

Anémie de réanimation : physiopathologie et prise en charge

Anaemia of the critically ill patients: pathophysiology and management

S. Lasocki · T. Gaillard · E. Rineau

Reçu le 10 février 2013 ; accepté le 20 mai 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'anémie de réanimation est une pathologie fréquente, concernant près de 80 % des patients, et associée à une morbidité importante. Sa physiopathologie repose sur un défaut de synthèse et d'effet de l'érythropoïétine et sur des perturbations majeures du métabolisme du fer. Une meilleure connaissance de ce métabolisme et de sa régulation par l'hepcidine offre de nouvelles pistes thérapeutiques. Pour le moment, une attention particulière aux spoliations sanguines et une prescription individualisée de la transfusion sanguine sont les principaux éléments de la prise en charge.

Mots clés Anémie · Réanimation · Carence martiale · Transfusion

Abstract Anaemia is frequent in the critically ill patients, present in almost 80% of them. Anaemia is associated with worse outcome and increased mortality. Its pathophysiology combines disturbances of erythropoietin synthesis and iron metabolism. The better understanding of iron metabolism regulation by the hormone hepcidin may offer new therapeutic perspectives. However, to date, anaemia management requires mainly prevention of blood spoliations, mainly by reducing blood sampling, and tailored blood transfusions.

Keywords Anaemia · Critical care · Iron deficiency · Blood transfusion

Introduction

L'anémie est tellement fréquente en réanimation que l'on finit par ne plus la prendre en compte, notamment parce que les

seuils transfusionnels recommandés sont plus bas qu'il y a une dizaine d'années. Les principales données sur le sujet remontent au début des années 2000, avec deux études multicentriques observationnelles menées en Europe [1] et en Amérique du Nord [2], qui montraient que : (i) beaucoup de patients sont anémiques dès l'admission en réanimation (29 % ont une hémoglobine [Hb]<10 g/dL [1]), (ii) que cette anémie s'aggrave au cours du séjour et (iii) qu'il existe une association entre taux d'Hb et durée de séjour voir mortalité (pour une Hb<9 g/dL) [1,2]. En outre, la transfusion sanguine est fréquente, concernant 37 à 44 % des patients dans ces études [1,2]. La proportion de patients transfusés dépasse même 70 % lorsque le séjour se prolonge au-delà d'une à deux semaines. Depuis les travaux d'Hébert et al. [3], les seuils transfusionnels ont été revus à la baisse [4]. On comprend dès lors que de nos jours, l'anémie, qui était déjà fréquente, le soit encore plus et qu'elle soit plus sévère. Ainsi, Walsh et al. sur une cohorte plus récente de 1 028 patients, ont observé que 87 % des hommes et 79,6 % des femmes sont anémiques à la sortie de réanimation [5]. Enfin, l'anémie persiste longtemps, avec 50 % des patients toujours anémiques à six mois de la sortie de réanimation [6].

L'objet de cette revue est de décrire la physiopathologie de cette anémie afin de donner les différentes pistes thérapeutiques. En outre, certaines données récentes questionnent le rôle délétère de la transfusion et seront discutées. Plusieurs mécanismes interviennent dans la physiopathologie de cette anémie, quelle que soit la pathologie initiale du patient (Fig. 1).

Physiopathologie de l'anémie de réanimation : « une anémie des maladies chroniques »

Toutes les étapes de l'érythropoïèse sont potentiellement altérées dans l'anémie de réanimation, depuis la production médullaire à proprement parler jusqu'à la destruction des hématies (l'érythrophagocytose), principalement du fait de l'inflammation. Toutes ces étapes ont en commun d'interagir avec le métabolisme du fer [7].

