée aux circonstances. Rappelons ici que l'adoption d'un seuil transfusionnel restrictif ne vise pas à priver le patient de toute transfusion, seulement à éviter les transfusions qui ne sont pas essentielles et qui contribuent à augmenter le risque de complications et de mortalité.

Après l'opération : que fait-on?

Après l'intervention, deux situations diamétralement opposées sont possibles. Dans le cas le plus simple, tout saignement a été maîtrisé durant l'opération et le patient ne perd plus de sang après. Dépendant de son hémoglobine de départ et des pertes sanguines durant l'intervention, le patient peut être anémique ou non dans la période postopératoire. Si le patient est symptomatique de son anémie et que ces symptômes sont potentiellement graves, il faudra envisager la transfusion sanguine, une unité à la fois jusqu'au contrôle de la symptomatologie. Si les symptômes sont bénins, de légers étourdissements et un peu de fatigue par exemple, la transfusion sanguine ne sera sans doute pas nécessaire. La mise en œuvre d'un traitement à base de fer intraveineux, avec ou sans érythropoïétine, devra être envisagée afin de soulager la symptomatologie du patient dans les meilleurs délais (voir le « Chapitre 5. Gestion Personnalisée du Sang : le 1^{er} pilier de la GPS »). Dans tous les cas, le clinicien doit discuter de la situation avec son patient et s'assurer d'un consentement libre et éclairé avant de prescrire la transfusion.

Les cas plus complexes se caractérisent par un saignement postopératoire important. Ce saignement peut s'accompagner de troubles majeurs de l'hémostase. Dans ces situations, les patients sont hospitalisés aux soins intensifs où les infirmières, partenaires elles aussi dans la démarche GPS, peuvent les surveiller étroitement. L'intensiviste (ou médecin réanimateur), un autre partenaire dans la démarche GPS, prend en charge l'hémostase en réchauffant le patient, en monitorant l'hémostase avec les différents tests à sa disposition, et en administrant les produits sanguins et/ou les traitements adjuvants requis dans le contexte (voir le « Chapitre 6. Gestion

Personnalisée du Sang : le 2^e pilier de la GPS »). Dans certains cas, il sera possible de récupérer le sang perdu par le patient et de le retransfuser. En fonction de l'importance du saignement, le chirurgien pourra être amené à ré-intervenir pour contrôler les pertes sanguines. Ces cas plus complexes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les traitements, incluant une seconde intervention chirurgicale, doivent être rapidement disponibles.

Finalement, deux autres mesures permettent de diminuer les transfusions non essentielles. La minimisation des pertes sanguines iatrogènes consiste à ne prescrire que les analyses de laboratoire essentielles et utiliser des tubes à prélèvement pédiatriques et des systèmes de prélèvement en circuit fermé qui évitent de perdre encore plus de sang. La seconde, bien connue mais pas toujours déployée dans nos différents milieux, consiste à mettre en place des alertes électroniques en soutien à la décision transfusionnelle. Ces alertes de meilleures pratiques (*Best Practice Alerts*) sont déclenchées lorsque le clinicien demande une transfusion alors que l'hémoglobine du patient est supérieure à un seuil prédéterminé, 70 g/L en général. L'alerte rappelle au médecin prescripteur que les transfusions doivent être administrées une à la fois, la dernière hémoglobine au dossier est affichée et un menu déroulant demande la raison pour laquelle la transfusion est jugée nécessaire (concentration d'hémoglobine, saignement ou autre raison) (101). L'objectif de ces alertes n'est pas d'obliger le médecin prescripteur à adopter un seuil transfusionnel restrictif mais de le faire revoir et valider sa décision de transfuser. La mise en place de ces alertes électroniques a diminué les transfusions sanguines de 42% entre 2008 et 2015 à l'Université de Stanford en Californie (102).

En résumé

Au cours des années, au CHUM, nous avons mis en place toutes les approches et toutes les technologies disponibles afin de minimiser les pertes sanguines périopératoires et nous avons adopté les meilleures pratiques transfusionnelles. En mettant en œuvre le 2^e et le 3^e pilier de la GPS, nous faisons de la GPS sans le savoir, comme aurait dit le Bourgeois gentilhomme de Molière.

