

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Carence martiale et anémie en contexte péri-opératoire de chirurgie
carcinologique majeure (digestive, gynécologique et ORL) : prévalence et
impact sur la transfusion et les complications post-opératoires à 30 jours.**

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Février 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche
par **Sophia VOEDTS**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSSEN

Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA : *American Society of Anesthesiologists*

ASE : Agents stimulant l'érythropoïèse

CGR : Concentrés de globules rouges

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CM : Carence martiale

CMA : Carence martiale absolue

CMF : Carence martiale fonctionnelle

CRP : *C-Reactive Protein*

CST : Coefficient de saturation de la transferrine

EPO : Érythropoïétine

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

Ft : Ferritinémie

g/dL : Gramme par décilitre

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobininémie

IV : Intraveineux

mg/j : Milligramme par jour

mg/L : Milligramme par litre

NATA : *Network for Advancement of Transfusion Alternatives*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

ng/mL : Nanogramme par millilitre

O₂ : Dioxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PBM : *Patient Blood Management*

Q1 : 1^{er} quartile

Q3 : 3^{ème} quartile

RsTf : Récepteurs solubles de la transferrine

TRALI : *Transfusion-Related Acute Lung Injury*

RÉSUMÉ

Introduction

L'anémie est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité. En cas de chirurgie carcinologique d'exérèse majeure, la carence martiale (CM) est la principale cause d'anémie pré-opératoire. La prévalence de la CM est élevée chez les patients atteints de cancer. Nous avons évalué l'impact de la CM sur la transfusion et les complications post-opératoires.

Matériel et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, réalisée au CHU de Lille, analysant 571 patients bénéficiant d'une chirurgie de résection carcinologique majeure. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de la CM absolue (CMA : Ferritinémie (Ft) < 30 ng/mL ou Ft 30-100 ng/mL et Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) < 20 % et/ou *C-Reactive Protein* (CRP) > 5 mg/L) et de la CM fonctionnelle (CMF : Ft 100-500 ng/mL et CST < 20 %) sur les taux de transfusion et de complications post-opératoires à 30 jours, chez les patients non anémiques. La CMA correspond à un stock corporel en fer effondré et la CMF à une séquestration du fer disponible pour l'érythropoïèse.

Résultats

405 patients (70,9 %) n'avaient pas d'anémie. Parmi eux, 145 (35,8 %) présentaient une CM : il existait 86 CMA (21.2 %) et 59 CMF (14.6 %). En post-opératoire, le taux de transfusion était plus important chez les patients ayant une CMA ou une CMF, par rapport aux patients n'ayant pas de CM (respectivement 20 % et 11,9 %, $p=0,028$). On observait plus de complications chez les patients ayant une CMA ou une CMF, par rapport aux patients n'ayant pas de CM (respectivement 24,1 % et 15 %, $p=0,023$). Il existait également plus de complications respiratoires chez les patients recevant une transfusion ($p=0,0067$). En comparant les sous-groupe 2 à 2, il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant une CMA, une CMF et n'ayant pas de CM, du fait de trop faibles effectifs.

Conclusion

En l'absence d'anémie, une CM pré-opératoire augmente significativement le taux de transfusion post-opératoire et de complications respiratoires.

Mots clés : anémie, carence martiale, chirurgie carcinologique majeure, épargne transfusionnelle, morbidité péri-opératoire.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	3
RÉSUMÉ.....	5
TABLE DES MATIÈRES.....	7
INTRODUCTION.....	9
PHYSIOPATHOLOGIE.....	12
I Métabolisme du fer.....	12
II Hpcidine.....	15
III Interprétation du bilan martial.....	17
IV Anémie et recours à la transfusion.....	18
V Anémie, bilan martial et cancer en pratique.....	20
VI <i>Le Patient Blood Management</i> (PBM).....	22
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	25
I Type et lieu d'étude.....	25
II Patients inclus.....	25
III Recueil de données.....	28
IV Données recueillies.....	29
1 Cliniques lors de la consultation pré-anesthésique.....	29
2 Paracliniques : le bilan pré-opératoire.....	29
α Anémie.....	29
β Carence martiale.....	30
β. 1. Étude sur la population générale.....	30
β. 2. Étude sur la sous-population excluant la chirurgie ORL.....	31
3 Per-opératoires.....	32
4 30 jours post-opératoires.....	32
α Complications post-opératoires de manière quantitative.....	32
β Complications post-opératoires de manière qualitative.....	33
V Objectifs de l'étude.....	34
1 Objectif principal.....	34
2 Objectifs secondaires.....	34
VI Analyse statistique.....	35

RÉSULTATS.....	36
I Caractéristiques des patients.....	36
1 Description de la population.....	36
2 Pertes sanguines et taux de transfusion.....	37
II Analyse de la population globale.....	38
1 Anémie pré-opératoire.....	38
2 Carence martiale pré-opératoire.....	38
α Quelle que soit l'hémoglobinémie.....	38
β En l'absence d'anémie.....	39
3 Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires, chez les patients non anémiques.....	40
III Analyse des populations de chirurgie gynécologique, hépatique, uro-néphrologique et viscérale (exclusion de la population de chirurgie ORL).....	42
1 Description de la population après exclusion de la population ORL.....	43
2 Anémie pré-opératoire.....	44
3 Carence martiale pré-opératoire, chez les patients non anémiques et légèrement anémiques.....	44
4 Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires, chez les patients non anémiques et légèrement anémiques (ayant une hémoglobine supérieure ou égale à 10 g/dL).....	44
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	60
ANNEXES.....	62
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66

INTRODUCTION

La carence en fer, appelée carence martiale (CM), a une prévalence élevée chez les patients atteints de cancer gynécologique, viscéral et ORL. La carence martiale est la première cause d'anémie pré-opératoire chez les patients ayant une indication de chirurgie d'exérèse carcinologique^{1,2}.

L'anémie pré-opératoire est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité post-opératoire, et à une altération de la qualité de vie³. De plus, elle est associée à un risque accru de transfusion sanguine non dénuée d'effets indésirables à court et long terme⁴.

Face à cette morbidité induite par l'anémie, une stratégie d'épargne transfusionnelle péri-opératoire a vu le jour : le *Patient Blood Management* (PBM)^{5,6}. L'objectif du PBM est d'améliorer le devenir des patients en réduisant le recours à la transfusion homologue sanguine en contexte péri-opératoire, en dehors d'une nécessité absolue, afin d'en limiter les risques associés. Au-delà du coût, des difficultés d'approvisionnement et des complications infectieuses, immunologiques et biochimiques liées à la transfusion sanguine⁴, de nombreuses études suggèrent que cette dernière altérerait le devenir post-opératoire des patients à court et long terme⁷.

Le PBM implique l'établissement de stratégies multidisciplinaires, multimodales et personnalisées en amont de la chirurgie afin de diminuer le recours à la transfusion sanguine, avec pour but final d'améliorer le devenir des patients.

La stratégie du PBM est bien développée et son utilité reconnue dans certaines spécialités chirurgicales (chirurgie orthopédique⁸, chirurgie cardiaque⁹), en particulier pour des patients ayant une tolérance moindre à l'anémie (pathologies chroniques cardiaques, respiratoires)¹⁰. En revanche, la conduite à tenir pour optimiser l'épargne transfusionnelle en contexte péri-opératoire de chirurgie carcinologique est moins clairement définie, du fait de la complexité de la pathologie carcinologique inflammatoire sous-jacente.

Des recommandations de bonnes pratiques autour de la transfusion de globules rouges homologues et des traitements alternatifs ont été publiées en 2014 par l'HAS (Haute Autorité de Santé) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Concernant la supplémentation martiale en Anesthésie-Réanimation, il est recommandé d'utiliser du fer chez les patients en anesthésie uniquement en présence d'une carence martiale¹¹.

Les pratiques actuelles ne recommandent pas de réaliser un bilan martial de manière systématique en l'absence d'anémie, et n'offrent donc pas la possibilité d'une éventuelle supplémentation en fer.

Compte tenu de cet état des lieux, nous avons souhaité étudier une population de patients nécessitant le recours à une chirurgie carcinologique majeure. Nous avons évalué la prévalence de la carence martiale, n'ayant pas ou peu de retentissement anémique pré-opératoire. Nous avons également évalué le retentissement de la carence martiale sur le taux de transfusion post-opératoire, ainsi que sur la survenue de complications post-opératoires (chez les patients non anémiques, ou légèrement anémiques en pré-opératoire).

Des travaux antérieurs ont étudié l'anémie et la carence martiale en Anesthésie-Réanimation à l'Université de Lille. En 2014, le travail de David Boutboul a retrouvé une prévalence élevée de l'anémie avec carence martiale chez les patients avant chirurgie carcinologique intra-abdominale. Celle-ci était associée à un risque transfusionnel accru ainsi qu'à l'augmentation de la morbidité post-opératoire¹².

En 2017, Martin Dubernet a montré que la carence martiale s'accompagnait d'un risque transfusionnel accru chez les patients opérés d'une chirurgie carcinologique ORL, qu'ils soient anémiques ou non. Cette carence martiale était également associée à une altération de l'état général des patients¹³.

En 2018, My-Lien Nguyen Tan a décrit que la carence martiale semble être associée à une augmentation de la morbidité péri-opératoire, avec un potentiel impact négatif sur la réhabilitation post-opératoire¹⁴.

Leurs bases de données ont été utilisées dans notre étude, en complément d'un recueil rétrospectif que nous avons effectué dans la population de chirurgie carcinologique gynécologique du CHU de Lille.

PHYSIOPATHOLOGIE

I Métabolisme du fer

Le fer est un oligo-élément indispensable à l'érythropoïèse (constitution des globules rouges, également appelés érythrocytes). Le fer est un élément constitutif de l'hème, qui est associé à des molécules de globines afin de former l'hémoglobine dans la moelle osseuse. Cet oligo-élément a donc un rôle fondamental dans le transport de l'oxygène.

Environ 80 % du fer de l'organisme est contenu dans l'hémoglobine. La production de l'hémoglobine nécessite environ vingt fois plus de fer que la quantité apportée par l'alimentation. Pour cette raison, le fer est recyclé par les macrophages (via la dégradation des érythrocytes sénescents), puis est transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires.

L'absorption digestive du fer vise à compenser les pertes physiologiques (menstruations chez les femmes réglées, selles, desquamation) et les pertes excessives (saignements).

Cette absorption de fer se fait par un mécanisme actif au pôle apical des entérocytes duodénaux. Le fer est ensuite exporté vers le sang par l'intermédiaire de la ferroportine. Le fer libre peut être potentiellement toxique par sa capacité à réagir avec l'oxygène pour former des radicaux libres. Pour cette raison, il est en permanence lié à des protéines de stockage ou de transport.

Le fer sérique est dosable, mais la particularité de ce paramètre est sa variabilité importante intra-individuelle nyctémérale, rendant son interprétation potentiellement erronée.

Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par une protéine appelée transferrine (anciennement sidérophiline), qui le distribue aux cellules. La transferrine peut fixer un ou deux atomes de fer. Ce transporteur est synthétisé en fonction de l'état des réserves en fer. Le taux de transferrine augmente en situation de faibles réserves.

