



Prédonation autologue et place de l'érythropoïétine en phase périopératoire

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 2662-7

B. Michaeli
P. Ravussin
P.-G. Chassot

Dr Burkhard Michaeli et
Pr Patrick Ravussin
Département d'anesthésiologie
et de réanimation
CHCVs, 1950 Sion
Burkhard.Michaeli@web.de
patrick.ravussin@rsv-gnv.ch

Dr Pierre-Guy Chassot
Service d'anesthésiologie
CHUV, 1011 Lausanne
pchassot@chuv.ch

Autologous blood predonation and perioperative use of erythropoietin

The general concept of blood saving covers a number of technical and pharmacological actions which all aim to maintain the erythrocyte mass of the patient, and of which blood transfusion is only one. Severe anaemia (Hb < 60-80 g/l) increases postoperative mortality and morbidity. However, its correction by blood transfusion tends to worsen the prognosis. It is therefore imperative to conserve the patient's blood by any means possible. Detecting anaemia is of primary importance. Whenever possible, its cause should be identified and treated. Depending on the detected anaemia, as well as the blood loss expected during surgery, the patient should receive EPO (anaemia with foreseeable moderate blood loss), or autologue predonation associated with EPO (anaemia with foreseeable large blood loss).

Le concept général d'épargne sanguine comprend de nombreuses mesures techniques et pharmacologiques visant à maintenir la masse érythrocytaire et plasmatique du patient, dont la transfusion n'est qu'un élément particulier. L'anémie sévère (Hb < 60-80 g/l) aggrave la mortalité et la morbidité postopératoires, mais sa correction par la transfusion tend à péjorer le pronostic. Il est donc impératif de conserver le sang autologue du patient par tous les moyens possibles. La détection d'une anémie est primordiale et sa cause doit être si possible traitée. En fonction de l'anémie et des pertes sanguines attendues, les patients bénéficient d'un traitement à l'érythropoïétine (EPO) seule (anémie avec pertes prévisibles modérées) ou d'une prédonation autologue associée à un traitement à l'EPO (anémie avec pertes prévisibles importantes).

INTRODUCTION : STRATÉGIES D'ÉPARGNE SANGUINE

Toute transfusion s'inscrit au sein d'une stratégie globale d'épargne sanguine qui comprend de nombreux éléments. Ceux-ci visent à corriger l'anémie préopératoire (érythropoïétine, EPO), à prélever du sang durant les quatre semaines préopératoires (prédonation autologue), à diminuer les pertes sanguines peropératoires (hémodilution aiguë, récupération sanguine, hémostase), à améliorer le transport d'O₂ (ventilation à FiO₂ de 1,0, transfusion d'érythrocytes, catécholamines), à diminuer la consommation d'O₂ (curarisation, anesthésie profonde), à utiliser des facteurs de coagulation ou des antifibrinolytiques, et enfin à tolérer des valeurs d'hémoglobine basses. Le présent article porte sur la phase préopératoire.

L'anémie est fréquente chez les malades chirurgicaux, particulièrement chez les femmes (16 à 45 ans) et les personnes âgées (plus de 70 ans).

Le premier aspect, sur lequel on peut agir, est de corriger les éventuelles perturbations de la coagulation : hypoprothrombinémie (cirrhose hépatique), coagulopathie congénitale, anticoagulation en cours, consommation d'antiplaquetaires.

Le deuxième aspect est la reconstitution d'une masse érythrocytaire satisfaisante par l'administration d'érythropoïétine (EPO).

Le troisième aspect est la mise en place d'une prédonation de sang autologue.