Malgré les embûches et les difficultés que représentent la mise en place d'une CAP, le CHUM a entrepris un changement de paradigme important, celui de ne plus attendre passivement que le patient devienne profondément anémique pendant ou après l'opération mais plutôt de tout mettre en œuvre pour que cela n'arrive plus. En mettant en place une CAP, nous avons véritablement pris le virage de la GPS. Notre portfolio GPS est maintenant complet et ce, pour le bien de nos patients. Le virage est important et n'est pas encore acquis. La gestion du changement est complexe. L'adoption de nouvelles pratiques n'est pas facile. Mais, dans quelques années, nous n'y repenserons même plus. Ce sera devenu une seconde nature, pour le bien de nos patients.



Le CHUM, vu de chez l'auteur. L'Hôtel de ville de Montréal est en avant-plan.



Chapitre 11.

CONCLUSIONS

Bref rappel des principales recommandations

Les techniques chirurgicales ont fait d'énormes progrès au cours des ans et de plus en plus d'opérations se font par une approche minimalement invasive. Toutefois, plusieurs interventions impliquent toujours d'importantes ouvertures, du thorax ou de l'abdomen par exemple, et un risque important de saignement périopératoire. C'est dans ces circonstances que les principes de la GPS doivent être appliqués.

Avant l'intervention, tout doit être fait pour corriger l'anémie, si le temps et l'urgence de la situation le permettent. Comme je l'ai répété à plusieurs reprises dans cet ouvrage, L'ANÉMIE EST UNE CONTRE-INDICATION À LA CHIRURGIE MAJEURE PROGRAMMÉE, si celle-ci s'annonce hémorragique, évidemment. C'est dans cette optique que nous avons mis en place la CAP au CHUM, un changement de paradigme important par rapport à la pratique actuelle.

En plus des mesures préopératoires bien connues comme la gestion des anticoagulants et des antiplaquetaires et l'optimisation de la condition du patient, la planification multidisciplinaire de l'opération proposée peut aider les cliniciens à cibler certaines interventions d'épargne sanguine, la RSPO par exemple, qui peuvent être utiles dans un contexte donné. Il faut privilégier la discussion de cas en équipe, dans le calme d'une salle de réunion, plutôt que les prises de décisions unilatérales et autoritaires, sur le champ, en salle d'opération. Enfin, la mise en place de rappels électroniques destinés à l'équipe traitante contribue à identifier en temps réel, l'anémie, les anomalies de l'hémostase et les patients pour lesquels la transfusion peut ne pas être une option.

Pendant l'intervention, dont la date est planifiée en fonction de l'optimisation de la condition du patient, une technique chirurgicale méticuleuse, une hémostase soignée et la contribution attentive et constante de l'anesthésiologiste sont essentielles à la démarche GPS. L'utilisation d'agents antifibrinolytiques, le maintien de la normothermie, l'utilisation de l'HNV et/ou de la RSPO, le cas échéant, l'administration judicieuse des traitements pharmacologiques complémentaires sont toutes des méthodes qui contribuent à minimiser les pertes sanguines. Le suivi minutieux de la concentration d'hémoglobine, une décision transfusionnelle adaptée au contexte clinique, l'adoption d'un seuil transfusionnel restrictif et la transfusion unité de globules rouges par unité de globules rouges sont, quant à elles, des mesures qui permettent de minimiser les transfusions sanguines.