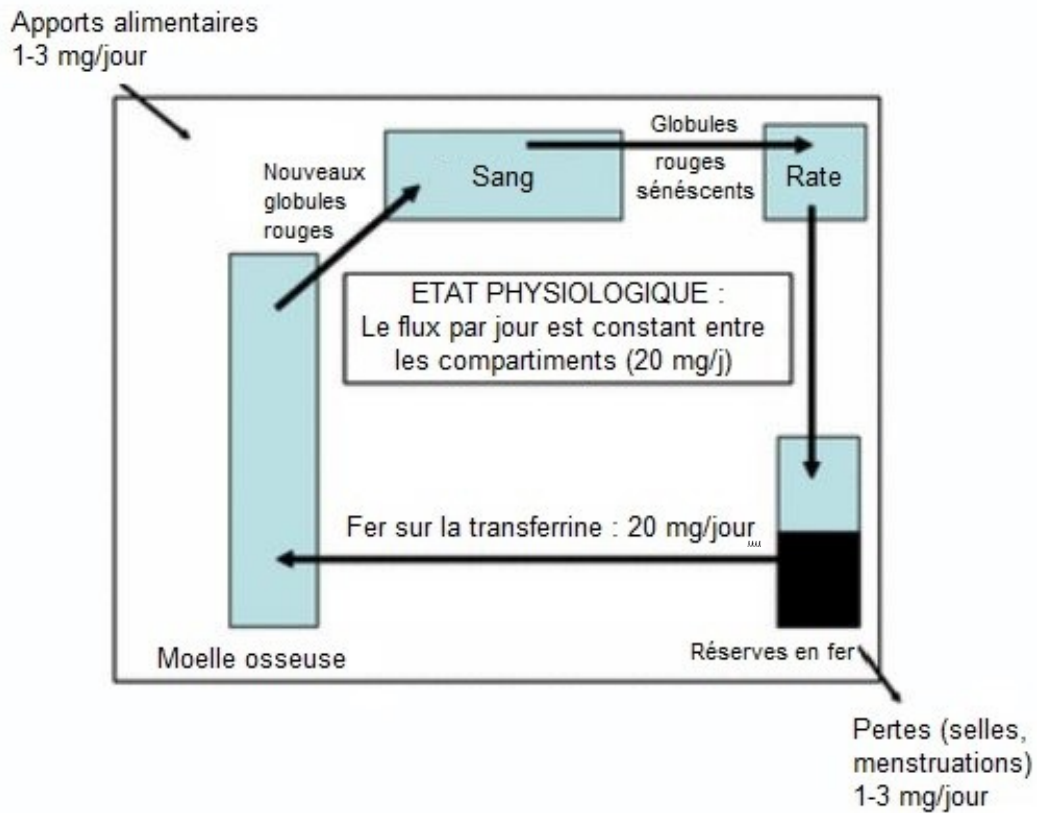
Les dosages du fer sérique et de la transferrine permettent de calculer le Coefficient de Saturation en fer de la Transferrine (CST). Ce paramètre correspond au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine. En situation d'homéostasie martiale, le CST se situe entre 20 et 45 %.

La transferrine distribue le fer aux cellules (principalement aux érythroblastes médullaires) par l'intermédiaire des récepteurs de la transferrine.

Au niveau cellulaire, le fer non utilisé est lié à une protéine de stockage, la ferritine (pouvant fixer jusqu'à 4500 atomes de fer). Ce stock varie en fonction des besoins de l'organisme (il est diminué en situation de grossesse ou de croissance). Les sites de stockage principaux en fer sont les hépatocytes et les macrophages où les érythrocytes vieillissent sont phagocytés. Le fer récupéré est fixé à la ferritine de ces tissus.

La ferritine sérique, encore appelée ferritinémie (Ft), est la forme circulante de la ferritine (à ne pas confondre avec le fer sérique, moins informatif). Elle varie parallèlement aux réserves tissulaires en fer en l'absence de pathologie intercurrente. C'est cette ferritine sérique, qui est dosable lors d'un bilan biologique sanguin¹⁵. La ferritine est également une protéine de la réaction inflammatoire, sa production augmente en situation d'activation macrophagique. Sa valeur peut donc être normale ou faussement augmentée en cas de syndrome inflammatoire associé, d'infection, de néoplasie ou d'insuffisance rénale chronique¹⁶.

Afin de pouvoir analyser le stock de fer disponible pour l'érythropoïèse, il est nécessaire de disposer du taux de ferritinémie et du CST. Une ferritinémie très basse est toujours le reflet d'un stock de fer effondré. En revanche, en cas de ferritinémie élevée, il est nécessaire de disposer du CST : un effondrement du CST reflèterait dans ce cas un effondrement du fer sérique disponible par rapport à la capacité totale de fixation en fer de la transferrine.

Figure 1 : Le métabolisme du fer¹⁷

II Hépcidine

La régulation du métabolisme du fer est réalisée par une hormone clé : l'hépcidine. Ce peptide est synthétisé par le foie. Il dégrade la ferroportine et bloque ainsi la sortie du fer des macrophages et de l'entérocyte, inhibant donc l'absorption du fer.

Une perturbation du métabolisme du fer peut induire une anémie au travers de deux mécanismes :

- par une carence en fer en cas d'augmentation des besoins, d'insuffisance d'apport alimentaire ou d'exagération des pertes sanguines (anémie dite ferriprive) ;
- par indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires (anémie dite inflammatoire).

Il existe aussi des situations où interviennent ces deux mécanismes (anémie dite mixte, associant anémie inflammatoire et ferriprive).

III Interprétation du bilan martial

Le tableau suivant décrit l'évolution des marqueurs du métabolisme du fer en fonction des différents types de carence martiale.

Tableau 1 : Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixte¹⁵

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	↓ ou →	↓ ou → ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	↑ ou →	↓ ou → ou ↑
RsTf	↑	→	↑
Ratio RsTf/log ferritine	↑>2	↓<1	↑>2
Marqueurs inflammatoires	→	↑	↑

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

RsTf : Récepteurs solubles de la transferrine

IV Anémie et recours à la transfusion

Selon l'OMS, l'anémie est définie par une hémoglobinémie (Hb) < 13 g/dL chez l'homme, et une hémoglobinémie (Hb) < 12 g/dL chez la femme (hors grossesse)¹⁸.

La notion de seuil transfusionnel représente la valeur inférieure de la concentration d'hémoglobine en-dessous de laquelle il est recommandé de ne pas descendre pour le maintien de l'homéostasie.

La définition d'une valeur seuil doit cependant prendre en compte d'autres facteurs que le taux d'hémoglobine :

- la tolérance clinique de l'anémie : il faut rechercher des signes de mauvaise tolérance cardiaque comme la tachycardie, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension artérielle, ou encore des signes d'insuffisance coronarienne ou d'insuffisance cardiaque. La présence d'une dyspnée ou d'une confusion mentale peut évoquer des signes de mauvaise tolérance respiratoire ou neurologique ;
- la cinétique des pertes sanguines ;
- le degré de correction de la volémie.¹¹

Le recours à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) repose sur la nécessité d'augmenter le transport artériel de l'oxygène (TaO_2) vers les tissus. Le transport artériel de l'oxygène est réglé par le débit cardiaque, la ventilation, la concentration d'hémoglobine dans le sang, la distribution périphérique d'oxygène. Il se calcule ainsi¹⁹ :

$$TaO_2 = Q \times CaO_2 \approx Q \times SaO_2 \times [Hb] \times 1,39$$

TaO₂ = Transport artériel de l'oxygène

Q = Débit cardiaque

CaO₂ = Contenu artériel en oxygène

Hb = Hémoglobinémie

*SaO₂ = Saturation artérielle de
l'hémoglobine en oxygène*

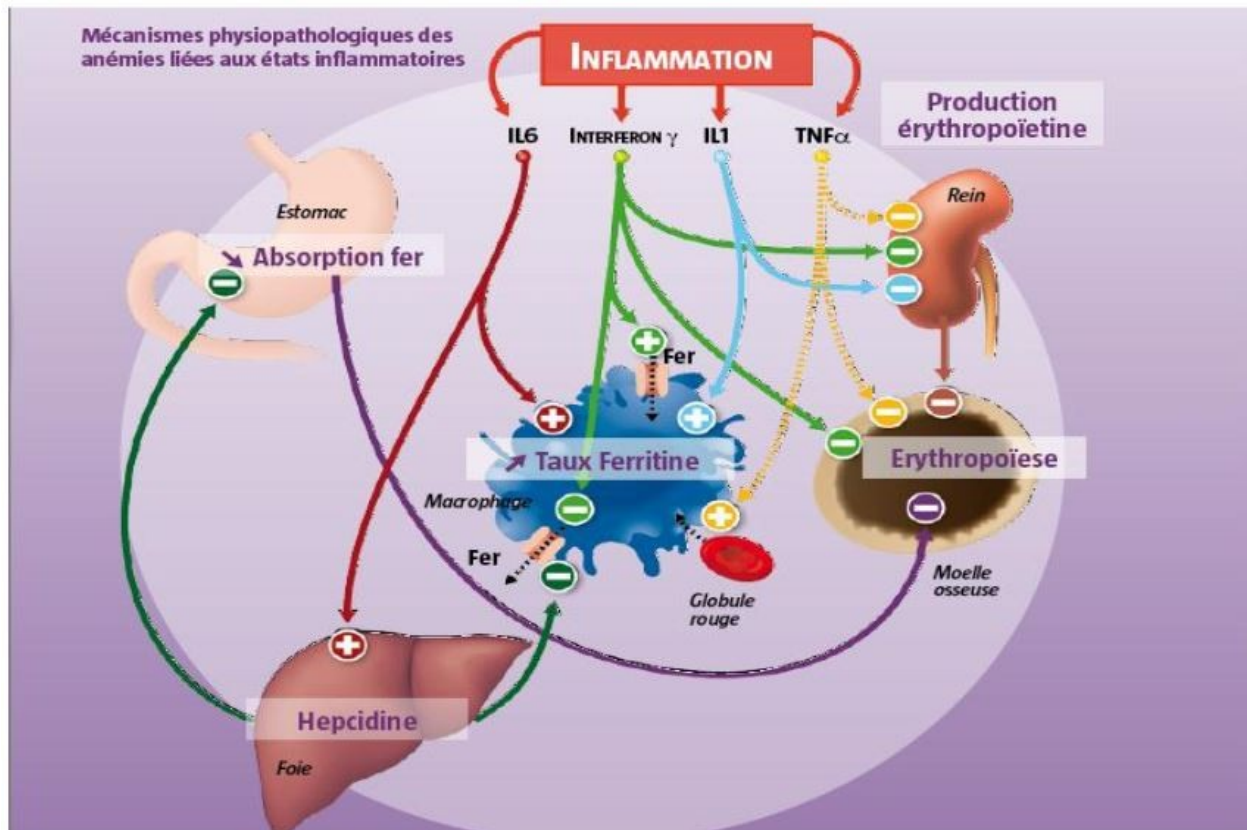
V Anémie, bilan martial et cancer en pratique

En contexte carcinologique, les causes d'anémie et de carences martiales sont multiples. Une carence martiale absolue peut s'installer par une majoration des pertes sanguines (en particulier digestives et gynécologiques), par l'insuffisance d'apports alimentaires liée à l'anorexie, ou encore en raison d'une malabsorption du fer.

En parallèle de ces phénomènes, un déficit martial fonctionnel peut également survenir, sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma, interleukine-1, TNF-alpha), par une diminution de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. En effet, l'inflammation chronique liée au cancer induit une production hépatique importante de l'hepcidine, ce qui provoque une séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial. L'hepcidine est également responsable d'une diminution de l'absorption intestinale du fer et d'un blocage du relargage du fer par les macrophages. Ainsi, le fer est moins disponible pour l'érythropoïèse alors que les réserves restent normales, voire augmentées. Le fer n'étant plus accessible, il en résulte une baisse du coefficient de saturation de la transferrine avec potentiellement une anémie normocytaire ou microcytaire arégénérative²⁰.

Par ailleurs, les cytokines pro-inflammatoires sont également responsables d'une diminution de production d'EPO par le rein et d'une diminution de la durée de vie des globules rouges.

Figure 2 : Impact de l'inflammation sur le métabolisme du fer²¹



VI ***Le Patient Blood Management (PBM)***

Le *Patient Blood Management* représente la gestion péri-opératoire personnalisée du capital sanguin d'un patient afin de limiter le recours à la transfusion de CGR et les comorbidités associées à celle-ci⁴ (concept d'épargne transfusionnelle). L'optimisation du capital sanguin de manière individualisée en amont de la chirurgie est donc une stratégie intéressante pour limiter le recours évitable à la transfusion sanguine.

Le PBM repose sur trois piliers principaux^{5,6} :

- l'optimisation de l'hématopoïèse : ceci implique la recherche d'une anémie pré-opératoire et son traitement ;
- la minimisation des pertes sanguines per-opératoires et la réduction de la coagulopathie ;
- l'optimisation de la tolérance à l'anémie : nécessitant l'évaluation de la réserve physiologique (en tenant compte des fonctions cardiaque et pulmonaire), en établissant un plan prévisionnel de prise en charge de l'anémie (en évaluant donc le seuil transfusionnel *a priori*).