S. Lasocki (✉) · T. Gaillard · E. Rineau
LUNAM Université, Université d'Angers,
CHU d'Angers, pôle d'anesthésie-réanimation,
CHU Angers, 4 rue Larrey, F-49933 Angers cedex 9, France
e-mail : sigismond@lasocki.com

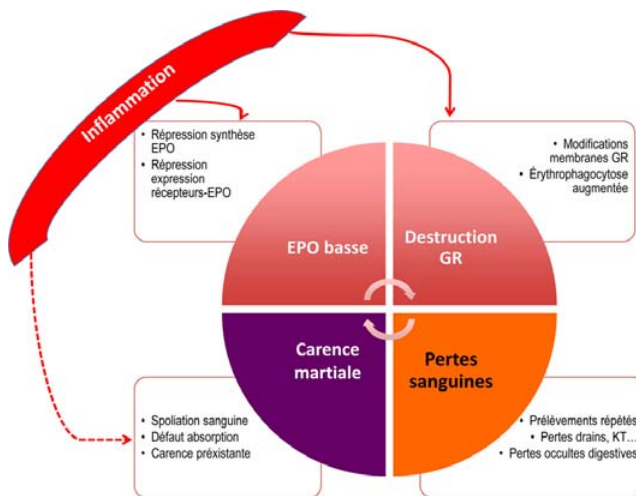


Fig. 1 Principaux mécanismes de l'anémie de réanimation. L'inflammation joue un rôle particulièrement important sur les différents mécanismes de l'anémie de réanimation. EPO : érythropoïétine ; GR : globules rouges

L'érythropoïèse médullaire est réduite

Dans les rares études disponibles sur la réponse médullaire à l'anémie des patients de réanimation, le taux d'érythroblastes circulants est anormalement bas par rapport aux taux d'hémoglobine, et ce quel que soit le type de patients concernés (septiques, polytraumatisés ou autres) [8-10]. Cette insuffisance de production d'érythrocytes est liée en partie à une apoptose des progéniteurs médullaires. Cette dernière est probablement induite par des facteurs circulants, le sérum de patients polytraumatisés étant par exemple capable d'inhiber la croissance des progéniteurs médullaires en culture jusqu'à deux semaines après le traumatisme [11]. La voie FAS/FAS-ligand a été impliquée dans cette signalisation, et cette apoptose est partiellement réversible par de fortes doses d'érythropoïétine (EPO) [12]. D'autres voies d'induction de l'apoptose ont été décrites dans l'inflammation, qui impliquent notamment le céramide [13]. Hormis les agents stimulants de l'érythropoïèse (i.e. l'EPO), il n'y a pas de traitement connu pour inhiber cette apoptose in vivo.

La synthèse d'érythropoïétine est réprimée

Parallèlement ou conjointement aux taux d'érythroblastes anormalement bas, les taux observés d'EPO sont également inappropriés [10,13] : la relation inverse qui existe normalement entre les concentrations d'EPO et d'Hb est effectivement très perturbée chez les patients de réanimation [8,9,11,14]. Cette répression de synthèse de l'EPO est transcriptionnelle, médiée par les cytokines pro-inflammatoires (*Tumor necrosis factor* [TNF]- α , interleukine [IL]-1 et IL-6). En plus de cette inhibition de synthèse de l'EPO, on

observe une diminution de l'expression de ses récepteurs. Cette répression de l'EPO peut persister longtemps. Ainsi, six mois après la sortie de réanimation, on observe des taux d'EPO anormalement bas chez la moitié des patients qui étaient anémiques à la sortie [6].

La durée de vie des globules rouges est diminuée

Physiologiquement, la durée de vie des globules rouges est de 120 jours, avec apparition progressive de signes de sénescence des érythrocytes caractérisée par une modification de la composition membranaire et cytoplasmique, une moindre déformabilité et un bourgeonnement membranaire avec externalisation de phosphatidyl-sérine signant une apoptose [15]. Ces anomalies conduisent à l'érythrophagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et du foie, puis à leur destruction dans des phagolysosomes. Cette érythrophagocytose permet le recyclage du fer hémique (i.e. la récupération du fer de l'hémoglobine pour l'érythropoïèse).