Après l'intervention, le clinicien doit minimiser les pertes sanguines iatrogènes, optimiser la ventilation et le débit cardiaque du patient, maintenir la normothermie, monitorer et contrôler l'hémostase, voir à l'administration judicieuse des traitements pharmacologiques complémentaires, surveiller étroitement les pertes sanguines et utiliser la RSPO, le cas échéant. Comme durant l'intervention, le suivi minutieux de la concentration d'hémoglobine, une décision transfusionnelle adaptée au contexte clinique, l'adoption d'un seuil transfusionnel restrictif et la transfusion unité de globules rouges par unité de globules rouges sont des mesures qui doivent être mises en place. Par la suite, une fois la situation stabilisée, dépendant du contexte, il faut reprendre ou initier le traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire. Dépendant de la concentration d'hémoglobine et des pertes sanguines périopératoires, l'administration de fer intraveineux et, peut-être, d'érythropoïétine est à envisager. Le retour rapide à une concentration d'hémoglobine normale contribuera à optimiser la récupération postopératoire.

Bref, nous faisons tout ce qui est en notre pouvoir pour optimiser la masse sanguine du patient et diminuer les pertes sanguines périopératoires, *comme si* les transfusions n'étaient pas disponibles. Si la transfusion est requise, celle-ci est administrée de manière judicieuse et prudente.

La GPS est-elle au-dessus de tout soupçon?

La GPS n'a jamais fait l'objet d'études randomisées contrôlées (ERC ou *Randomized Controlled Trial*), l'étalon-or de la recherche en médecine. Donc, en ce sens, on peut dire que la GPS n'est pas, *stricto sensu*, basée sur les données probantes. Cependant, la GPS a fait l'objet de nombreuses études observationnelles. Mais l'opinion générale veut que les études observationnelles, comme la plupart de celles citées dans cet ouvrage, ne peuvent établir la causalité, comme les ERC peuvent le faire. Plusieurs estiment que les études observationnelles sont susceptibles d'être affectées par des variables confondantes et qu'elles ont tendance à surévaluer les bénéfices et les effets délétères d'une intervention (103). Or, ce n'est pas vraiment le cas, comme le confirment deux articles publiés dans le *New England Journal of Medicine* (104, 105). Les deux concluent que les études observationnelles, en autant qu'elles soient bien conduites, ne surestiment pas de manière systématique les effets d'un traitement, comparativement aux ERC portant sur le même sujet.

Toutes les interventions ou stratégies ne peuvent être évaluées avec des ERC. Les ERC servent à comparer des stratégies thérapeutiques ou des médicaments dans une population « pure », sélectionnée avec des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts. Ces critères réduisent considérablement le nombre de patients recrutés dans l'étude par rapport au nombre de patients approchés en vue de leur participation. La population étudiée, soigneusement sélectionnée, n'est pas toujours pleinement

représentative de la population générale. *A contrario*, les grandes études observationnelles incluent tous les patients d'intérêt (anémiques, transfusés ou bénéficiant de la GPS, par exemple) susceptibles d'être pris en charge par le clinicien. Grâce à des méthodes statistiques sophistiquées, il est possible d'avoir un portrait plus juste de la réalité clinique qu'avec les ERC (106).

Ainsi, dans l'état actuel des connaissances qui affirment le bien-fondé de la GPS, il ne serait pas éthiquement acceptable de comparer un groupe bénéficiant de la GPS avec un groupe contrôle. De plus, la GPS est constituée d'un ensemble de mesures (*bundle of care*), mesures adaptées à des patients différents les uns des autres et, comme telle, ne se prête pas vraiment à une approche s'apparentant à celle de l'étude d'un nouveau médicament ou d'une intervention simple. L'étude de cohortes « avant et après » l'implantation de la GPS constitue la meilleure option pour en étudier l'efficacité et l'efficacité. Ces cohortes peuvent inclure un nombre considérable de patients, ce qui contribue à accroître la validité des résultats observés.

En conclusion, même si elle n'est pas basée sur des ERC, la GPS est, dans les faits et dans l'état actuel des connaissances, au-dessus de tout soupçon.