Figure 3. Les trois piliers de la gestion de la masse sanguine du patient dans un contexte péri-opératoire⁵

Optimiser les propres réserves de sang du patient (volume sanguin et masse de globules rouges)	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance du patient à l'anémie
<p><i>Préopératoire</i></p> <p>Détecter les anémies, identifier leurs causes, corriger les anémies</p> <p>Envisager les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), si anémie nutritionnelle écartée/traitée</p> <p>Programmer la chirurgie réglée après prise en charge de l'anémie</p> <p>Note : l'anémie non prise en charge est une contre-indication à la chirurgie réglée</p>	<p>Identifier et gérer les risques de saignement</p> <p>Prendre en charge les patients sous anticoagulants et/ou antiplaquettaires</p> <p>Minimiser les prélèvements de sang à usage de laboratoire</p>	<p>Comparer les pertes sanguines attendues à la perte sanguine tolérable pour le patient</p> <p>Évaluer/optimiser la réserve physiologique (ex : fonctions cardiaque et pulmonaire)</p> <p>Établir un plan prévisionnel de prise en charge spécifique du patient avec les mesures appropriées d'épargne sanguine pour gérer l'anémie</p>
<p><i>Peropératoire</i></p> <p>Mesures d'épargne sanguine</p> <p>Médicaments minimisant les saignements</p>	<p>Hémostase et techniques chirurgicales médicamenteuses</p> <p>Récupération/réinfusion du sang épanché</p> <p>Stratégies anesthésiques d'épargne sanguine (ex : hémodilution normovolémique aiguë)</p> <p>Médicaments minimisant les saignements</p>	<p>Optimiser débit cardiaque, ventilation, oxygénation</p> <p>Mesures d'épargne sanguine</p> <p>Stratégies de transfusion restrictives</p>
<p><i>Postopératoire</i></p> <p>Traiter les anémies nutritionnelles (ex : carences en fer, folates)</p> <p>Envisager les ASE, si approprié</p> <p>Éviter les interactions médicamenteuses aggravant saignement et anémie</p>	<p>Suivre et prendre en charge saignements et traitements anticoagulants</p> <p>Maintenir une normothermie (hors indication d'hypothermie)</p> <p>Récupération/réinfusion du sang drainé</p> <p>Médicaments minimisant les saignements</p> <p>Minimiser les prélèvements de sang à usage de laboratoire</p>	<p>Maximiser l'apport d'oxygène</p> <p>Minimiser la consommation d'oxygène</p> <p>Mesures d'épargne sanguine</p> <p>Prévenir/traiter les infections</p> <p>Stratégies de transfusion restrictives</p>

Le détail de ces trois piliers du PBM décrit par Folléa contient des ressources thérapeutiques ne pouvant pas toujours être appliquées dans notre contexte de chirurgie d'exérèse carcinologique.

Par exemple, les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ne sont recommandés par l'ESMO qu'en cas d'anémie induite par la chimiothérapie².

De même, la réalisation de transfusion autologue par la récupération et la réinfusion du sang épanché est contre-indiquée en cas de pathologie néoplasique car cette technique pourrait conduire à la restitution intraveineuse de cellules malignes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I Type et lieu d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique, dans les services de chirurgie viscérale et oto-rhino-laryngologique (ORL) de l'hôpital Claude HURIEZ, et de chirurgie gynécologique de l'hôpital Jeanne de Flandre, du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

II Patients inclus

Les patients inclus bénéficiaient d'une chirurgie programmée carcinologique majeure, étant estimée à haut risque hémorragique.

Les périodes de recueil de données étaient les suivantes :

- dans le service chirurgie hépatique du 7 Mai 2012 au 15 Décembre 2016 ;
- dans le service de chirurgie viscérale et uro-néphrologique du 21 Février 2013 au 30 Avril 2014 ;
- dans le service de chirurgie ORL du 14 Octobre 2014 au 2 Novembre 2016 ;
- dans le service de chirurgie gynécologique du 17 Janvier 2018 au 4 Février 2019.

Les critères d'exclusion retenus étaient :

- Patient mineur ou incapable majeur ;
- Femme enceinte ;
- Patient dont l'étiologie maligne tumorale était écartée par l'analyse anatomopathologique ;
- Antécédent d'hémochromatose ;
- Une ou plusieurs données manquantes parmi ces paramètres : hémoglobine, Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), ferritinémie.

Figure 4 : Diagramme de flux de la population globale

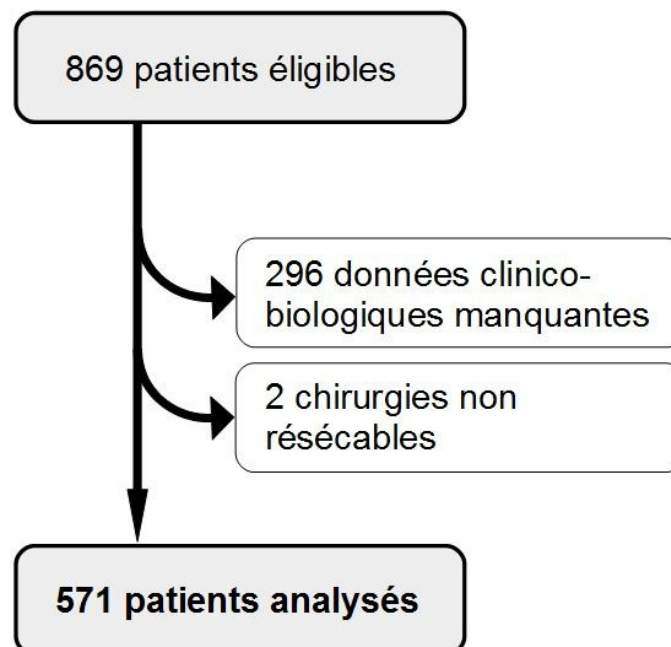
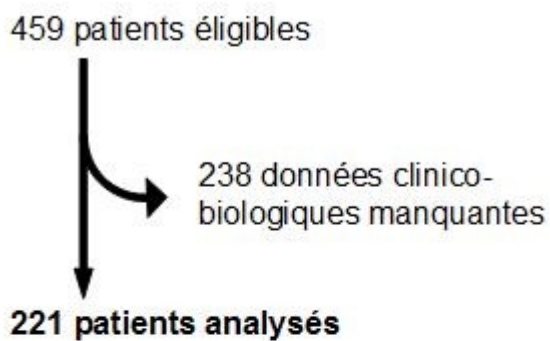
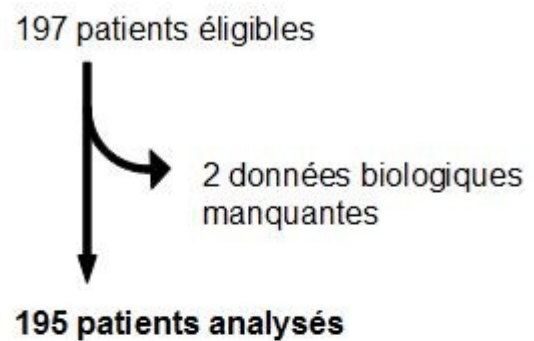


Figure 5 : Diagrammes de flux détaillant les sous-populations

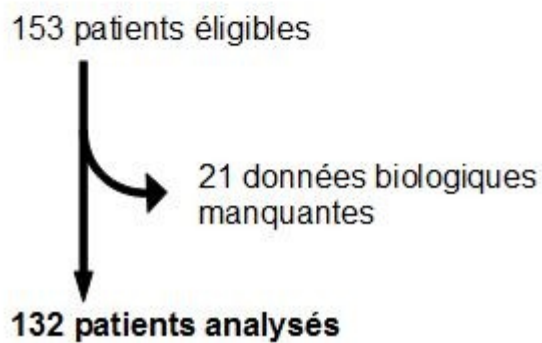
Chirurgie carcinologique hépatique



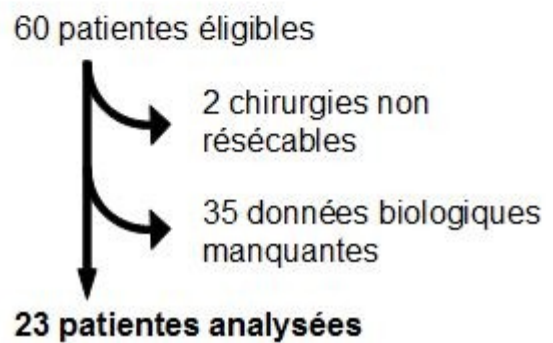
Chirurgie carcinologique viscérale et uro-néphrologique



Chirurgie carcinologique ORL



Chirurgie carcinologique gynécologique



III Recueil de données

Le recueil des données cliniques et paracliniques a été réalisé par les moyens suivants :

- La consultation du dossier médical pour la recherche des bilans biologiques réalisés en laboratoire de ville ;
- Le logiciel péri-opératoire d'anesthésie Diane® (groupement BOW Médical, Amiens, France), permettant le recueil de la consultation pré-anesthésique et de la surveillance per-opératoire ;
- Le logiciel Sillage® (groupement d'intérêt public SIB, Rennes, France), permettant la recherche des complications et de leur gravité dans les comptes rendus d'hospitalisation, ainsi que la recherche des lieux de séjour (hospitalisation conventionnelle, soins intensifs ou réanimation) ;
- Le logiciel Cirus®, permettant la consultation des bilans biologiques pré-opératoires réalisés au CHU de Lille.

IV Données recueillies

1 Cliniques lors de la consultation pré-anesthésique

Les données recueillies en consultation pré-anesthésique étaient l'âge, le sexe, le score ASA (*American Society of Anesthesiologists*, annexe 1) et l'existence, le cas échéant, d'un antécédent de chimiothérapie néo-adjuvante.

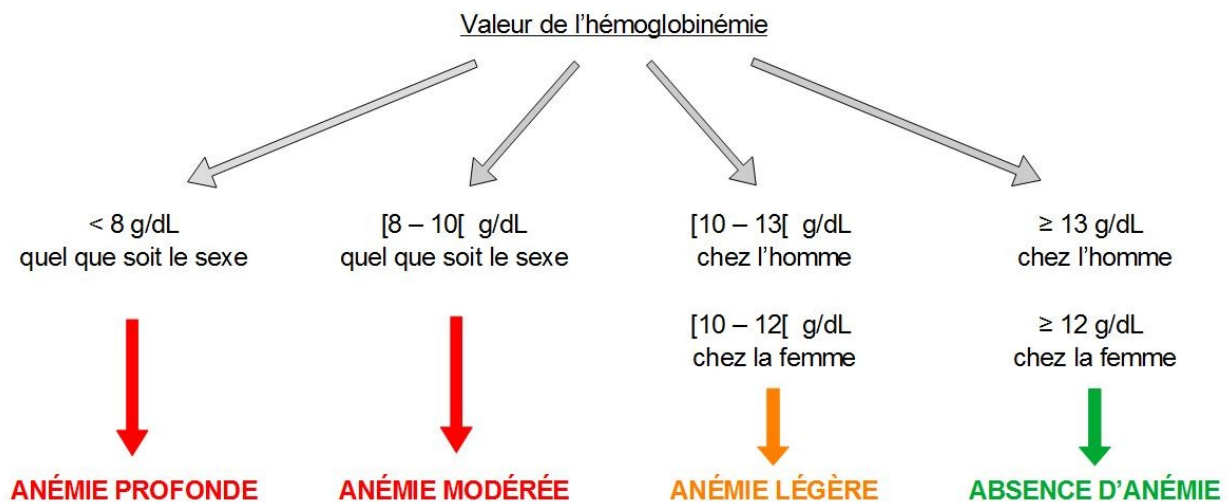
2 Paracliniques : le bilan pré-opératoire

α Anémie

L'anémie était définie par une hémoglobinémie (Hb) strictement inférieure à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme.¹⁸

On a distingué :

- Les anémies légères pour les Hb comprises entre 10 et 13 g/dL chez l'homme, et entre 10 et 12 g/dL chez la femme.
- Les anémies modérées et profondes quand l'Hb était inférieure à 10 g/dL, sans distinction selon le sexe.²²