Jusque dans les années quatre-vingts dix, on avait coutume de transfuser les patients pour maintenir leur taux d'hémoglobine (Hb) au-dessus de 100 g/l et leur hématoците (Ht) au-dessus de 30%. L'attitude vis-à-vis des transfusions a considérablement évolué ces quinze dernières années suite à plusieurs phénomènes :

- la volonté sécuritaire de réduire tout risque lié aux pratiques médicales, basée en l'occurrence sur la crainte de transmettre le virus VIH aux receveurs ;
- l'observation de populations de patients tolérant des anémies profondes (Hb 50-60 g/l) sans effets délétères, tels les dialysés ou les Témoins de Jéhovah ;
- l'expérience du déchocage extrahospitalier, prouvant que, en phase aiguë, le



maintien de la volémie est plus important que la correction de l'anémie ;

- l'évolution démographique avec le vieillissement de la population d'un côté et la diminution du nombre de donneurs sanguins potentiels de l'autre entraînant un déséquilibre entre l'offre et la demande. Ceci est encore aggravé par le risque récent de transmission de maladies géographiquement localisées, en Grande-Bretagne, par exemple ;
- les coûts de production du sang en augmentation constante, notamment à cause des investissements dans le dépistage des maladies infectieuses.

Simultanément, plusieurs facteurs ont contribué à augmenter les besoins en transfusion sanguine :

- les interventions chirurgicales de plus en plus complexes et hémorragiques ; les deux tiers des transfusions ont lieu pendant la période opératoire ou postopératoire immédiate ;
- les polytraumatisés arrivant vivants au déchoquage grâce à la médicalisation préhospitalière ;
- le nombre accru de réopérations avec saignements diffus et profus sur adhérences ;
- les patients âgés, débilisés, ou en défaillance multi-organique ;
- les interventions d'urgence sur des malades au bénéfice d'une thrombolyse ou d'une anticoagulation pour cardiopathie rythmique ou pose de stent.

ANÉMIE CHEZ LE PATIENT CHIRURGICAL : PRÉVALENCE ET DEVENIR

L'OMS parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 130 g/l chez l'homme et inférieur à 120 g/l chez la femme ; l'anémie est dite sévère lorsque l'hémoglobine est inférieure à 100 g/l. Or, dans la littérature, certains investigateurs se basent sur l'hématocrite (avec des limites à 39%, 36% ou même 30%), d'autres sur l'hémoglobine (avec des limites variant de 100 à 140 g/l) ; dans certaines études, on se base seulement sur la codification des dossiers médicaux. Dans une revue récente, Shander et coll. ont souligné ces discrepances.¹ La prévalence de l'anémie préopératoire varie entre 30 et 40%.

Il n'y a pas de preuve claire que l'anémie préopératoire soit liée à une augmentation de la mortalité périopératoire. Une très large étude observationnelle prospective chez des vétérans aux Etats-Unis (plus de 6000 patients)² détermine dans l'anémie périopératoire un facteur de risque indépendant pour l'augmentation de la mortalité, des infections et des coûts. Mais d'autres études ne trouvent pas de différence de mortalité chez les patients anémiques.

TRANSFUSION SANGUINE CHEZ LE PATIENT ANÉMIQUE

On a progressivement considéré la transfusion érythrocytaire comme un aspect parmi d'autres qui entrent dans le cadre d'une liste de mesures contribuant toutes à l'épargne sanguine. La diminution du nombre de transfusions s'inscrit dans une stratégie globale qui comprend des mesures pré et postopératoires. Même si l'opinion a évolué vers un seuil de transfusion nettement inférieur à ce qu'il était il y

à vingt ans, la définition de ce seuil reste difficile à formuler. Ces dernières années, plusieurs études prospectives ont commencé à fournir des preuves mais il n'existe à notre connaissance aucune étude randomisée chez le patient chirurgical qui détermine un seuil de transfusion optimal.

D'autre part, il y a aussi des idées qui se sont avérées infondées : l'anémie n'augmente pas les défauts de cicatrisation, qui ne surviennent que pour des Ht < 15%, ni les infections postopératoires, qui sont davantage liées aux transfusions elles-mêmes qu'à la baisse de l'hémoglobine ; la transfusion n'améliore pas systématiquement le pronostic des malades.

Cet article se focalise sur les mesures préopératoires, la prédonation autologue, le traitement par EPO – en combinaison ou non.