Pas de demi-mesures : visons l'excellence d'emblée

Au Québec, comme dans les autres provinces canadiennes, et comme dans plusieurs autres pays dans le monde, le budget de la santé augmente constamment, de 5 ou 6% par année, alors que les revenus augmentent moins rapidement. Nombreux sont ceux qui craignent que le manque de fonds ait un impact direct sur les soins de santé, les citoyens se retrouvant souvent sur des listes d'attente pour obtenir un service en raison d'un manque de personnel.³³

On comprend que, dans ce contexte financier difficile, il soit tentant de restreindre les soins à l'essentiel, même si la qualité de ces soins essentiels est excellente. Dans le cas qui nous intéresse, cela veut dire ne pas intervenir en amont pour corriger l'anémie préopératoire, en se disant que la mise en place de la CAP et la prise en charge des patients anémiques coûte trop cher, alors que les transfusions sont gratuites. Cela veut aussi dire ne pas traiter l'anémie postopératoire, laisser le patient à son sort et risquer qu'il revienne plus souvent à l'hôpital pour des complications.

Or, on a pu constater que cette approche à courte vue constitue une gestion inefficace de la période périopératoire. Les dépenses engagées sont somme toute modestes et sont largement compensées par des surplus monétaires importants

33 Les provinces réclament 28 milliards de plus. La Presse. 18 septembre 2020. <https://www.lapresse.ca/actualites/politique/2020-09-18/transferts-en-sante/les-provinces-reclament-28-milliards-de-plus.php>

(voir le Chapitre 9). Le passage du mode de paiement des hôpitaux d'un budget historique ajusté annuellement à un mode basé sur les Diagnostics Reliés pour la Gestion contribuera à instaurer une approche médico-hospitalière à plus long terme, à améliorer la qualité des soins, à diminuer les coûts et à augmenter le nombre de patients opérés chaque année dans nos lits. **En visant l'excellence d'emblée, le CHUM fait l'économie d'innombrables complications, de décès et améliore son efficacité.**

L'excellence est donc l'approche qu'a choisie le CHUM. L'implantation de la GPS se fera par étapes au cours des trois prochaines années. Les résultats de notre projet pilote seront étroitement monitorés et nous avons toutes les raisons de croire qu'ils s'avéreront favorables. Nous prévoyons donc que la GPS sera étendue par la suite à tous les hôpitaux du Québec où se pratiquent des interventions majeures à haut risque hémorragique, pour le bien-être de nos patients et pour l'amélioration globale du système de santé.



« La saignée / estampe » Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

REMERCIEMENTS

J'ai toujours travaillé en collaboration afin de m'assurer qu'un manuscrit était aussi exact que possible sur le plan du contenu et qu'il était bien écrit, logique et compréhensible. Ce livre ne fait pas exception. Je tiens donc à remercier les personnes suivantes pour leur contribution :

- **Dre Michèle Pelletier**, ma femme, qui m'entend parler de transfusions et de GPS depuis plus de 20 ans, a relu le texte pour corriger le français et voir à ce qu'il soit logique et compréhensible.
- **Prof. Philippe Van der Linden**, un ami et collègue anesthésiologiste belge, expert en GPS, a relu le texte pour s'assurer que le contenu était correct sur le plan scientifique. Nos discussions, comme toujours, m'ont aidé à résoudre les difficultés rencontrées en chemin.
- **Dre Hanane El Kenz**, Directrice du département banque de sang, Centre hospitalo-universitaire Brugmann, Université Libre de Bruxelles a relu et commenté le texte à titre de clinicienne intéressée par la question.
- **Dre Nancy Robitaille**, Vice-Présidente à la médecine transfusionnelle, Héma-Québec a aimablement accepté de préfacer cet ouvrage. Elle a relu le texte et m'a aidé à l'améliorer.
- **Dr Pierre Beaulieu**, Directeur du Département d'Anesthésiologie et de Médecine de la douleur de l'Université de Montréal. Il a relu le texte et m'a aidé à l'améliorer.
- **Dr Marc Germain**, Vice-président, Affaires médicales et innovation, Héma-Québec, a relu et m'a aidé à améliorer le Chapitre 3, Anémie, transfusions et chirurgie à potentiel hémorragique : quels sont les risques?
- **M. Richard Gascon**, Comptable Agréé, Comptable Professionnel Agréé, Maîtrise en administration de la santé, a relu et m'a aidé à améliorer le Chapitre 9, Les aspects économiques de la Gestion Personnalisée du Sang.
- **Mme Claudia Del Toro**, chargée de l'implantation du projet GPS au CHUM, a relu et m'a aidé à améliorer le chapitre 10, La Gestion Personnalisée du Sang : l'expérience du CHUM.