Figure 6 : Définition de l'anémie

β Carence martiale

β. 1. Étude sur la population générale

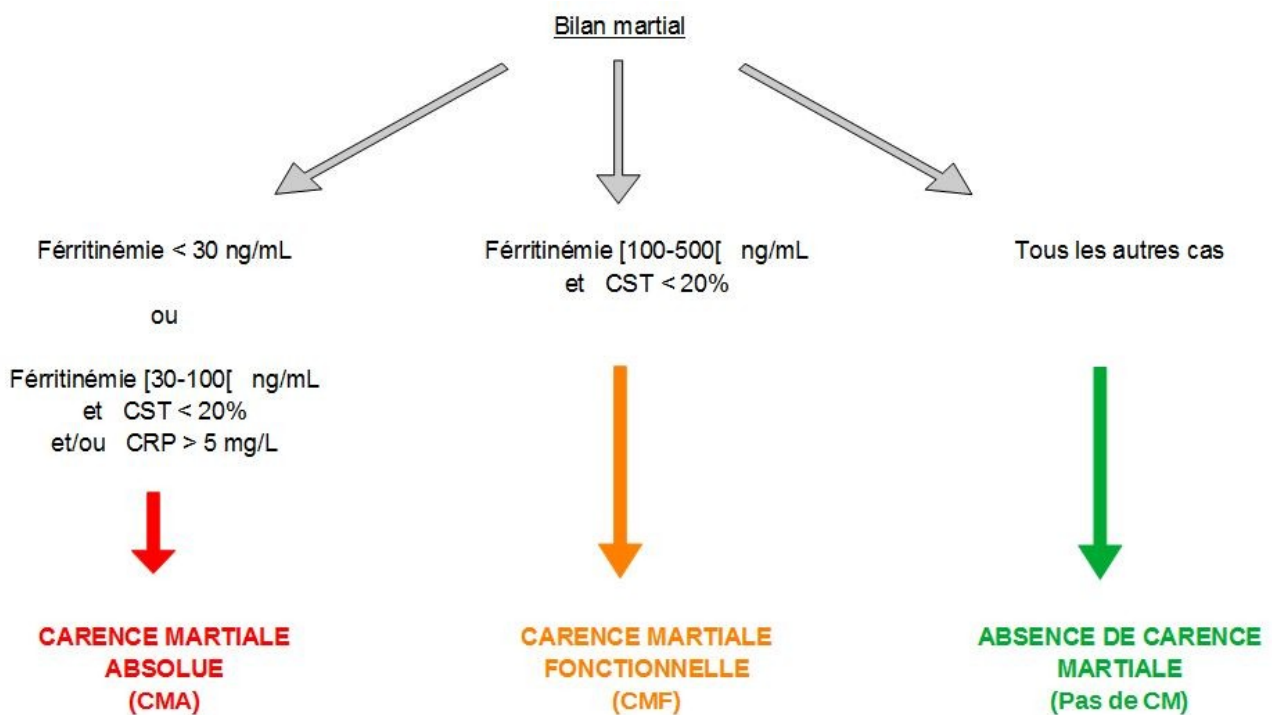
La carence martiale absolue (CMA) était définie par :

- une ferritinémie (Ft) inférieure à 30 ng/mL ;
- ou une ferritinémie comprise entre 30 et 100 ng/mL, et un Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) < 20%, et/ou une *C-Reactive Protein* (CRP) > 5 mg/L²³.

La carence martiale fonctionnelle (CMF) était définie par une ferritinémie comprise entre 100 et 500 ng/mL, et un CST < 20%²³.

En dehors de ces cas de figure, nous avons considéré que les patients n'avaient pas de carence martiale.

Figure 7: Interprétation du bilan martial



β. 2. Étude sur la sous-population excluant la chirurgie ORL

Nous avons choisi cette fois la définition de l'ESMO² (annexe 4) : les patients ayant une ferritinémie < 100 ng/mL et un CST < 20 % étaient considérés comme étant profondément carencés en fer (stocks corporels en fer effondrés). Cette définition ne prend pas en compte la CRP, comme dans l'étude de la population générale.

3 Per-opératoires

Les données recueillies en per-opératoire étaient la quantité de saignement estimée et la quantité de transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

4 30 jours post-opératoires

α Complications post-opératoires de manière quantitative

La survenue des complications post-opératoires suivantes étaient recherchées :

- La transfusion de CGR post-opératoire ;
- Les complications chirurgicales définies par : l'infection de cicatrice, la déhiscence de cicatrice, l'abcès intra-abdominal, la fistule anastomotique, l'hémorragie gastro-intestinale, le syndrome occlusif, la ré-intervention chirurgicale ;
- Les complications cardiologiques définies par : l'angor, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'arythmie ;
- Les complications respiratoires définies par : la pneumopathie infectieuse, l'insuffisance respiratoire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
- Les complications neurologiques définies par : la confusion, l'accident vasculaire cérébral, la crise convulsive ;
- Les complications digestives définies par : l'iléus post-opératoire, l'ulcère gastro-duodéal ;

- Les complications rénales définies par l'augmentation de la créatinine supérieure à 1,5 fois la valeur pré-opératoire, la nécessité de recourir à une épuration extra-rénale ;
- Les complications infectieuses définies par le sepsis, le sepsis sévère ou le choc septique ;
- Les complications thrombo-emboliques définies par l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde ;
- Le décès.

β Complications post-opératoires de manière qualitative

Les complications post-opératoires étaient classées selon le score de DINDO-CLAVIEN. Ce score, simple, standardisé et largement employé dans la littérature chirurgicale (toutes disciplines confondues), classe les complications post-opératoires selon leur gravité²⁴⁻²⁸ (annexe 2).

Cependant, dans la base de donnée utilisée en chirurgie ORL, la survenue de complications post-opératoires était consignée de manière quantitative et anonyme. Dans notre étude, l'application de ce score était donc impossible dans cette sous-population.

V Objectifs de l'étude

1 Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'impact de la carence martiale chez les patients non anémiques sur le taux de transfusion post-opératoire, et la survenue de complication post-opératoire à 30 jours (de manière quantitative).

2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- La recherche de la corrélation entre transfusion post-opératoire et complication respiratoire.
- La recherche de l'impact de la carence martiale sur la survenue de complications post-opératoires graves. Pour cette raison, les complications post-opératoires étaient différenciées de manière qualitative selon le score de DINDO-CLAVIEN (annexe 2). La survenue de complications post-opératoires ayant été consignée de manière quantitative et anonyme dans la base de données utilisée en chirurgie ORL, l'application de ce score était impossible dans cette sous-population, entraînant son exclusion de cette seconde analyse. L'analyse statistique a donc été réalisée sur les sous-populations de chirurgies viscérale, uro-néphrologique, hépatique et gynécologique.

VI Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes d'effectifs et de pourcentage.

Les paramètres quantitatifs normalement distribués ont été décrits en moyenne et écart-type. Les paramètres quantitatifs non normalement distribués ont été décrits par la médiane et les 1^{er} et 3^{ème} quartiles.

Les prévalences des anémies et des carences martiales ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentage.

L'impact de la carence martiale sur les transfusions et complications post-opératoires a été analysé dans les sous-groupes d'anémie à l'aide d'un test du Khi-deux.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Elles ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

I Caractéristiques des patients

1 Description de la population

Les caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Descriptif de la population globale

Population globale (gynécologique, viscérale et ORL), n= 571 patients

		n	%
Score ASA	1	69	12.2
	2	354	61.9
	3	145	25.4
	4	3	0.5
Sexe	Homme	400	70.0
	Femme	171	30.0
Hémoglobine	Pas d'anémie	405	70.9
	Anémie	166	29.1
Bilan martial	CMA	140	24.5
	CMF	109	19.1
	CMA + CMF	249	43.6
	Pas de CM	322	56.4
Chimiothérapie néo-adjuvante	Non	149	26.1
	Oui	6	1.1
	<i>Données manquantes</i>	416	72.8
Type de chirurgie	Hépatique	221	38.7
	Uro-néphrologique	195	34.2
	ORL	132	23.1
	Gynécologique	23	4.0

2 Pertes sanguines et taux de transfusion

Concernant la quantité de saignement per-opératoire, la médiane était de 400 mL [200-600mL], il existait 36 données manquantes.

La proportion de patients transfusés en per-opératoire était de 11 % (n= 63 patients). Le nombre de concentrés de globules rouges (CGR) administrés était compris entre 1 et 8 CGR.

La proportion de patients transfusés en post-opératoire était de 24 % (n= 138 patients). Le nombre de CGR administrés était compris entre 1 et 21 CGR.

Tableaux 3 et 4 : Pertes sanguines per-opératoires et taux de transfusions

Population globale (gynécologique, viscérale et ORL)
n= 571 patients

	Médiane	Q1-Q3
Saignement per-opératoire <i>36 données manquantes</i>	400 mL	200-600mL

	Effectifs de patients		nombre de CGR	
	n	%	Min	Max
Transfusion per-opératoire	63	11	1	8
Transfusion post-opératoire	138	24	1	21

II Analyse de la population globale

1 Anémie pré-opératoire

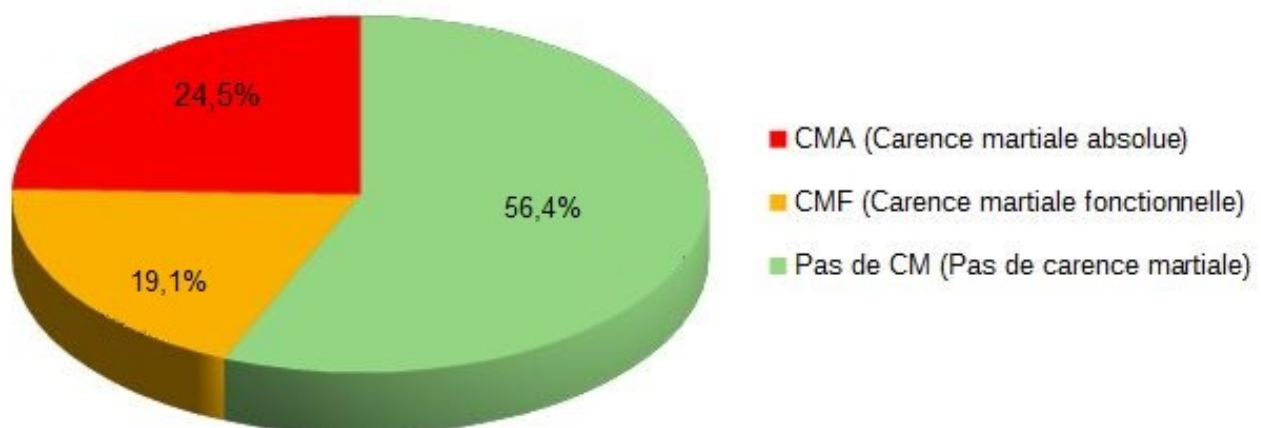
Il existait une anémie pré-opératoire chez 166 patients (soit 29,1% de la population).

2 Carence martiale pré-opératoire

α Quelle que soit l'hémoglobinémie

Parmi les 249 patients présentant une carence martiale (CM ; soit 43,6 % de la population), il existait une carence martiale absolue (CMA) chez 140 patients (24,5 %), une carence martiale fonctionnelle (CMF) chez 109 patients (19,1%). Les 322 patients restants ne présentaient pas de carence martiale (56,4%).

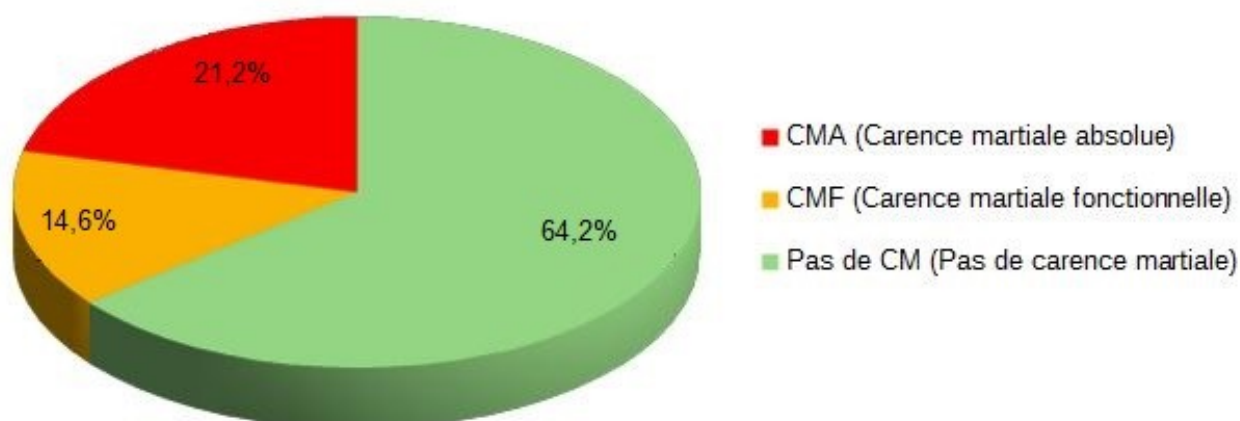
Figure 8 : Répartition de la carence martiale dans la population globale (quelle que soit l'Hb)



β En l'absence d'anémie

Il existait une CM chez 145 patients (soit 35,8 % de la population non anémique), dont 86 patients présentant une CMA (21,2%), 59 patients présentant une CMF (14,6%). Il n'existait pas de CM chez 260 patients (64,2%).