PRÉDONATION

La prédonation est indiquée si l'hémoglobine est supérieure à 120 g/l et si le malade ne présente pas de coronaropathie, ni d'insuffisance ventriculaire, ni de pathologie respiratoire ; elle est programmée sur 3-4 semaines préopératoires, avec une supplémentation en fer et en acide folique. Elle demande une infrastructure coûteuse, équivalente à celle d'un centre de transfusion, et une date opératoire fixe ; elle présente un risque d'erreurs de flacon et de contamination bactérienne comme la transfusion allogène. De plus, tout ou une partie du sang prélevé n'est jamais retransfusé au patient dans plus d'un tiers des cas. Ce sont les raisons pour lesquelles la prédonation est actuellement tombée en disgrâce dans de nombreux centres hospitaliers parce que son rapport coût/bénéfice est faible.³

ÉRYTHROPOÏÉTINE : UN PEU D'HISTOIRE

Au milieu du XIX^e siècle, les scientifiques ont observé l'effet de l'hypoxie sur l'anémie. Jourdanet a décrit le lien existant entre la baisse de la pression partielle en oxygène et l'hématocrite.⁴ Des travaux de Carnot et Deflandre, au début du XX^e siècle,⁵ ont montré la faculté du sérum de lapins hypoxiques à provoquer une réticulocytose chez des lapins non hypoxiques. Ils ont alors suggéré que la production des érythrocytes serait réglée par un facteur huméral nommé «Hémopoétine». Ce n'est qu'en 1948 que ce facteur a été nommé «érythropoïétine» (EPO)⁶ et on a dû attendre les années quatre-vingt afin de pouvoir isoler l'ADN de l'urine chez l'homme et de cloner l'érythropoïétine recombinante dans des cultures d'*Escherichia Coli*,⁷ puis dans des cellules ovariennes de hamster.⁸ Ce fut le début de la production industrielle d'EPO recombinante destinée au traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique (Epoétine alfa, Eprex[®] et Epoétine bêta, Recormon[®]). Les recherches se sont poursuivies avec la découverte que des changements minimes dans la séquence des acides nucléiques peuvent provoquer un allongement de trois fois de la demi-vie amenant au Novel Erythropoiesis Stimulating Factor, NESP ou darbépoétine alfa,⁹ commercialisé sous le nom d'Aranesp[®]. D'autres agents sont en cours de développement tel le Continuous Erythropoietin Receptor Acti-



vator, CERA.¹⁰ Par augmentation du poids moléculaire, la demi-vie devient encore cinq fois plus longue comparée à la darbépôétine alfa.

ÉRYTHROPOÏÉTINE

Le gène de l'EPO est localisé sur le chromosome 7 en région 7q11-22.¹¹ Il s'agit d'une glycoprotéine de 30 400 daltons avec 165 acides nucléiques. L'EPO est produite par les cellules péri-tubulaires (interstitielles et/ou endothéliales) des reins et dans les cellules hépatiques surtout chez le fœtus. La production d'EPO est liée à un stimulus hypoxique qui provoque l'expression du facteur HIF-1 alfa après 30 minutes d'hypoxie ; une réticulocytose apparaît après 24 heures. Le mécanisme qui fait détecter une hypoxie et qui stimule la production d'EPO n'est pas complètement éclairci. Il y a plusieurs modèles résumés dans l'étude de Fisher.¹² Dans les hypothèses, on évoque le rôle d'une protéine qui modifie sa structure en fonction de la pression partielle en oxygène et qui stimule la transcription de EPO-mRNA. Le rôle des différents métabolites intermédiaires de l'oxygène (H₂O₂, radicaux libres) peut aussi jouer un rôle comme facteur régulateur. D'autres chercheurs favorisent une corrélation entre la PaO₂ et le taux d'hydroxylation de la proline de la mRNA qui serait responsable de la transcription et la production d'EPO. Le fait que la théophylline (un antagoniste de l'adénosine) inhibe la production d'EPO implique que l'adénosine et la AMPc ont un rôle important dans le processus de la transduction du signal hypoxique.¹³