Les cytokines pro-inflammatoires induisent une diminution de la durée de vie des globules rouges [16]. Ainsi, chez les hématies de patients septiques, on observe en partie les mêmes modifications structurales que chez les érythrocytes sénescents [17]. Ceci explique probablement la réduction de durée de vie des érythrocytes observée chez les patients de réanimation. L'érythropoïèse des patients de réanimation est donc grandement altérée du fait d'un défaut de synthèse et d'un blocage de l'effet de l'EPO. Cependant, cette érythropoïèse est également limitée par des anomalies du métabolisme du fer qui semblent être centrales dans la physiopathologie des anémies inflammatoires [13].

Le métabolisme du fer est altéré

Il est connu depuis longtemps que l'inflammation est responsable d'une anémie normo- ou modérément microcytaire avec hypoferrémie [18]. La découverte récente de l'hepcidine, l'hormone qui régule le métabolisme du fer, a éclairé d'un jour nouveau ce lien entre inflammation et métabolisme du fer [7,13,19]. L'hepcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés, synthétisée par le foie, sécrétée dans le sang et rapidement éliminée dans les urines. La cible de l'hepcidine est la ferroportine, seule protéine membranaire connue permettant l'exportation du fer, et principalement exprimée au niveau macrophagique et duodéal. En se fixant à la ferroportine, l'hepcidine induit son internalisation et sa dégradation [20], empêchant ainsi la sortie du fer des macrophages – pour son recyclage dans l'érythropoïèse – et des entérocytes duodénaux – limitant ainsi l'absorption du fer digestif (Fig. 2). L'hepcidine est donc une hormone hyposidéremiante. Plus l'hepcidine est élevée, plus le fer sérique est bas et difficile à mobiliser.

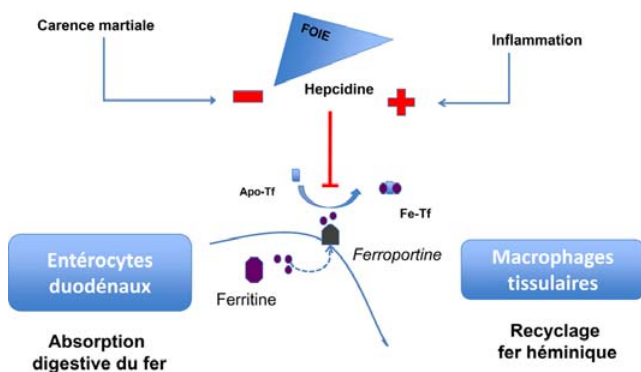


Fig. 2 Régulation du métabolisme du fer et rôle de l'hépcidine. L'hépcidine est une hormone hyposidéremiante, qui réprime l'absorption digestive du fer au niveau duodénal et le recyclage du fer héminique (provenant de la destruction des hématies sénescentes) au niveau macrophagique

L'inflammation, et en particulier l'IL-6, stimule la synthèse d'hépcidine [21], qui est responsable du profil du bilan martial observé dans les anémies inflammatoires (diminution du fer sérique et augmentation de la ferritinémie) [22], réalisant ainsi une carence martiale « fonctionnelle ». Le dosage sérique de l'hépcidine chez les patients de réanimation a confirmé ces résultats, montrant en outre que ce dosage pourrait permettre de faire le diagnostic de carence martiale « vraie » [23]. En effet, la carence martiale est connue pour réprimer la synthèse de l'hépcidine, même en présence d'inflammation [24], et les pertes en fer peuvent être importantes chez les patients (cf. infra).

Rôle des spoliations sanguines dans l'anémie de réanimation

Les pertes sanguines chez les patients de réanimation varient selon le type de pathologie : chirurgicale, médicale, traumatologique et autres. Mais tous sont exposés à des pertes sanguines « obligatoires » qu'elles soient liées aux prélèvements sanguins répétés, à des pertes occultes (hémorragie digestive, pose de cathéter) ou autres. Toute perte d'hémoglobine constitue une perte en fer, pouvant conduire à une véritable carence martiale.