En terminant, mes remerciements vont aux gestionnaires du CHUM, le Centre hospitalier de l'Université de Montréal, qui nous ont permis de mettre en place la CAP dans ce grand centre universitaire.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Dr Jean-François Hardy a présenté la mise en place de la CAP au CHUM dans le cadre d'activités commanditées par la compagnie Pfizer Canada Inc. À l'occasion de ces présentations, il a été fait mention de l'utilisation du dérisomaltose ferrique (Monoferric®) comme traitement, telle que prévue au CHUM.

Finalement, le manufacturier du Monoferric® (Pfizer Canada Inc.) n'a en rien contribué à l'implantation du programme au CHUM ni participé à la rédaction de ce livre. Pfizer Canada Inc. n'a pas d'intérêts financiers ou de droits en lien avec le présent document.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Dr. Hardy a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de Montréal en 1974 et a pratiqué comme omnipraticien de 1975 à 1979, avant de se spécialiser en anesthésiologie en 1983. Pendant plus de 30 ans, il a enseigné au département d'anesthésiologie de l'Université de Montréal. Il a été nommé directeur du département, poste qu'il a occupé de 1998 à 2006 et professeur titulaire en 1998. De 2004 à 2008, il a également occupé le poste de rédacteur en chef du *Canadian Journal of Anesthesia/ Journal canadien d'anesthésie*. Il a travaillé comme anesthésiologiste à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, à l'Institut de cardiologie de Montréal et, finalement, au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Il a pris sa retraite de l'Université de Montréal en 2018 et a été nommé professeur émérite en juin 2019.

Depuis 1990, son domaine de recherche principal a été centré sur la transfusion et sur les stratégies permettant de diminuer le saignement et le recours aux transfusions. Son expertise dans le domaine de la conservation du sang lui a valu de nombreuses invitations comme conférencier au Canada et à l'étranger, surtout en Europe. Dr. Hardy a écrit 20 chapitres de livres, publié plus de 130 articles scientifiques et organisé/présenté plus de 240 conférences scientifiques.

En 2005, le Dr. Hardy a fondé la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal, chaire qu'il a occupée jusqu'en 2015. En 1998, il était l'un des membres fondateurs de NATA, à l'origine le *Network for the Advancement of Transfusion Alternatives* qui est devenu par la suite le *Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis*. Il a été président de NATA d'avril 2014 à avril 2018. En 2001, il était également l'un des membres fondateurs de SABM, la *Society for the Advancement of Blood Management*.