L'érythropoïétine agit via un récepteur spécifique¹⁴ à la surface des cellules érythro-prolifératives de la moelle osseuse. Le maximum de récepteurs se trouve sur les cellules de la lignée érythroïde CFU-E (colony forming unit – erythroid) et les pronormoblastes ; avec la maturation, le nombre de récepteurs diminue. Les réticulocytes et les globules rouges ne contiennent pas de récepteurs. L'EPO provoque la dimérisation des JAK-2 kinases de deux récepteurs d'EPO géographiquement proches et induit la phosphorylation de thyrosine.¹⁵ Là aussi, les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés, la phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase) jouant également un rôle dans la transduction du signal.

La fonction principale de l'EPO est de retarder l'apoptose et de stimuler la prolifération de la lignée des cellules érythro-prolifératives dans la moelle osseuse. En même temps, l'EPO agit comme cofacteur des cytokines dans la différenciation des cellules érythro-prolifératives (stem cell factor, SCF, colony-stimulating factor, CSF, interleukin 3, IL-3, insulin growth factor 1, IGF-1)

INDICATIONS À L'EMPLOI DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

Outre les indications dans les anémies chroniques rénales et néoplasiques, l'EPO est indiquée pour éviter des transfusions allogéniques chez des patients avec anémie modérée.^{16,17} Les recommandations pratiques 2006 pour la transfusion sanguine périopératoire publiées par l'*American Society of Anesthesiologists*,¹⁸ incitent à bien choisir les pa-

tients susceptibles d'un traitement à l'EPO. Des patients avec une anémie modérée (Hb 100 – 130 g/l) prévus pour une chirurgie modérément hémorragique (1000 à 2000 ml) profitent d'un traitement à l'EPO seule. Pour des chirurgies avec des pertes sanguines prévisibles de 3000 ml et plus, la combinaison EPO et prédonation autologue peut être recommandée.

CONTRE-INDICATIONS/EFFETS SECONDAIRES

L'augmentation de l'hématocrite est un facteur de risque pour des événements thromboemboliques. L'utilisation d'EPO est contre-indiquée chez des patients non anémiques ou chez des patients anémiques avec une maladie coronarienne préexistante ou une anamnèse récente de maladies thromboemboliques (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, insuffisance artérielle, sténose carotidienne).

Quelques effets secondaires surviennent fréquemment : hypertension artérielle, symptômes de type grippal, douleurs osseuses, frissons après l'injection, éruptions cutanées non spécifiques, thrombocytose.

L'érythroblastopénie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) est une complication rare qui a été découverte chez des patients dialysés chroniques avec une prédominance chez l'homme.

UTILISATION CLINIQUE DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

L'utilisation d'EPO dans la préparation opératoire a été étudiée dans différentes spécialités. En chirurgie orthopédique et cardiaque, des pertes sanguines de l'ordre de 700 – 3000 ml sont fréquentes et c'est dans ces domaines que des programmes de prédonation autologue se sont développés. Depuis l'étude Princeps de Goodnough et coll.¹⁹ en 1989, un certain nombre d'études randomisées ont été publiées. Ainsi, il est largement accepté que l'utilisation d'EPO augmente la masse érythrocytaire, ce qui permet la prédonation d'un nombre plus élevé d'unités sanguines autologues. Laupacis et coll.²⁰ ont conduit une revue systématique des études publiées en chirurgie orthopédique et cardiaque. Souvent l'utilisation d'EPO est associée à des programmes de prédonation autologue. Le plan des études varie beaucoup, notamment en ce qui concerne la dose, la fréquence et la forme d'application (s.c. ou i.v.) d'EPO. La préparation opératoire à l'EPO seule a pu diminuer spectaculairement le besoin de transfusion allogénique.²¹ Parmi les patients qui ont nécessité une transfusion (autologue ou allogénique), il n'y a pas de différence significative du nombre d'unités transfusées. Ceci s'explique par la diminution de la masse érythrocytaire avec chaque prélèvement préopératoire et des besoins de transfusion similaires dans les groupes traités ou non avec l'EPO.