Importance des pertes sanguines en réanimation

Il y a près de 30 ans, les médecins étaient comparés à des vampires dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* [25] accompagnant un article montrant une association entre la présence d'un cathéter artériel et l'augmentation du nombre et du volume des prélèvements (en moyenne 41,5 ml/jour) [26]. Ces auteurs considéraient que les prélè-

vements sanguins étaient directement responsables de la transfusion de deux culots globulaires. Malheureusement, ces constatations sont toujours d'actualité ! En effet, les volumes quotidiens des prélèvements vont de 27 à 40 mL/jour [1,8,9]. Pour certains, c'est même 62 ± 29 ml/jour (dont plus de 25 % liés à la purge de l'artère) [27]. Des modélisations montrent que ces prélèvements peuvent être responsables d'une anémie très rapidement (dès le cinquième jour) selon la masse sanguine initiale (dépendante du sexe, du poids et de l'Hb initiale) [28].

Associées à ces pertes sanguines dues aux examens biologiques, il existe de multiples causes de spoliation sanguine (drainages divers, pose de cathéters, circuit d'épuration extrarénal, etc.). Sur trois semaines, ces pertes cumulées représentent de 826 à 1548 ml de sang [8]. En plus de ces pertes « quantifiables » existent des saignements occultes, digestifs ou autres, une évaluation par mesure des variations d'Hb estime ces pertes à 128 ml/jour chez les patients anémiques [9]. Ceci peut représenter une perte en fer élément de 64 mg/jour (selon l'hématocrite des patients). On comprend pourquoi environ 10 à 40 % des patients hospitalisés en réanimation ont une carence martiale [9,23,29,30]. Il faut souligner ici que les carences en B12 et folates sont exceptionnelles [9].

Impact de ces pertes sanguines sur le métabolisme du fer

Comme nous l'avons déjà souligné, l'hépcidine est centrale dans la régulation du métabolisme du fer et la carence martiale a une régulation négative sur son expression [31], de même que l'EPO [32,33]. La répression de l'hépcidine permet une mobilisation du fer depuis les réserves macrophagiques [24]. Ces pertes sanguines, qui conduisent à des pertes en fer, viennent compliquer le tableau de l'anémie de réanimation, en associant des pertes en fer « vraies » à un déficit de mobilisation des réserves du fait de l'inflammation (carence martiale fonctionnelle). Le diagnostic de la carence martiale est donc complexe et revêt plusieurs formes.

La carence martiale fonctionnelle

C'est la carence la plus fréquente en présence d'inflammation. Il s'agit d'un concept récent, qui nécessite de nouveaux outils biologiques pour être mis en évidence. On parle de carence martiale fonctionnelle en présence d'un déséquilibre entre les besoins en fer pour l'érythropoïèse médullaire et les apports plasmatiques. Ceci conduit à un défaut d'hémoglobinisation des globules rouges. Les marqueurs biologiques de cette érythropoïèse déficiente en fer sont le pourcentage de globules rouges hypochromes (>10 %) [34,35], la concentration en hémoglobine des réticulocytes

(<29 pg) [30], le récepteur soluble de la transferrine (augmenté >1,4 ou >5 mg/L, selon les kits de dosage) [8,13,36] et le rapport zinc-protoporphyrine érythrocytaire / hème [37]. Seuls les deux premiers ont été utilisés en réanimation [8,23,34]. Toutefois ce concept est mieux étudié dans les autres anémies des pathologies chroniques, en particulier l'anémie des cancers, et semble intéressant. Une carence martiale fonctionnelle pourrait indiquer un traitement martial [13,35,38]. Actuellement, c'est l'élévation du ratio entre le taux de récepteur soluble de la transferrine et le log de la ferritine qui est le meilleur indicateur de carence fonctionnelle [7,13,35].