Même s'il est retraité de la pratique clinique et de l'Université, Dr. Hardy participe activement (et bénévolement) à la mise en place de la Gestion Personnalisée du Sang au CHUM. La GPS est actuellement soutenue par le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et, si le projet pilote du CHUM s'avère un succès, la GPS sera étendue par la suite à tout le Québec.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. *What is really dangerous: anaemia or transfusion?* Br J Anaesth. 2011;107 Suppl 1:i41-59.
- (2) Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study.* Lancet. 2011;378(9800):1396-407.
- (3) Frietsch T, Shander A, Faraoni D, Hardy JF. *Patient Blood Management is not about blood transfusion: it is about patients' outcomes.* Blood Transfus. 2019;17(5):331-3.
- (4) Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. *A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010.* Blood. 2014;123(5):615-24.
- (5) Munoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, Cadellas M, Nunez-Matas MJ, Garcia-Erce JA. *Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery.* Anaesthesia. 2017;72(7):826-34.
- (6) Van der Linden P, Hardy JF. *Implementation of patient blood management remains extremely variable in Europe and Canada: the NATA benchmark project: An observational study.* Eur J Anaesthesiol. 2016;33(12):913-21.
- (7) DeLoughery TG. *Iron Deficiency Anemia.* Med Clin North Am. 2017;101(2):319-32.
- (8) Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of chronic disease.* N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23.
- (9) Lim W, Afif W, Knowles S, Lim G, Lin Y, Mothersill C, et al. *Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults.* Vox Sang. 2019;114(4):363-73.
- (10) Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. *International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency.* Anaesthesia. 2017;72(2):233-47.
- (11) Bunn HF. *Erythropoietin.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(3):a011619.
- (12) Leyland-Jones B. *Erythropoiesis stimulating agents: a personal journey.* J Natl Cancer Inst. 2013;105(14):999-1001.
- (13) Gilreath JA, Rodgers GM. *How I treat cancer-associated anemia.* Blood. 2020;136(7):801-13.
- (14) Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. *Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery.* Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD012451.
- (15) Desai N, Schofield N, Richards T. *Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes.* Anesth Analg. 2018;127(5):1211-20.
- (16) Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. *Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation.* Transfus Med Rev. 2017;31(1):62-71.
- (17) Gombotz H, Schreier G, Neubauer S, Kastner P, Hofmann A. *Gender disparities in red blood cell transfusion in elective surgery: a post hoc multicentre cohort study.* BMJ Open. 2016;6(12):e012210.
- (18) Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR. *Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care.* Anesth Analg. 2020;130(5):1364-80.
- (19) Weiskopf RB. *Emergency transfusion for acute severe anemia: a calculated risk.* Anesth Analg. 2010;111(5):1088-92.
- (20) Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. *Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion.* Transfusion. 2002;42(7):812-8.
- (21) Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. *Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery.* Br J Surg. 2015;102(11):1314-24.
- (22) Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. *Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study.* Anesthesiology. 2009;110(3):574-81.
- (23) Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. *Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference.* JAMA. 2019;321(10):983-97.

- (24) Kleinman S, Chan P, Robillard P. *Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada*. *Transfus Med Rev*. 2003;17(2):120-62.
- (25) Macdonald NE, O'Brien SF, Delage G. *Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2012*. *Paediatr Child Health*. 2012;17(10):e102-6.
- (26) Seed CR, Hewitt PE, Dodd RY, Houston F, Cervenakova L. *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety*. *Vox Sang*. 2018;113(3):220-31.
- (27) Goldman M, Remy-Prince S, Trepanier A, Decary F. *Autologous donation error rates in Canada*. *Transfusion*. 1997;37(5):523-7.
- (28) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care*. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
- (29) Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, 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(1):39-52.
- (30) Rawn J. *The silent risks of blood transfusion*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):664-8.
- (31) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery*. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
- (32) Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. *Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery*. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133-44.
- (33) Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. *Transfusion-related immunomodulation and cancer*. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(3):336-40.
- (34) Iqbal N, Haider K, Sundaram V, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J, et al. *Red blood cell transfusion and outcome in cancer*. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(3):287-90.
- (35) Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, Sgroi G, Vavassori I, Petro D, et al. *Red blood cell transfusions and the survival in patients with cancer undergoing curative surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Surg Today*. 2021.
- (36) Spahn DR, Zacharowski K. *Non-treatment of preoperative anaemia is substandard clinical practice*. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):1-3.
- (37) Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. *Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial*. *Lancet*. 2019;393(10187):2201-12.
- (38) Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. *Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial*. *Lancet*. 2020.
- (39) Hardy JF, Farmer SL, Auerbach M, Frank SM, Javidroozi M, Leahy MF, et al. *Preoperative Intravenous Iron in Anemic Patients Undergoing Major Abdominal Surgery May Not PREVENTT Blood Transfusions But Still Contribute to the Objectives of Patient Blood Management*. *Anesth Analg*. 2021;132(4):1174-7.
- (40) Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. *The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change*. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2646-57.
- (41) Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. *Management of direct oral anti-coagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015*. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(1):73-6.
- (42) Marcos-Jubilar M, Garcia Erce JA, Martinez-Calle N, Paramo JA, Martinez Virto A, Quintana-Diaz M. *Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications*. *Transfus Med*. 2019;29(4):268-74.
- (43) Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. *Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT)*. In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(4):379-89.