Une étude multicentrique dans plusieurs pays européens (European EPO Surgery Trial, EEST)²² a examiné l'effet de l'EPO sur les besoins transfusionnels et la convalescence en chirurgie orthopédique majeure. Comme résultat principal, les investigateurs ont pu montrer que les patients traités par EPO conservent un taux d'hémoglobine plus élevé durant la totalité du séjour hospitalier et que les besoins transfusionnels sont diminués. Dans cette étu-



de le traitement par EPO ne modifie pas le temps de récupération postopératoire ou le nombre d'infections. La transfusion est le seul facteur responsable d'une prolongation du séjour hospitalier et d'une augmentation des infections postopératoires. Comme le traitement à l'EPO diminue les besoins transfusionnels, les auteurs concluent à un bénéfice du traitement par EPO.

Il n'y a que peu d'études qui recherchent explicitement les effets secondaires délétères de l'augmentation de l'hématocrite (thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde). Une étude canadienne en chirurgie orthopédique de 1993 met en évidence un risque augmenté de thromboses veineuses profondes après traitement d'EPO²³ ce qui est contredit par une étude en 1996, qui trouve plus de thromboses dans le groupe placebo.²⁴ La majorité des études ne mentionne pas d'effets secondaires liés au traitement d'EPO.

QUELLE EST LA BONNE DOSE EN PRÉ-OPÉRATOIRE ?

Une multitude de schémas de traitement se retrouve dans la littérature. Entre les extrêmes d'une administration quotidienne à haute dose (600 UI/kg) pendant quinze jours et seulement deux doses de 50 UI/kg dans les quatre semaines qui précèdent la chirurgie, on trouve presque tous les dosages. Raisonnablement, la dose se situe à 100 UI/kg avec une administration hebdomadaire pendant quatre semaines, de préférence en sous-cutanée.^{25,26} Il est primordial d'associer une substitution de fer à l'administration d'EPO²⁷ (100-200 mg/j); par contre, une substitution de fer sans administration d'EPO n'est pas efficace.

APPROCHE ÉCONOMIQUE DE L'UTILISATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

L'argument des coûts trop élevés de l'EPO est souvent avancé contre son utilisation. En appliquant par exemple un schéma de traitement de 100 UI/kg d'EPO avec des injections hebdomadaires pendant les quatre semaines avant la chirurgie, les coûts s'élèvent à environ CHF 1000.- (patient de 80 kg). Comparé aux coûts moyens d'un culot érythrocytaire en Suisse qui s'élèvent à près de CHF 230.-, l'utilisation d'EPO serait économique pour des besoins transfusionnels au-delà de quatre culots érythrocytaires. Or, cette approche est trop simpliste. Dans l'évaluation de l'impact économique, il faut considérer l'impact de la transfusion avec ses risques potentiels, l'augmentation de l'utilisation des ressources et les coûts engendrés par les complications.

Coyle et coll. ont publié deux analyses économiques de l'utilisation d'EPO en chirurgie orthopédique²⁸ et en chirurgie cardiaque.²⁹ En sélectionnant des études randomisées publiées avec des patients modérément anémiques (Hb 100 à 130 g/l) et un régime de traitement d'EPO à doses de 300 UI/kg deux fois par semaine pendant les trois semaines avant la chirurgie, ils ont comparé l'impact de l'EPO seule versus EPO et prédonation autologue. L'analyse a intégré le risque des transfusions allogéniques, le coût des produits transfusés, le risque de développer une maladie transfusionnelle et les coûts ainsi engendrés, l'influence de ces maladies sur la morbidité et la mortalité et finalement l'effet de l'EPO sur la probabilité transfusionnelle allogénique. Le gain en espérance de vie est minime (de l'ordre de 10⁻⁴ à 10⁻⁶ années de vie) et les coûts pour obtenir ce gain semblent disproportionnés. Cette approche mathématique sur la base d'un arbre décisionnel qui intègre les différents risques liés autant à l'anémie qu'à la transfusion conclut à un bénéfice d'un traitement à l'EPO (avec ou sans prédonation autologue) uniquement en considérant le risque infectieux. Des études randomisées prospectives font encore défaut.