Figure 9 : Répartition de la carence martiale chez les patients non anémiques



3 Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires, chez les patients non anémiques

L'objectif principal était de rechercher un impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires, chez les patients non anémiques.

Chez les patients carencés en fer, il existait un taux de transfusion post-opératoire significativement plus important, par rapport aux patients non carencés (20 % pour n=29 patients ; contre 11,9 % pour n=31 patients ; $p=0,028$).

Il y avait également un taux de complication respiratoire significativement plus important, chez les patients carencés en fer, par comparaison avec les patients non carencés (24,1 % pour n=35 patients ; contre 15 % pour n=39 patients ; $p=0,023$).

Enfin, il existait une tendance non significative à une augmentation de toutes les complications confondues, et des complications chirurgicales chez les patients carencés en fer en comparaison aux patients non carencés.

Les comparaisons des sous-groupes deux à deux (CMA, CMF et pas de CM) n'ont pas montré de différence significative, en raison d'effectifs trop faibles.

Tableau 6 : Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires à 30 jours, chez les patients non anémiques

Patients non anémiques, n = 405

		CMA+CMF n= 145		Pas de CM n=260		Khi ² p-value
		n	%	n	%	
Transfusion post-opératoire	Oui	29	20	31	11.9	0.028
	Non	116	80	229	88.1	
Toutes complications post-opératoires	Oui	86	59.3	135	51.9	0.15
	Non	59	40.7	125	48.5	
Complication chirurgicale	Oui	58	40	90	34.6	0.28
	Non	87	60	170	65.4	
Complication cardiologique	Oui	6	4.1	12	4.6	0.82
	Non	139	95.9	248	95.4	
Complication respiratoire	Oui	35	24.1	39	15	0.023
	Non	110	75.9	221	85	
Complication neurologique	Oui	5	3.4	12	4.6	0.57
	Non	140	96.6	248	95.4	
Complication rénale	Oui	7	4.8	16	6.2	0.58
	Non	138	95.2	244	93.8	
Décès	Oui	1	0.7	7	2.7	0.27
	Non	144	99.3	253	97.3	

Secondairement, nous avons recherché s'il existait une association entre la transfusion post-opératoire et les complications respiratoires : le taux de complications respiratoires était plus important chez les patients recevant une transfusion post-opératoire (p=0,0067).

Une proportion importante de données étant manquante (jusqu'à 63 % de données manquantes) pour les complications digestives, infectieuses et thrombo-emboliques, celles-ci n'ont pas été décrites.

III Analyse des populations de chirurgie gynécologique, hépatique, uro-néphrologique et viscérale (exclusion de la population de chirurgie ORL)

Afin d'évaluer l'impact de la carence martiale sur la survenue de complications post-opératoires graves à 30 jours, nous avons classé ces complications de manière qualitative selon le score de DINDO-CLAVIEN²⁴ (annexe 2). Ce score grade les complications post-opératoires selon leur gravité :

- Un score \leq II représente les complications post-opératoires bénignes ;
- Un score \geq IIIa représente les complications post-opératoires graves.

Le score est largement employé en chirurgie générale²⁵⁻²⁸. En revanche, dans la base de donnée utilisée en chirurgie ORL, la survenue de complications post-opératoires était consignée de manière quantitative et anonyme. Dans notre étude, l'application de ce score était donc impossible dans cette sous-population.

1 Description de la population après exclusion de la population

ORL

Après exclusion de la population ORL (le score de DINDO-CLAVIEN étant non applicable dans notre étude), nous avons étudié un effectif de 439 patients.

Tableau 5 : Descriptif de la population, après exclusion de la sous-population ORL

Population gynécologique et viscérale, n= 439 patients

		n	%
Score ASA	1	62	14.1
	2	283	64.5
	3	94	21.4
Sexe	Homme	288	65.6
	Femme	151	34.4
Hémoglobine	Pas d'anémie	323	73.6
	Anémie	116	26.4
	Anémie légère : Hb 10-12 g/dL (♀) 10-13 g/dL (♂)	100	22.8
	Anémie modérée et profonde : Hb<10 g/dL	16	3.6
Bilan martial	CMA	122	27.8
	CMF	61	13.9
	CMA+CMF	183	41.7
	Pas de CM	256	58.3
Chimiothérapie néo-adjuvante	Non	42	9.6
	Oui	4	0.9
	<i>Données manquantes</i>	393	89.5
Type de chirurgie	Hépatique	221	50.4
	Uro-néphrologique	195	44.4
	Gynécologique	23	5.2

2 Anémie pré-opératoire

Dans cette sous-population, 423 patients étaient non anémiques ou légèrement anémiques ($Hb \geq 10g/dL$, peu importe le sexe), soit 96,4 % de la population. Il existait 323 patients non anémiques (soit 73,6 % de la population), et 100 patients légèrement anémiques (soit 22,8 %), c'est-à-dire ayant une hémoglobine entre 10 et 12 g/dL pour les femmes, entre 10 et 13 g/dL pour les hommes).

3 Carence martiale pré-opératoire, chez les patients non anémiques et légèrement anémiques

La distribution des CM était similaire avec une CMA chez 122 patients (soit 27,8% de la population non anémique et légèrement anémique : chirurgie viscérale, hépatique et gynécologique), une CMF chez 61 patients (13.9%). Il n'existait pas de CM chez 256 patients (58.3%).

4 Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires, chez les patients non anémiques et légèrement anémiques (ayant une hémoglobine supérieure ou égale à 10 g/dL)

Afin d'évaluer l'impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires avec plus de pertinence clinique, nous avons choisi secondairement

d'analyser les patients présentant une carence martiale profonde, et ne présentant pas ou peu de retentissement anémique.

Afin de classer de façon plus précise les patients ayant une CMA, nous avons choisi cette fois la définition de l'ESMO² (annexe 4) : les patients ayant une ferritinémie < 100 ng/mL et un CST < 20 % étaient considérés comme étant profondément carencés en fer (stocks corporels en fer effondrés).

En opposition, le groupe de patients ayant une ferritinémie ≥ 100 ng/mL et un CST ≥ 20 % regroupait donc les patients non carencés, et les patients ayant une carence martiale fonctionnelle.

Tableau 7 : Impact de la carence martiale sur la transfusion et les complications post-opératoires à 30 jours chez les patients non anémiques et légèrement anémiques (Hb ≥ 10 g/dL)

Patients ayant une Hb ≥ 10 g/dL, n = 423

		Carence martiale absolue				Khi ² p-value
		Ft < 100 ng/mL ou CST < 20 % n=254		Ft ≥ 100 ng/mL et CST ≥ 20 % n= 169		
		n	%	n	%	
Transfusion post-opératoire	Oui	57	22.4	19	11.2	0.003
	Non	197	77.6	150	88.8	
Toutes complications post-opératoires	Oui	152	59.8	92	54.4	0.27
	Non	102	40.2	77	45.6	
Score de DINDO-CLAVIEN	≥ IIIa	57	22.4	27	16	0.10
	≤ II	197	77.6	142	84	

Chez les patients ayant une hémoglobinémie ≥ 10 g/dL, on a noté une augmentation significative du taux de transfusion post-opératoire lorsqu'il existait une carence martiale absolue, par rapport aux patients non ou peu carencés (22,4 % pour n=57 patients, contre 11,2 % pour n=19 patients ; p=0,003).

Dans cette même population, la présence d'une carence martiale profonde semblait être associée à une majoration de la survenue de :

- toutes les complications post-opératoires réunies (59,8 % pour n=152 patients, contre 54,4 % pour n=92 patients ; p=0,27) ;
- complications post-opératoires graves avec un score de DINDO-CLAVIEN \geq IIIa (22,4 % pour n=57 patients, contre 16 % pour n=27 patients ; p=0,1).

DISCUSSION

L'anémie pré-opératoire est fréquente et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours et de morbidité majeure post-opératoire quel que soit le sexe ou l'âge^{29,30}. Plusieurs études ont décrit des prévalences variables selon le type de chirurgie : 22,6 % en chirurgie gynécologique³¹, 30,4 % en chirurgie non cardiaque²⁹, 33 % en chirurgie vasculaire³², 26 % en chirurgie cardiaque³³, 61,3 % en chirurgie orthopédique³⁴.

D'un point de vue médico-économique, la prise en charge d'un patient anémique implique un coût plus important que pour un patient non anémique avec les mêmes comorbidités³⁵. On note par exemple un allongement de la durée de séjour³⁶.

Si l'anémie pré-opératoire est préoccupante, la survenue d'une anémie post-opératoire l'est autant avec une prévalence est très élevée, jusqu'à 90 %²³. L'étude PREPARE publiée en 2015 a retrouvé une prévalence de l'anémie augmentant de 14,1 % en pré-opératoire à 85,8 % en post-opératoire³⁷. La survenue d'une anémie limite la récupération fonctionnelle post-opératoire. De plus, certains patients pourront être amenés ultérieurement à recevoir un traitement par chimiothérapie, qui pourrait encore aggraver une anémie post-opératoire.

En dehors de l'érythropoïèse, le fer a d'autres rôles. Il participe au bon fonctionnement du système immunitaire : il a un rôle dans la croissance, la prolifération, la différenciation des

cellules immunitaires, et dans les mécanismes de défense³⁸. Le fer participe également à la synthèse de la myéline par les oligodendrocytes, à la synthèse des neurotransmetteurs et au développement cognitif³⁹. Au niveau endocrinien, il participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes⁴⁰. Au niveau musculaire, il est constitutif de la myoglobine et participe donc à la distribution d'oxygène nécessaire à la contraction musculaire en aérobiose⁴¹.

Les sociétés savantes d'oncologie médicale ont proposé différentes stratégies de traitement de l'anémie, dont le pilier est la prise en charge de la carence martiale.

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a publié des recommandations pratiques en oncologie (*Practice Guidelines in Oncology*) en 2017⁴². La classification de la carence martiale en situation carcinologique était actualisée selon les définitions suivantes :

- Carence martiale absolue (CMA) : ferritinémie (Ft) < 30 ng/mL et CST < 20 % ;
- Carence martiale fonctionnelle (CMF) : Ft 30-500 ng/mL et CST < 50 % ;
- Possible carence martiale fonctionnelle (Possible CMF) : Ft 500-800 ng/mL et CST < 50 % ;
- Absence de carence martiale : Ft > 800 ng/mL ou CST ≥ 50 %.

La carence martiale est ici définie jusqu'à des valeurs de ferritinémie très élevées.

Si la ferritinémie diminue avec la carence en fer, elle augmente en revanche dans les contextes inflammatoires. On comprend donc les difficultés d'interprétation du bilan martial en contexte carcinologique, toujours associé à une inflammation¹⁵.

Dans les propositions de traitement de la NCCN (en dehors de la transfusion sanguine), en fonction de la profondeur de la carence martiale et d'un éventuel antécédent de chimiothérapie néo-adjuvante, la supplémentation martiale était proposée par voie orale ou par voie intraveineuse. Un traitement par ASE était discuté en cas d'anémie induite par la chimiothérapie⁴².

En 2018 la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) a publié des recommandations sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale chez les patients atteints de cancer². La carence martiale y est définie ainsi :

- CMA : Ft < 100 ng/mL et CST < 20 %;
- CMF : Ft > 100 ng/mL et CST < 20 %.