- (44) Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. *2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations*. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1761-81.
- (45) Shander A, Javidroozi M, Lobel G. *Patient Blood Management in the Intensive Care Unit*. *Transfus Med Rev*. 2017;31(4):264-71.
- (46) Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L. *Con: low central venous pressure during liver transplantation*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(2):315-7.
- (47) Madrid E, Urrutia G, Roque i Figuls M, Pardo-Hernandez H, Campos JM, Paniagua P, et al. *Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009016.
- (48) Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, McCrossan R, et al. *Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018*. *Anaesthesia*. 2018;73(9):1141-50.
- (49) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. *Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD001888.
- (50) Li J, Sun SL, Tian JH, Yang K, Liu R, Li J. *Cell salvage in emergency trauma surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007379.
- (51) Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. *Cell Salvage in Obstetrics*. *Anesth Analg*. 2015;121(2):465-8.
- (52) Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. *Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion*. *Anesth Analg*. 1998;86(1):9-15.
- (53) Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. *Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis*. *Transfusion*. 2004;44(5):632-44.
- (54) Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. *Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections*. *Anesthesiology*. 2002;97(4):794-800.
- (55) Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M, et al. *Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials*. *Anesth Analg*. 2017;124(3):743-52.
- (56) Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. *Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*. 2013;309(7):678-88.
- (57) Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. *Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD001208.
- (58) Franchini M, Mannucci PM. *The never ending success story of tranexamic acid in acquired bleeding*. *Haematologica*. 2020;105(5):1201-5.
- (59) Stevens LM, Noiseux N, Prieto I, Hardy JF. *Major transfusions remain frequent despite the generalized use of tranexamic acid: an audit of 3322 patients undergoing cardiac surgery*. *Transfusion*. 2016;56(7):1857-65.
- (60) Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. *Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Blood Transfus*. 2018;16(1):36-43.
- (61) Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. *Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD007872.
- (62) Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. *Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement*. *Blood Transfus*. 2019;17(2):112-36.
- (63) Hardy JF, Desroches J. *Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery*. *Can J Anaesth*. 1992;39(4):353-65.
- (64) Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM, et al. *A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery*. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2319-31.
- (65) Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. *Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges*. *Hippokratia*. 2016;20(3):179-86.

- (66) Hardy JF, De Moerloose P, Samama M, Groupe d'interet en Hemostase P. *Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management*. *Can J Anaesth*. 2004;51(4):293-310.
- (67) Eberst ME, Berkowitz LR. *Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management*. *Am J Med*. 1994;96(2):168-79.
- (68) Franchini M, Mannucci PM. *Adjunct agents for bleeding*. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(6):503-8.
- (69) Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Moller AM, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD008864.
- (70) Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in nonhemophiliac patients: a review of 17 randomized controlled trials*. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(3):1038-48.
- (71) Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. *Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD005011.
- (72) Bulger J, Nickel W, Messler J, Goldstein J, O'Callaghan J, Auron M, et al. *Choosing wisely in adult hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value*. *J Hosp Med*. 2013;8(9):486-92.
- (73) Cook D, Guyatt G. *Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients*. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2506-16.
- (74) Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, Zimmermann R, Rosenberger P, Zacharowski K, et al. *Determination of organ-specific anemia tolerance*. *Crit Care Med*. 2013;41(4):1037-45.
- (75) Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. *Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(6):747-54.
- (76) Van der Linden P, De Hert S, Mathieu N, Degroote F, Schmartz D, Zhang H, et al. *Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth*. *Anesthesiology*. 2003;99(1):97-104.
- (77) Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I, et al. *Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2021;325(6):552-60.
- (78) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. *Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?* *Crit Care Med*. 2001;29(2):227-34.
- (79) Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, Sanfilippo FM, Isbister JP, Mayberry R, et al. *Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews*. *BMC Med*. 2020;18(1):154.
- (80) Vincent JL, Van der Linden P. *Restrictive versus more liberal blood transfusions? The answer is in your heart*. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):511-3.
- (81) Nogueira PM, Mendonca-Filho HT, Campos LA, Gomes RV, Felipe AR, Fernandes MA, et al. *Central venous saturation: a prognostic tool in cardiac surgery patients*. *J Intensive Care Med*. 2010;25(2):111-6.
- (82) Fayad A, Shillcutt SK. *Perioperative transesophageal echocardiography for non-cardiac surgery*. *Can J Anaesth*. 2018;65(4):381-98.
- (83) Sanchis-Gomar F, Cortell-Ballester J, Pareja-Galeano H, Banfi G, Lippi G. *Hemoglobin point-of-care testing: the HemoCue system*. *J Lab Autom*. 2013;18(3):198-205.
- (84) Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, et al. *Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia*. *Anesthesiology*. 2002;96(4):871-7.
- (85) Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Fullenbach C, et al. *Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Surg*. 2019;269(5):794-804.
- (86) Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. *Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis*. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):149-56.
- (87) Shander A, Goobie SM, Warner MA, Apro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. *Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action*. *Anesth Analg*. 2020;131(1):74-85.