CONCLUSIONS

En chirurgie, la détection d'une anémie est primordiale. Afin d'avoir assez de marge pour réagir, la visite préanesthésique devrait avoir lieu quatre semaines avant la date opératoire, afin de rechercher les causes de l'anémie et les traiter.³⁰

En fonction de l'anémie et des pertes sanguines attendues, les patients bénéficient d'un traitement à l'EPO seule (anémie avec pertes prévisibles modérées) ou une prédonation autologue associée à un traitement d'EPO (anémie avec pertes prévisibles importantes). ■

Implications pratiques

- Dans l'optique d'une préparation pour une chirurgie hémorragique, l'EPO augmente la quantité globale d'hémoglobine du patient
- Dans la stratégie globale d'épargne sanguine, la prédonation accompagne volontiers la prescription d'EPO pour une chirurgie lourde
- L'hypoxie stimule la sécrétion d'EPO qui elle-même stimule la lignée rouge médullaire et ainsi augmente le nombre de globules rouges, l'hémoglobine et l'hématocrite. Il est bon de prescrire du fer en même temps que de l'EPO

Bibliographie

- 1 Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl. 7A):58S-69.
- 2 Dunne JR, Malone D, Tracy JK, et al. Perioperative anemia: An independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002;102:237-44.
- 3 Etchason J, Petz L, Keeler E, et al. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995;332:719-24.
- 4 Jourdanet, D. De l'anémie des altitudes et de l'anémie en général dans ses rapports avec la pression de l'atmosphère. Paris: Ballière, 1863.
- 5 Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 1906;143:384-6.
- 6 Bonsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 1948;16:150-70.
- 7 Lee-Huang S. Cloning and expression of human erythropoietin cDNA in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2708-12.
- 8 Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7580-4.



- 9** Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl. 3):3-13.
- 10** Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436-40.
- 11** Watkins PC, Eddy R, Hoffman N, et al. Regional assignment of the erythropoietin gene to human chromosome region 7pter-q22. *Cytogenet Cell Genet* 1986;42:214-8.
- 12** * Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:1-14.
- 13** Ueno M, Brookins J, Beckman B, et al. A1 and A2 adenosine receptor regulation of erythropoietin production. *Life Sci* 1988;43:229-37.
- 14** Wickrema A, Krantz SB, Winkelmann JC, et al. Differentiation and erythropoietin receptor gene expression in human erythroid progenitor cells. *Blood* 1992;80:1940-9.
- 15** Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 2):22-8.
- 16** ** Ng T, Marx G, Littlewood T, et al. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003;79:367-76.
- 17** Eprex. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments. Janssen-Cilag, 2001.
- 18** ** Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
- 19** Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:1163-8.
- 20** * Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: A systematic review of randomized trials. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998;8:309-17.
- 21** ** Couvret C, Laffon M, Baud A, et al. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2004;99:262-71.
- 22** Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: The European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:249-57.
- 23** Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. *Lancet* 1993;341:1227-32.
- 24** Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:62-72.
- 25** Lee JH, Lee SH, Oh JH. Minimal effective dosage of recombinant human erythropoietin in spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2003;412:71-6.
- 26** ** Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther* 2002;9:371-6.
- 27** Goodnough LT. The role of iron in erythropoiesis in the absence and presence of erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl. 5):14-8.
- 28** Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, et al. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* 1999;9:21-30.
- 29** Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, et al. Cost effectiveness of epoetin-alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. *Pharmacoeconomics* 2000;18:161-71.
- 30** Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005;101:1858-61.

* à lire

** à lire absolument