La notion de CMF n'est cependant intégrée dans le schéma thérapeutique que pour les hémoglobinémies < 10g/dL (annexe 4).

Les ressources thérapeutiques (alternatives à la transfusion sanguine) proposées au cas par cas sont la supplémentation en fer par voie IV, la supplémentation en folates, le traitement par ASE (uniquement pour les patients recevant de la chimiothérapie). Cette société recommande de ne pas administrer d'ASE chez les patients ne recevant pas de chimiothérapie, car ils peuvent stimuler la progression tumorale et augmentant le risque thrombo-embolique².

En ce qui concerne la chirurgie, Muñoz a décrit en 2017 les différents stades de la carence martiale pré-opératoire selon les seuils suivants :

- CMA : - Ft < 30 ng/mL ;
- Ft 30-100 ng/mL, et CST < 20 % et/ou CRP > 5 mg/L ;
- CMF : Ft 100-500 ng/mL, et CST < 20 %.²³

Cependant, dans cette publication, il n'était pas pris en compte le caractère carcinologique de la chirurgie.

Dans la littérature, il existe donc des différences de définitions de la carence martiale selon les sociétés d'oncologie médicale, et en chirurgie il n'y a pas de spécificité carcinologique.

À notre connaissance, il n'existe pas d'algorithme visant à aiguiller avec précision la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale en contexte péri-opératoire de chirurgie exclusivement carcinologique.

Il existe des stratégies thérapeutiques de l'anémie et de la carence martiale bien établies en oncologie médicale, pour les anémies chimio-induites. En revanche, ces propositions de prise en charge ne mentionnent pas la possibilité de les appliquer en contexte péri-opératoire (qu'il y ait un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante ou non).

Il n'existe pas de définition consensuelle des différentes carences martiales en contexte péri-opératoire de chirurgie carcinologique. Les seuils inférieurs de ferritinémie et de CST

indiquant une supplémentation en fer ne sont pas clairement définis. Enfin, il n'existe pas de consensus recommandant spécifiquement la voie de supplémentation intraveineuse, compte tenu de la modification du métabolisme digestif du fer en cas de contexte néoplasique.

De plus, la réalisation d'un bilan martial n'est pas systématiquement recommandée en l'absence d'anémie. Pourtant il existerait probablement un intérêt à dépister et traiter une carence martiale, au moins chez les patients présentant un terrain fragilisé (morbidity pré-opératoire, chimiothérapie).

Dans notre étude, nous avons observé une augmentation significative du taux de transfusion post-opératoire chez les patients ayant une carence martiale, même s'il n'existait pas d'anémie pré-opératoire.

Pour cette première analyse, nous avons choisi les définitions des carences martiales (CMA et CMF) selon Muñoz, se rapprochant de celles données par les sociétés savantes en oncologie médicale. L'ESMO propose une définition identique de la CMA, en dehors de l'utilisation de la CRP pour objectiver une inflammation.

Selon Muñoz, la CMF est définie par une valeur limite supérieure à 500 ng/mL, ce qui rejoint la définition de la NCCN sur ce paramètre. En effet, en cas de CMF, les stocks en fer ne sont pas effondrés, mais il existe une indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse. Lorsque l'hépcidine est sécrétée abondamment (en contexte inflammatoire), elle est

responsable d'un blocage du relargage du fer par les macrophages, provoquant sa séquestration dans le système réticulo-endothélial.

Cette dernière publication est la seule recommandation internationale en chirurgie, son application est donc plus adaptée à notre pratique péri-opératoire concernant la population étudiée.

En pratique anesthésique péri-opératoire de chirurgie carcinologique, il n'existe de recommandation de dépistage et de supplémentation de la carence martiale que dans le cadre du cancer colo-rectal. Cette recommandation a été publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS)¹¹. Ceci s'explique par le fait que les premières études évaluant l'impact de carence martiale sur le devenir post-opératoire des patients ont été réalisées en chirurgie colo-rectale²³. Il n'y a à ce jour pas d'autre étude pertinente publiée dans une autre population de chirurgie carcinologique.

La définition de l'anémie varie selon les études sur ce sujet. Certains utilisent un seuil d'hémoglobinémie, d'autres un seuil d'hématocrite. Les définitions ne sont pas toujours homogènes. Pour notre étude, nous avons choisi la définition de l'OMS, utilisant des seuils d'hémoglobinémie à 12 g/dL pour la femme et à 13 g/dL pour l'homme¹⁸. On pourrait s'interroger sur la pertinence clinique de ce choix. En effet, cette sous-population correspond aux situations « optimales » d'hémoglobinémie, pour lesquelles la réalisation d'un bilan martial n'est pas recommandée, et donc la supplémentation martiale non indiquée. Cependant, les patients non anémiques représentaient 70,9 % de notre population. On y a noté que 145 patients étaient carencés en fer sans anémie (25,4 % de la population globale). Il serait donc licite de s'interroger sur la possibilité d'amélioration de

leur prise en charge par une éventuelle supplémentation martiale, car ils représentaient un quart de notre population.

Dans cette première analyse, la survenue de complications post-opératoires était consignée de manière quantitative. Ainsi, la distinction entre les complications bénignes et graves y était impossible. C'était donc une limite importante de cette analyse, puisque la gravité des complications est au cœur de notre raisonnement clinique.

Secondairement, nous avons étudié les patients présentant une anémie légère ou l'absence d'anémie : chez les patients présentant une carence martiale profonde, nous avons observé une augmentation significative du taux de transfusion post-opératoire, ainsi qu'une tendance (non significative) à l'augmentation de la survenue de complications post-opératoires graves.

Afin d'évaluer objectivement la gravité des complications post-opératoires, nous avons utilisé le score de DINDO-CLAVIEN²⁴ (annexe 2). Ce score est devenu le gold-standard de l'évaluation de la gravité des complications post-opératoires. Il est largement utilisé en chirurgie générale pour décrire de façon simple et standardisée les complications chirurgicales²⁵⁻²⁸. Cependant, la base de donnée utilisée dans notre étude en chirurgie ORL était anonyme et consignait uniquement la survenue de complications post-opératoires de manière quantitative. Pour cette raison, il était impossible de réévaluer *a posteriori* la gravité des complications dans la sous-population de chirurgie ORL, qui était donc exclue pour réaliser la deuxième analyse statistique.

Nous avons décidé d'analyser les patients non anémiques et légèrement anémiques (ayant une Hb \geq 10 g/dL), car en pratique clinique ces patients sont pris en charge de manière similaire. Si une carence martiale est dépistée chez les patients légèrement anémiques, la balance bénéfice-risque concernant une supplémentation intraveineuse en fer est discutable, face à l'absence de consensus recommandant cette dernière dans ce cas.

Si des études de forte puissance confortaient l'hypothèse de l'amélioration du devenir des patients légèrement ou non anémiques en cas de supplémentation intraveineuse d'une carence martiale (en contexte carcinologique), les pratiques pourraient tendre à évoluer, en optimisant également l'épargne transfusionnelle péri-opératoire. En 2019, Triphaus a montré au travers d'une étude prospective analysant 1728 patients bénéficiant d'une chirurgie majeure qu'une supplémentation d'une carence martiale était associée à une diminution significative de la transfusion post-opératoire ainsi qu'à une réduction de la durée de séjour. Sa population étudiée comprenait des patients opérés de pathologies néoplasiques et non néoplasique⁴³.

Les patients atteints de cancer présentent souvent une anorexie, ce qui provoque une mauvaise tolérance de l'administration de fer par voie orale. De plus, les doses de fer administrées sont plus importantes par voie intraveineuse plutôt que par voie orale, en peu d'administrations, ce qui permet de recharger efficacement et rapidement les stocks en fer. Enfin, l'absorption intestinale du fer est effondrée dans le contexte inflammatoire généré par le cancer, en raison d'une synthèse accrue d'hépcidine par le foie. Pour cette raison,

l'efficacité de supplémentation en fer par voie orale est diminuée, voire nulle. La voie intraveineuse est donc à privilégier dans ce cas.

Comme toute administration de médicament, la supplémentation en fer par voie veineuse n'est pas dénuée d'effets indésirables : il existe un risque allergique (pour environ 1 administration sur 1000) pouvant être sévère, jusqu'au choc anaphylactique. On note également un risque de coloration cutanée inesthétique en cas d'extravasation du médicament⁴⁴⁻⁴⁶.

L'hypothèse de la survenue d'infections liées à l'administration de fer par voie intraveineuse a été écartée par Khalafallah en 2016 : dans le groupe ayant bénéficié d'administration de fer par voie intraveineuse, il existait moins d'infections sévères, et moins de transfusions de CGR⁴⁷.

Dans la littérature scientifique, il est décrit que le fer a un rôle au niveau cellulaire dans l'initiation tumorale et dans la croissance des cellules malignes. Il a également un rôle dans le micro-environnement tumoral et dans la dissémination métastatique^{48,49}.

Une étude réalisée sur plus de 14 000 patients américains a retrouvé que le CST était plus élevé chez les patients qui développaient un cancer⁵⁰. Dans ce sens, une méta-analyse retrouvait une association entre un apport important en fer par voie orale (alimentaire et médicamenteux) et l'augmentation du risque de cancer colo-rectal⁵¹. En 2008, dans une étude randomisée et contrôlée, Zacharski retrouvait une diminution du risque relatif de cancer digestif et de mortalité chez les sujets dont le stock de fer était réduit par des saignées⁵².

Le métabolisme du fer est perturbé en contexte néoplasique, et bien que l'ensemble des mécanismes métaboliques de la cellule tumorale ne soient pas encore complètement élucidés, la situation de dépendance au fer de ces cellules est certaine⁴⁹. En revanche, aucune association entre l'administration de fer par voie intraveineuse et la favorisation de la croissance tumorale n'a été prouvée à l'heure actuelle.

Outre l'anémie, la carence en fer pourrait entraîner une asthénie, une anorexie, une fatigabilité à l'effort, une altération des performances intellectuelles et de la productivité, une diminution des fonctions immunitaires avec une augmentation de la susceptibilité aux infections, des troubles de la croissance staturo-pondérale, une alopecie^{53,54}.

Une étude portant sur 543 étudiantes volontaires et en bonne santé a été publiée en 2000 : elle montrait que, par rapport aux femmes dont les stocks en fer étaient conservés (ferritine > 20 ng/mL), les étudiantes carencées avaient une altération de la perception de leur état de santé⁵⁵.

La carence martiale peut avoir des impacts négatifs en contexte péri-opératoire. En 2020, Rössler a montré qu'elle était associée à une augmentation de mortalité post-opératoire de chirurgie cardiaque, à une augmentation de la transfusion, de la durée d'hospitalisation, des événements indésirables graves, des complications cardiaques et neurovasculaires graves⁵⁶.

En se basant sur de précédentes données^{57,58}, la supplémentation martiale intraveineuse devrait idéalement avoir lieu 4 à 6 semaines avant l'intervention chirurgicale afin d'obtenir

la meilleure efficacité sur l'augmentation de l'hémoglobinémie. Ce délai est difficilement applicable d'un point de vue organisationnel. De plus, retarder l'intervention chirurgicale en cas d'indication de résection carcinologique pourrait induire une progression, voire une dissémination métastatique de la pathologie tumorale. Cependant, Triphaus a mis en évidence qu'une supplémentation réalisée plus de 7 jours avant l'intervention chirurgicale réduisait le taux de transfusion per-opératoire⁴³. Ceci serait plus facilement applicable en pratique.

Grâce au PBM, une diminution du recours à la transfusion de CGR est possible. En effet cette transfusion n'est pas dénuée d'effets secondaires¹¹. Dans notre étude, nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre la transfusion post-opératoire et les complications respiratoires bien connues de la transfusion sanguine : surcharge volémique, TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*)¹¹. Dans le contexte spécifique de la chirurgie du cancer colorectal, deux méta-analyses^{59,60} ont mis en évidence que la transfusion péri-opératoire pourrait être associée à une augmentation du taux d'infections post-opératoires, de la durée d'hospitalisation, de la mortalité et de la récurrence néoplasique⁷.

Actuellement, les recommandations d'experts concernant le bénéfice d'une supplémentation martiale péri-opératoire font partie du fondement du *Patient Blood Management*^{22,61}.