- (88) Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002042.
- (89) Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. *Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals*. *Transfusion*. 2017;57(6):1347-58.
- (90) Javidroozi M, Hardy JF, Ozawa S. *Patient blood management interventions lead to important benefits for major surgery. Comment on Br J Anaesth 2020*. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):e4-e5.
- (91) Amin M, Fergusson D, Wilson K, Tinmouth A, Aziz A, Coyle D, et al. *The societal unit cost of allogenic red blood cells and red blood cell transfusion in Canada*. *Transfusion*. 2004;44(10):1479-86.
- (92) Leahy MF, Mukhtar SA. *From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice*. *Intern Med J*. 2012;42(3):332-8.
- (93) Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. *Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals*. *Transfusion*. 2010;50(4):753-65.
- (94) Mehra T, Seifert B, Bravo-Reiter S, Wanner G, Dutkowski P, Holubec T, et al. *Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs*. *Transfusion*. 2015;55(12):2807-15.
- (95) Freedman J, Luke K, Monga N, Lincoln S, Koen R, Escobar M, et al. *A provincial program of blood conservation: The Ontario Transfusion Coordinators (ONTraC)*. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(3):343-9.
- (96) Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF, et al. *Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database*. *Am J Med Qual*. 2010;25(4):289-96.
- (97) Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, Burrows SA, Hofmann A, Ienco R, et al. *Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion*. *Transfusion*. 2015;55(5):1082-9.
- (98) Trentino KM, Mace H, Symons K, Sanfilippo FM, Leahy MF, Farmer SL, et al. *Associations of a Preoperative Anemia and Suboptimal Iron Stores Screening and Management Clinic in Colorectal Surgery With Hospital Cost, Reimbursement, and Length of Stay: A Net Cost Analysis*. *Anesth Analg*. 2021;132(2):344-52.
- (99) Trentino KM, Mace HS, Symons K, Sanfilippo FM, Leahy MF, Farmer SL, et al. *Screening and treating pre-operative anaemia and suboptimal iron stores in elective colorectal surgery: a cost effectiveness analysis*. *Anaesthesia*. 2021;76(3):357-65.
- (100) Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR. *Estimating the cost of blood: past, present, and future directions*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(2):271-89.
- (101) Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, Cheng N, Khari P, Maggio P. *Improved blood utilization using real-time clinical decision support*. *Transfusion*. 2014;54(5):1358-65.
- (102) Goodnough LT, Hollenhorst MA. *Clinical decision support and improved blood use in patient blood management*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):577-82.
- (103) Trentino K, Farmer S, Gross I, Shander A, Isbister J. *Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes?* *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):96.
- (104) Benson K, Hartz AJ. *A comparison of observational studies and randomized, controlled trials*. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878-86.
- (105) Concato J, Shah N, Horwitz RI. *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-92.
- (106) Faraoni D, Schaefer ST. *Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together?* *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):102.