L'hepcidine pourrait être un meilleur marqueur de carence martiale en réanimation, du fait de son rôle physiologique central dans le métabolisme du fer. Plusieurs études ont validé ce concept [23,39]. Cependant, actuellement, le dosage de l'hepcidine n'est pas disponible en pratique courante. Les différentes méthodes disponibles (principalement *enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA] et spectrométrie de masse) ne sont pas encore validées [40]. De nouvelles études s'imposent afin de mieux explorer ces concepts chez les patients de réanimation. En effet, chez ces patients, le métabolisme est très perturbé [41]. Cependant, le dosage de l'hepcidine pour le diagnostic de carence martiale semble prometteur.

Prise en charge thérapeutique de l'anémie de réanimation

Plusieurs axes de prise en charge existent : le traitement par EPO, le traitement martial, la limitation de la spoliation sanguine et, bien entendu, la transfusion sanguine.

Intérêt de l'érythropoïétine en réanimation ?

Voilà plus de dix ans que paraissait la première étude randomisée contrôlée évaluant l'intérêt de l'EPO chez des patients de réanimation [42]. Depuis, plus de huit études randomisées (incluant 3 200 patients) ont été publiées [8,42-47]. Dans ces travaux, le critère de jugement principal était soit le taux de réticulocytes (et non d'Hb), soit la transfusion sanguine (en nombre de culots globulaires ou en proportion de patients transfusés). Ces études, regroupées en méta-analyse, montrent que l'EPO est efficace pour réduire la proportion de patients transfusés (odds ratio 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) : [0,64-0,84]) et le nombre de culots globulaires transfusés par patient (-0,41 ; IC95 [0,1-0,74] culots/patient) [48]. Cependant, les balances coût/efficacité et bénéfice/risque semblent peu favorables, d'autant que les politiques transfusionnelles n'étaient pas contrôlées dans les principales études [44,45]. La dernière étude, avec des seuils transfusionnels

abaissés, ne retrouve pas d'effet sur la transfusion [45]. De fait, c'est dans la première semaine d'hospitalisation que la grande majorité des patients est transfusée [1,2] alors que la réponse à l'EPO n'apparaît qu'à partir du huit au 14^e jour.

Malgré tout, il persiste un rationnel à l'utilisation de l'EPO dans la correction de l'anémie et ces études visaient principalement à réduire la transfusion et non à traiter l'anémie. Nous avons déjà souligné que pour certains patients (environ 50 % des patients anémiques à la sortie), la répression de synthèse de l'EPO persiste plus de six mois [6]. Cette population, de même que les patients qui présentent une insuffisance rénale, devrait bénéficier d'un traitement par agents stimulants de l'érythropoïèse [49]. La population, cible de ces traitements, et surtout les modalités pratiques restent cependant à définir.

Intérêt du traitement martial ?

La prévalence de la carence martiale à l'admission en réanimation est relativement importante. Elle concerne 20 à 40 % des patients [23,29,30,50]. Les spoliations sanguines répétées réduisent les réserves en fer des patients. Il existe donc un intérêt potentiel au traitement martial en réanimation. De fait, 25 % des réanimateurs interrogés déclarent prescrire régulièrement du fer [51]. L'efficacité et la tolérance du traitement martial ont cependant été peu étudiées en réanimation. Contrairement aux idées reçues, le fer ne semble pas toxique (tant sur le plan du stress oxydant que du risque infectieux) et a même montré son efficacité, au moins expérimentalement [52]. Il est donc légitime de proposer un tel traitement [50]. A priori, le traitement per os ne semble pas être le bon choix, du fait des problèmes d'absorption (réprimée par l'inflammation), des doses peu importantes (seuls 10-15 % des doses administrées sont absorbés) et de ses nombreux effets secondaires digestifs. Cependant, une étude récente, randomisée contrôlée en double aveugle, a montré l'intérêt d'une supplémentation systématique en fer oral (375 mg x 3/jour) sur la réduction des besoins transfusionnels [53]. C'est pourtant le fer injectable qui semble plus approprié en réanimation. En effet, le fer injectable (non dextran) est supérieur aux fers oraux pour la correction de l'anémie [54]. Mais il existe peu d'études en réanimation. De faibles doses de fer intraveineux (20 mg/j pendant 14 jours) ne permettent pas d'augmentation significative du taux d'Hb à J21 [8]. La réponse à l'EPO est en revanche bien plus importante lorsque l'on associe du fer intraveineux (300 mg/semaine pendant trois semaines) que du fer oral [46,48]. Si le traitement par le fer intraveineux semble intéressant, en particulier en association avec l'EPO, il n'existe pas suffisamment d'éléments pour le recommander actuellement et l'intérêt du traitement martial dans cette situation reste à évaluer [50].

Diminution de la spoliation sanguine

Finalement, nous avons vu que le traitement pharmacologique de l'anémie est plutôt décevant. Il convient donc de limiter les pertes au maximum. Différentes stratégies ont été proposées : l'utilisation de tubes pédiatriques et la restitution du volume de la purge [55,56]. Ces pratiques permettent de réduire le volume quotidien des prélèvements de 33 à 80 %. Ainsi, il est possible de réduire les besoins transfusionnels [56] et, surtout, d'augmenter les taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation [55]. Pourtant, ces pratiques, bien que simples, économiques et efficaces, ne sont absolument pas répandues. Une enquête de pratique australienne montre qu'aucun des services interrogés n'utilisait de tube pédiatrique et seuls 16 % restituaient la purge [55].

Transfusion sanguine en réanimation

Même si la transfusion sanguine semble être le traitement de l'anémie, son intérêt est très discuté. Les recommandations actuelles sont plutôt restrictives : le seuil transfusionnel pour un patient de réanimation est de 7 g/dL, et éventuellement autour de 8-9 g/dL en présence de plusieurs pathologies [4]. Ces recommandations reposent sur l'association retrouvée entre transfusion sanguine et morbidité [1,2,57] et surtout sur une large étude randomisée contrôlée qui comparait une stratégie restrictive (seuil transfusionnel à 7 g/dL) à une stratégie libérale (seuil à 9 g/dL) et montrait une non-infériorité de la première (et même une supériorité chez les patients les plus jeunes et les moins sévères) [3]. Ceci a été confirmé dans plusieurs méta-analyses qui montraient une réduction de la transfusion sanguine (-1,19 ; IC95 [-1,85-0,53], unités/patient) [58] et reste une recommandation forte pour les patients anémiques de réanimation « à l'état stable » [59].

Ces données reposent sur des études utilisant une variété importante de produits sanguins, déleucocytés ou non, plus ou moins âgés... Or les mécanismes responsables de la morbidité de la transfusion sont toujours l'objet de débat. Des données plus récentes ne retrouvent pas d'association entre transfusion et morbidité, voir tendent à suggérer un bénéfice chez certains patients [60,61]. C'est pourquoi la valeur de l'hémoglobine ne doit pas être le seul élément de la décision de transfusion, cette valeur seuil doit être discutée en fonction du contexte clinique et de la tolérance. Avant de faire des recommandations sur le type de produits sanguins à utiliser, il faut attendre les résultats des études en cours afin de connaître également l'impact de l'âge des culots globulaires.

Quelques principes méritent d'être rappelés [59] :

- la plupart des patients de réanimation tolèrent une $Hb \geq 7$ g/dL ;

- en cas de nécrose myocardique, la valeur cible est probablement à 8 g/dL ;
- dans la phase initiale d'un choc septique, l'objectif peut être supérieur ;
- il faut éviter la transfusion des patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
- il faut transfuser les patients unité / unité globulaire (en dehors des situations d'hémorragie aiguë).

Conclusion

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

Conflits d'intérêt Le Pr Lasocki déclare avoir été consultant pour les laboratoires Vifor Pharma. Les Drs Gaillard et Rineau n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-507
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2004) The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39-52
3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409-17
4. XXXIII^e conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence (2003) Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=250
5. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al (2006) Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 32:100-9
6. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS (2009) Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 37:1906-12
7. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, et al (2011) Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 114: 688-94
8. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, et al (2000) Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant

- human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:2773–8
9. von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al (1999) Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 27:2630–9
 10. Robinson Y, Hostmann A, Matenov A, et al (2006) Erythropoiesis in multiply injured patients. *J Trauma* 61:1285–91
 11. Wu JC, Livingston DH, Hauser CJ, et al (2001) Trauma inhibits erythroid burst-forming unit and granulocyte-monocyte colony-forming unit growth through the production of TGF-beta1 by bone marrow stroma. *Ann Surg* 234:224–32
 12. Claessens YE, Fontenay M, Pene F, et al (2006) Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 174:51–7
 13. Weiss G, Goodnough LT (2005) Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352:1011–23
 14. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al (1997) Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23:159–62
 15. Beaumont C, Canonne-Hergaux F (2005) [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfus Clin Biol* 12:123–30
 16. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al (1989) Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *Faseb J* 3:1637–43
 17. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al (2003) Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 510:109–14
 18. Torti FM, Torti SV (2002) Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99:3505–16
 19. Ganz T (2003) Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102:783–8
 20. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al (2004) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306:2090–3
 21. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al (2004) IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113:1271–6
 22. Darveau M, Denault AY, Blais N, et al (2004) Bench-to bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 8:356–62
 23. Lasocki S, Baron G, Driss F, et al (2010) Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 36:1044–8
 24. Lasocki S, Millot S, Andrieu V, et al (2008) Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 36:2388–94
 25. Burnum JF (1986) Medical vampires. *N Engl J Med* 314:1250–1
 26. Smoller BR, Kruskall MS (1986) Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 314:1233–5
 27. Alazia M, Colavolpe JC, Botti G, et al (1996) [Blood loss from diagnostic laboratory tests performed in intensive care units. Preliminary study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 15:1004–7
 28. Lyon AW, Chin AC, Slotsve GA, et al (2013) Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Comput Biol Med* 3:84–90
 29. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al (2001) Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 16:36–41
 30. Fernandez R, Tubau I, Masip J, et al (2010) Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study. *Anesthesiology* 112:1211–5
 31. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al (2002) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 110:1037–44
 32. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al (2006) Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 108:3730–5
 33. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, et al (2006) Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 55:667–74
 34. Bellamy MC, Gedney JA (1998) Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 352:1903
 35. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, et al (2006) The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 23:23–36
 36. Brugnara C (2003) Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 49:1573–8
 37. Labbe RF, Dewanji A (2004) Iron assessment tests: transferrin receptor vis-a-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem* 37:165–74
 38. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J (2007) Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 369:1502–4
 39. Cheng PP, Jiao XY, Wang XH, et al (2010) Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin Exp Med* 11:33–42
 40. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, et al (2011) Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 57:1650–69
 41. Piagnerelli M, Vincent JL (2004) Role of iron in anaemic critically ill patients: it's time to investigate! *Crit Care* 8:306–7
 42. Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al (1998) High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 44:361–7
 43. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27:2346–50
 44. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827–35
 45. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al (2007) Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 357:965–76
 46. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al (2005) Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care* 9:R508–515
 47. Vincent JL, Spapen HD, Creteur J, et al (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 34:1661–7
 48. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, et al (2007) Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 177:725–34
 49. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, et al (2006) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 34:2310–6
 50. Heming N, Montravers P, Lasocki S (2011) Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 15:210
 51. Lasocki S, Garnier M, Ley L, et al (2008) [How is iron prescribed in French ICUs: a practice survey]. *Ann Fr Anesth Reanim* 27:909–14

52. Heming N, Letteron P, Driss F, et al (2012) Efficacy and toxicity of intravenous iron in a mouse model of critical care anemia. *Crit Care Med* 40:2141–8
53. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al (2009) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 10:9–19
54. Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al (2007) Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 47:1905–18
55. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM (2006) Highly conservative phlebotomy in adult intensive care—a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 34:434–7
56. Foulke GE, Harlow DJ (1989) Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 17:1143–5
57. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, et al (2003) Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 54:898–905
58. Carson JL, Carless PA, Hebert PC (2013) Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA* 309:83–4
59. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al (2009) Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 37:3124–57
60. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, et al (2008) Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 108:31–9
61. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, et al (2010) Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 14:R92