Son premier pilier est de traiter une anémie pré-opératoire (par une supplémentation en fer, ou en EPO). Il existe cependant des ressources thérapeutiques qui ne sont pas

applicables en contexte de chirurgie carcinologique. Les traitements stimulant l'érythropoïèse comme l'EPO ne sont recommandés par l'ESMO qu'en cas d'anémie induite par la chimiothérapie².

De même, l'utilisation de la transfusion autologue (comme le cell-saver) afin de diminuer les pertes sanguines per-opératoire est contre-indiquée en cas de pathologie néoplasique puisque cette technique pourrait conduire à la restitution intraveineuse de cellules malignes.

Le PBM est bien développé pour les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, ou orthopédique, et ceux ayant un terrain fragile (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale)¹⁰. La société savante NATA (*Network for Advancement of Transfusion Alternatives*) a publié des recommandations de bonne pratique en 2011, concernant la gestion péri-opératoire en cas de chirurgie orthopédique programmée (4 semaines avant l'intervention)⁸. En revanche, elle ne donne pas de conduite précise à tenir en cas de chirurgie carcinologique.

En 2011, l'HAS a publié des recommandations concernant les explorations du bilan martial. Le dosage exclusif de la ferritinémie était recommandé en première intention, proscrivant donc le dosage systématique du CST. Cette recommandation a été largement appliquée par les laboratoires de ville et du CHU de Lille depuis 2017. Par ailleurs, il n'existe pas d'indication à réaliser un bilan martial en l'absence d'anémie. Pour ces deux raisons, il y avait un nombre important de données manquantes, ne permettant pas

d'interpréter l'état des réserves en fer (et induisant donc l'exclusion de ces patients de notre étude, comme précédemment décrit dans les diagrammes de flux).

Il existait également un grand nombre de données manquantes concernant la chimiothérapie néo-adjuvante (les taux de données manquantes concernant ce paramètre étaient de 72.8 % dans la population entière, à 89.5 % en excluant la population de chirurgie ORL).

Dans notre étude, il existait donc un nombre important de données manquantes. Ceci a constitué une limite importante pour certaines analyses statistiques, et a induit l'exclusion d'un grand nombre de patients.

CONCLUSION

Dans notre population de patients bénéficiant d'une chirurgie d'exérèse carcinologique majeure, nous avons observé une augmentation significative du taux de transfusion post-opératoire chez les patients carencés en fer, même s'il n'existait pas d'anémie pré-opératoire. Il existait significativement plus de complications respiratoires chez les patients recevant une transfusion.

Secondairement, nous avons étudié les patients présentant une anémie légère ou l'absence d'anémie : chez les patients présentant une carence martiale profonde, nous avons observé une augmentation significative du taux de transfusion post-opératoire, ainsi qu'une tendance (non significative) à l'augmentation de la survenue de complications post-opératoires graves.

Les résultats de notre étude observationnelle pourraient être un argument en faveur de la réalisation d'une nouvelle étude prospective randomisée contrôlée dans une population semblable.

Le but de celle-ci serait d'étudier l'efficacité de la supplémentation en fer par voie intraveineuse contre un placebo, chez les patients faiblement anémiques ou non anémiques (par exemple avec une Hb \geq 10 g/dL). Les critères de jugements pourraient être le taux de transfusion post-opératoire à 30 jours, la survenue de complications post-opératoires graves (par exemple évaluées par le score de DINDO-CLAVIEN), la durée de séjour hospitalier, la récurrence de la pathologie néoplasique à 6 mois.

Si une telle étude montrait que la carence martiale a un impact négatif sur la morbi-mortalité post-opératoire de manière significative, il existerait probablement un intérêt à dépister de manière systématique une carence martiale, pour en discuter la supplémentation. Afin d'espérer détecter une différence significative, il conviendrait de réaliser l'étude sur une population d'effectif plus important estimé à 800 patients.

ANNEXES

Annexe 1 : le Score ASA (*American Society of Anesthesiologists*)

1 : Patient normal

2 : Patient avec anomalie systémique modérée

3 : Patient avec anomalie systémique sévère

4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante

5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans intervention

6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Annexe 2 : Le score de DINDO-CLAVIEN*Complications bénignes*

Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.

Complications graves

Grade III a	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique (sans anesthésie générale).
Grade III b	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique (sous anesthésie générale).
Grade IV a	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs (défaillance d'un organe).
Grade IV b	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs (défaillance multi-viscérale).
Grade V	Décès.

Annexe 3 : La classification de l'anémie péri-opératoire selon Muñoz²³

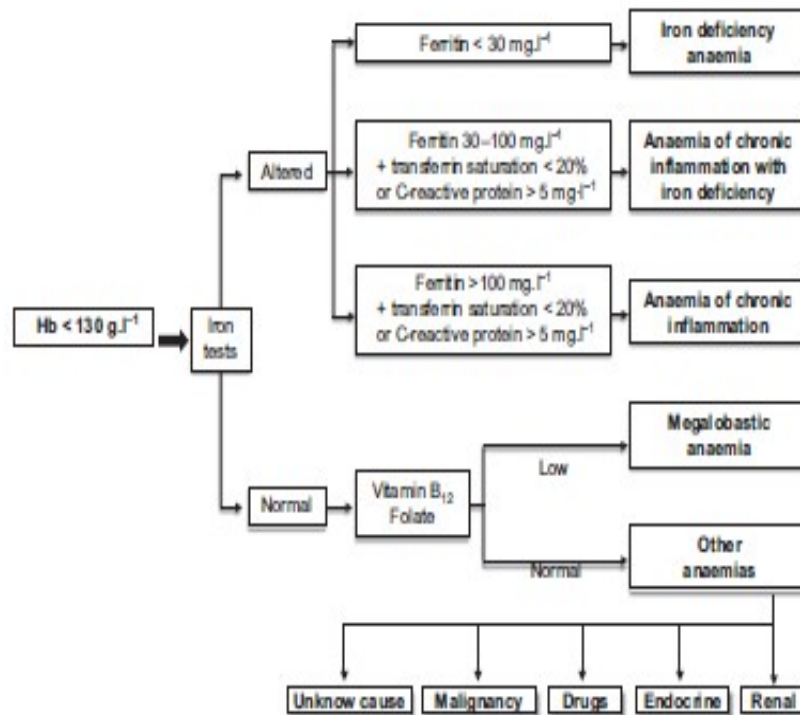


Figure 2 Algorithm for classification of peri-operative anaemia.

Annexe 4 : Gestion de l'anémie chimio-induite en oncologie médicale selon l'ESMO²

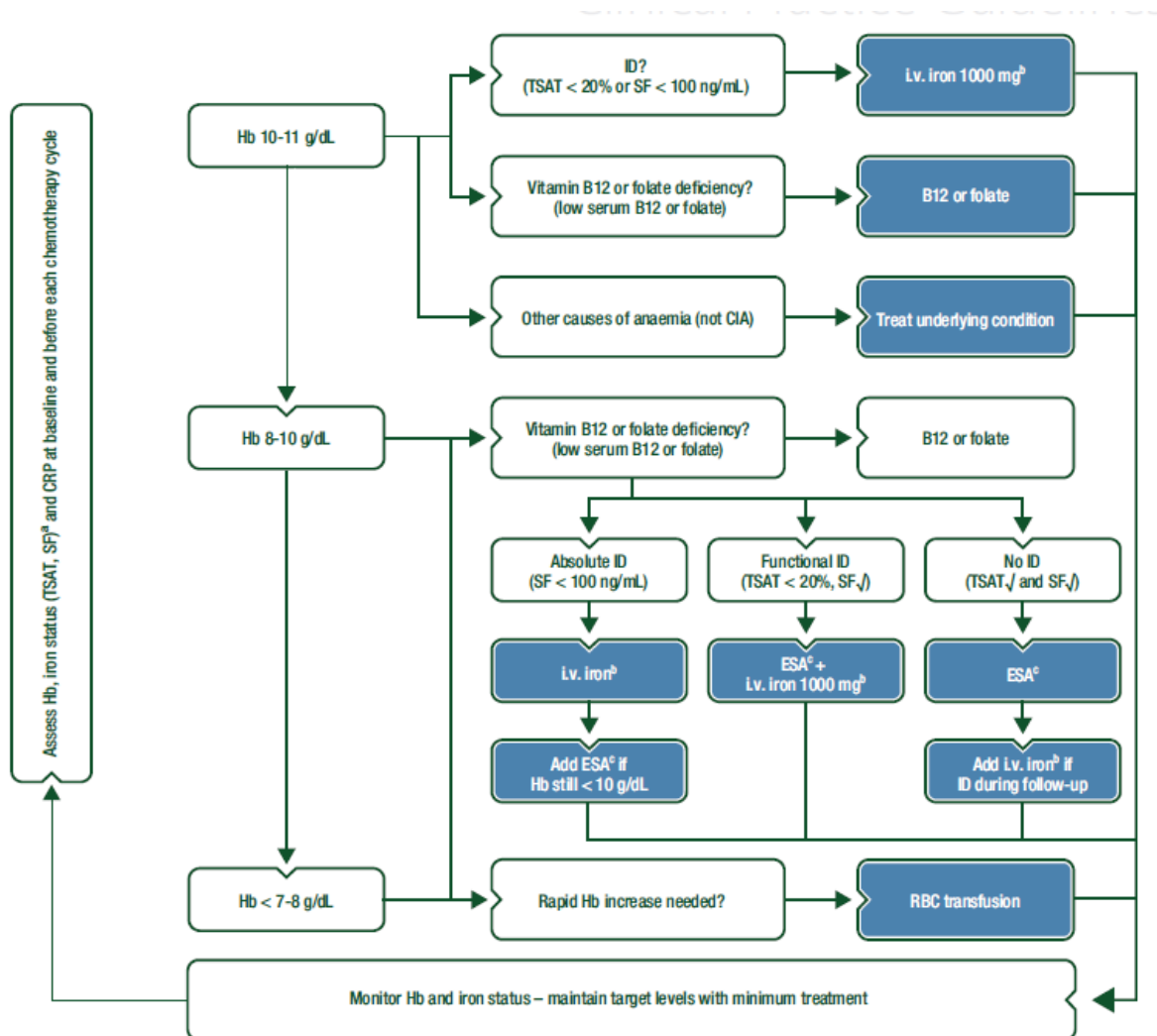


Figure 1. Management of chemotherapy-induced anaemia in patients with solid or haematological malignancies.

^aOther parameters for impaired iron status: % hypochromic cells (%HYPO) >5% and Hb content of reticulocytes (CHr) <28 pg.

^bi.v. iron given as a single dose of 1000 mg iron or an equivalent total dose in several infusions as feasible with available i.v. iron formulations. Oral iron to be considered only for patients with ferritin < 30 ng/mL and non-inflammatory conditions [CRP < 5 mg/L].

^cESA dosing should follow approved labels (i.e. ~450 IU/week/kg body weight for epoetins alpha, beta and zeta; 6.75 µg/kg body weight every 3 weeks or 2.25 µg/kg body weight weekly for darbepoetin alpha; 20 000 IU once weekly for epoetin theta which may be doubled after 4 weeks upon insufficient response). ESA dose escalations or a change to another ESA in patients who do not respond within 4–8 weeks are not recommended; ESA should be stopped in this case.

✓, normal; CIA, chemotherapy-induced anaemia; CRP, C-reactive protein; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; ID, iron deficiency; i.v., intravenous; RBC, red blood cell; SF, serum ferritin; TSAT, transferrin saturation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wilson M. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Nov;32(11):1617-1624. doi: 10.1007/s00384-017-2898-1. Epub 2017 Sep 9. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-017-2898-1>.
2. Aapro M. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110. <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/anaemia-and-iron-deficiency-in-patients-with-cancer>.
3. Dubois R. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2006 Feb;22(2):385-95. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079906X89720>.
4. Maxwell M. Complications of blood transfusion. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2006 Dec;6(6):225–229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkl053>.
5. Folléa G. Gestion du sang du patient et pour le patient. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2016 Nov;23(4):175-184. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S124678201630043X>.
6. Shander A. Patient blood management in Europe. *British Journal of Anaesthesia.* 2012 Jul;109(1):55–68. <https://academic.oup.com/bja/article/109/1/55/236570>.
7. Keeler B. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017 Feb;104(3):214-221. <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.10328>.
8. Goodnough LT. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient : NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011 Jan;106(1):13-22. doi: 10.1093/bja/aeq361. <https://academic.oup.com/bja/article/106/1/13/2920153>.
9. Irving AH. Impact of patient blood management guidelines on blood transfusions and patient outcomes during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Oct 7. pii: S0022-5223(19)31905-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.102. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022522319319051>.
10. Tenon Thoracic Institute et Pitié Cardiac Institute (PCI), avec la participation des laboratoires Fresenius Kabi et Vifor Pharma “Patient blood management is patient safety. Let’s simplify PBM implementation for the end-user.” Vidéo en ligne, 113 minutes. <http://www.pbm-formation.com/fr/>.

11. Haute Autorité de Santé et Agence Nationale de Sécurité du Médicament. “Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandation de bonne pratique.” 2014 Nov, 72p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf.
12. Boutboul D. “Anémie et carence martiale avant chirurgie carcinologique intra- abdominale : prévalence, et impact sur la transfusion péri- opératoire et les complications postopératoires à 30 jours.”, Thèse pour le diplôme d’état de docteur en médecine, discipline Anesthésie-Réanimation, sous la direction du Pr Lebuffe G., Lille, Université Lille 2, 2014, 56p.
13. Dubernet M., “Prévalence de l’anémie et de la carence martiale en pré-opératoire de chirurgie carcinologique ORL. Impact sur les complications post-opératoires et les transfusions à 30 jours.”, Thèse pour le diplôme d’état de docteur en médecine, discipline Anesthésie-Réanimation, sous la direction du Dr Baptiste AS., Lille, Université Lille 2, 2017, 65p.
14. Nguyen Tan M. “Carence martiale avant chirurgie carcinologique hépatique : prévalence et impact sur la morbidité péri-opératoire.”, Mémoire de DES en Anesthésie-Réanimation, sous la direction du Pr Lebuffe G., Lille, Université Lille 2, 2018, 22p.
15. Haute Autorité de Santé. “Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Rapport d’évaluation” 2011 Mar, 82 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf.
16. Zhu A. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar;55(3):548-59. doi: 10.1007/s10620-009-1108-6. Epub 2010 Jan 27. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-009-1108-6>.
17. Handelman G. Iron and anemia in human biology : a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008 Dec;13(4):393-404. doi: 10.1007/s10741-008-9086-x. Epub 2008 Mar 25. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-008-9086-x>.
18. Organisation Mondiale de la Santé et Département de nutrition pour la santé et le développement. “Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l’anémie et d’en évaluer la sévérité” 2011. 6p. https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf.
19. Vallet B. Effect of blood transfusion on oxygen transport, oxygen consumption and microcirculation. *Réanimation.* 2003;12(8):549-556. doi:10.1016/j.reaurg.2003.09.009
20. Grellier N. Functional iron deficiency, inflammation and fatigue after radiotherapy. *Bull Cancer.* 2015 Sep;102(9):780-5. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.06.001. Epub 2015 Jul 31. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115002064>.
21. Beyne-Rauzy O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Rev Med Interne.* 2009 Dec;30(4):S311-4. Epub 2009 Oct 28. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=22300973>.

22. Colloque patient blood management “Livre blanc du Patient Blood Management. Gestion personnalisée du capital sanguin en chirurgie programmée” 2020. 113p. http://colloque-pbm.com/wp-content/uploads/2018/12/Livre_Blanc_PBM.pdf.
23. Muñoz M. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017 Feb;72(2):233-247. doi: 10.1111/anae.13773. Epub 2016 Dec 20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13773>.
24. Clavien PA. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. https://journals.lww.com/_layouts/1033/OAKS.Journals/Error/JavaScript.html.
25. Bolliger M. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg*. 2018;50(6):256-261. doi: 10.1007/s10353-018-0551-z. Epub 2018 Jul 24. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10353-018-0551-z>.
26. Abt NB. Assessment of the Predictive Value of the Modified Frailty Index for Clavien-Dindo Grade IV Critical Care Complications in Major Head and Neck Cancer Operations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jul 1;142(7):658-64. doi: 10.1001/jamaoto.2016.0707. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/2522571>.
27. Katayama H. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today*. 2016 Jun;46(6):668-85. doi: 10.1007/s00595-015-1236-x. Epub 2015 Aug 20. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-015-1236-x>.
28. Radosa MP. Standardised Registration of Surgical Complications in Laparoscopic - Gynaecological Therapeutic Procedures Using the Clavien-Dindo Classification. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014 Aug;74(8):752-758. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1382925>.
29. Musallam KM. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery : a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011 Oct;378(9800):1396-1407. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611613810>.
30. Fowler AJ. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1314-24. doi: 10.1002/bjs.9861. <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.9861>.
31. Murji A. Risks of preoperative anemia in women undergoing elective hysterectomy and myomectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6):629.e1-629.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.07.018. Epub 2019 Jul 13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937819309020>.

32. Dunkelgrun M. Anemia as an Independent Predictor of Perioperative and Long-Term Cardiovascular Outcome in Patients Scheduled for Elective Vascular Surgery. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 15;101(8):1196-200. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.072. Epub 2008 Feb 7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914907025015>.
33. Karkouti K. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery : A Multicenter Cohort Study. *Circulation.* 2008;117(4):478-484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
34. Arshi A. Blood transfusion rates and predictors following geriatric hip fracture surgery. *HIP International.* January 2020;112070001989787. doi:10.1177/1120700019897878
35. Nissenson AR. Economic Burden of Anemia in an Insured Population. *J Manag Care Pharm.* 2005 Sep;11(7):565-74. <https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2005.11.7.565>.
36. Beattie WS. Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery : A Single-center Cohort Study. *Anesthesiology.* 2009 Mar;110(3):574-81. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819878d3. <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1923874>.
37. Lasocki S. PREPARE : the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery : a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Mar;32(3):160-7. doi: 10.1097/EJA.0000000000000202. https://journals.lww.com/_layouts/1033/OAKS.Journals/Error/JavaScript.html.
38. Muckenthaler MU. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017 Jan 26;168(3):344-361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416317500>.
39. Radlowski EC. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013 Sep 23;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00585/full>.
40. Balucan FS. Thyroid Autoantibodies in Pregnancy : Their Role, Regulation and Clinical Relevance. *J Thyroid Res.* 2013;2013:182472. doi: 10.1155/2013/182472. Epub 2013 Apr 18. <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2013/182472/>.
41. Musallam KM. Iron deficiency beyond erythropoiesis : should we be concerned ? *Curr Med Res Opin.* 2018 Jan;34(1):81-93. doi: 10.1080/03007995.2017.1394833. Epub 2017 Nov 3. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2017.1394833>.
42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and chemotherapy induced anemia, version 2-2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.
43. Triphaus C. Effectiveness of Preoperative Iron Supplementation in Major Surgical Patients with Iron Deficiency : A Prospective Observational Study. *Ann Surg.* 2019 Nov 25. doi:

10.1097/SLA.0000000000003643.

https://journals.lww.com/_layouts/1033/OAKS.Journals/Error/JavaScript.html.

44. VIDAL - Spécialités à base de fer pour injection IV : utilisation réservée aux établissements de santé.
https://www.vidal.fr/actualites/13436/specialites_a_base_de_fer_pour_injection_iv_utilisation_reresvee_aux_etablissements_de_sante/.
45. Notice patient - FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60960624&typedoc=N>.
46. Notice patient - VENOFER 20 mg/ml, solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60080232&typedoc=N>.
47. Khalafallah AA. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016 Sep;3(9):e415-25. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30078-3. Epub 2016 Aug 4.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302616300783>.
48. Jung M. Iron as a Central Player and Promising Target in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan;20(2):273. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/2/273>.
49. Torti SV. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013 May;13(5):342-355.
<https://www.nature.com/articles/nrc3495>.
50. Stevens RG. Body Iron Stores and the Risk of Cancer. *N Engl J Med.* 1988 Oct 20;319(16):1047-52. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198810203191603>.
51. Nelson RL. Iron and Colorectal Cancer Risk: Human Studies. *Nutr Rev.* 2001 May;59(5):140-8.
<https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/59/5/140/1875116>.
52. Zacharski LR. Decreased Cancer Risk After Iron Reduction in Patients With Peripheral Arterial Disease: Results From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Jul 16;100(14):996-1002. doi: 10.1093/jnci/djn209. Epub 2008 Jul 8.
<https://academic.oup.com/jnci/article/100/14/996/917996>.
53. Inserm (dir.). Carences nutritionnelles: Etiologies et dépistage. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 1999, XII- 333 p. - p33-72 (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/190>.
<http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/190>.
54. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001. 132p.
https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.

55. Ruivard M. Diagnostic de la carence en fer : évaluation du rapport « récepteur soluble de la transferrine/ferritine ». *Rev Med Int* 2000;21(10):837-43.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866300002344>.
56. Rössler J. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery : a prospective study. *Br J Anaesth*. 2020 Jan;124(1):25-34. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.016. Epub 2019 Oct 24.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091219306968>.
57. Quintana-Díaz M. A fast-track anaemia clinic in the Emergency Department : feasibility and efficacy of intravenous iron administration for treating sub-acute iron deficiency anaemia. *Blood Transfus*. 2016 Mar; 14(2): 126–133.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781779/>.
58. Onken JE. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014 Feb;54(2):306-15. doi: 10.1111/trf.12289. Epub 2013 Jun 17.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.12289>.
59. Acheson AG. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery : a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235–244. https://journals.lww.com/_layouts/1033/OAKS.Journals/Error/JavaScript.html.
60. Amato A. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005033.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005033.pub2/abstract>.
61. Goodnough LT. Patient Blood Management. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1367-76. doi: 10.1097/ALN.0b013e318254d1a3. <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1933888&resultclick=1>.

AUTEUR : Nom : VOEDTS

Prénom : Sophia

Date de soutenance : le Vendredi 28 Février 2020

Titre de la thèse : Carence martiale et anémie en contexte péri-opératoire de chirurgie carcinologique majeure (digestive, gynécologique et ORL) : prévalence et impact sur la transfusion et les complications post-opératoires à 30 jours.

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : DES Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : anémie, carence martiale, chirurgie carcinologique majeure, épargne transfusionnelle, morbidité péri-opératoire.

Résumé :

Introduction : L'anémie est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité. En cas de chirurgie carcinologique d'exérèse majeure, la carence martiale (CM) est la principale cause d'anémie pré-opératoire. La prévalence de la CM est élevée chez les patients atteints de cancer. Nous avons évalué l'impact de la CM sur la transfusion et les complications post-opératoires.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, réalisée au CHU de Lille, analysant 571 patients bénéficiant d'une chirurgie de résection carcinologique majeure. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de la CM absolue (CMA : Ferritinémie (Ft) < 30 ng/mL ou Ft 30-100 ng/mL et Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) < 20 % et/ou *C-Reactive Protein* (CRP) > 5 mg/L) et de la CM fonctionnelle (CMF : Ft 100-500 ng/mL et CST < 20 %) sur les taux de transfusion et de complications post-opératoires à 30 jours, chez les patients non anémiques. La CMA correspond à un stock corporel en fer effondré et la CMF à une séquestration du fer disponible pour l'érythropoïèse.

Résultats : 405 patients (70,9 %) n'avaient pas d'anémie. Parmi eux, 145 (35,8 %) présentaient une CM : il existait 86 CMA (21,2 %) et 59 CMF (14,6 %). En post-opératoire, le taux de transfusion était plus important chez les patients ayant une CMA ou une CMF, par rapport aux patients n'ayant pas de CM (respectivement 20 % et 11,9 %, $p=0,028$). On observait plus de complications chez les patients ayant une CMA ou une CMF, par rapport aux patients n'ayant pas de CM (respectivement 24,1 % et 15 %, $p=0,023$). Il existait également plus de complications respiratoires chez les patients recevant une transfusion ($p=0,0067$). En comparant les sous-groupe 2 à 2, il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant une CMA, une CMF et n'ayant pas de CM, du fait de trop faibles effectifs.

Conclusion : En l'absence d'anémie, une CM pré-opératoire augmente significativement le taux de transfusion post-opératoire et de complications respiratoires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE
Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN
Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE