



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Le 27 Mai 2014

Par

Rémi COLSON

Né le 7 Novembre 1983 à Nancy

L'anémie par prélèvements sanguins

Une étude réalisée chez les patients admis en USIC au CHU de Nancy

pour syndrome coronarien aigu

Examineurs de la thèse:

M. le Professeur Nicolas SADOUL

Président du Jury

M. le Professeur Alain GERARD

Juge

Me la Professeure Rosa Maria RODRIGUEZ- GUEANT

Juge

M. le Docteur Frédéric MOULIN

Juge

M. le Docteur Jean-Marc SELLAL

Directeur et Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR 2^{ème}

sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT 3^{ème}

sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS 3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT 2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Professeur
Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Professeure
Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*) Docteure

Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN 2^{ème}
sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*) Docteur

Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*) Docteure Lina
BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*) Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*) Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE Madame

Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL Monsieur

Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Monsieur

Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE Monsieur

Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A) Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) Brown University, Providence (U.S.A) Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) Vanderbilt University, Nashville (U.S.A) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A) Université de Pennsylvanie (U.S.A) Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) Université d'Helsinki (FINLANDE) Professeur James STEICHEN (1997) Université d'Indianapolis (U.S.A) Professeur Duong Quang TRUNG (1997) Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM) Professeur Daniel G. BICHET (2001) Université de Montréal (Canada) Professeur Marc LEVENSTON (2005) Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007) Université de Dundee (Royaume-Uni) Professeur Yunfeng ZHOU (2009) Université de Wuhan (CHINE) Professeur David ALPERS (2011) Université de Washington (U.S.A) Professeur Martin EXNER (2012) Université de Bonn (ALLEMAGNE)

DEDICACES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS SADOUL
PROFESSEUR DE CARDIOLOGIE

Nous vous sommes infiniment reconnaissant du fait que vous avez accepté, dans l'urgence, de remplacer Monsieur le Professeur Etienne ALIOT et de prendre la Présidence de notre Jury. Ce faisant, vous avez rendu possible la soutenance de notre thèse.

Nous avons eu l'honneur d'assister à vos cours magistraux durant notre externat, à vos staffs et aux cours destinés aux externes au service de Cardiologie, ainsi qu'à certaines de vos interventions dans le cadre de notre formation médicale continue.

Nous tenons à vous exprimer ici, Monsieur le Président et Cher Maître, notre très grande gratitude ainsi que notre très profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN GERARD
PROFESSEUR DE REANIMATION MEDICALE**

Nous sommes profondément touché par l'intérêt que vous avez manifesté pour nos travaux, et très honoré que vous ayez accepté de juger notre thèse.

Nous avons eu l'honneur d'assister à vos cours magistraux durant notre externat. Nous gardons comme principal souvenir de nos gardes au sein de l'ex-« TD6 », la disponibilité de l'ensemble du personnel médical pour répondre aux questions posées par les externes.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur et Cher Maître, l'expression de nos très sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

MADAME LA PROFESSEURE ROSA MARIA RODRIGUEZ-GUEANT
PROFESSEURE DE NUTRITION

Vous avez autorisé, en tant que Praticien-Chef du service de Biochimie et Biologie moléculaire du CHU de Nancy – Brabois, la consultation de vos bases de données.

Vous nous avez directement aidé lors de la réalisation du recueil de données en mettant à notre disposition votre matériel informatique. Vous nous avez également prodigué de précieux conseils quant à la conception de notre étude.

Vous nous avez témoigné un vif intérêt concernant l'avancement de nos travaux.

Vous avez accepté de juger notre thèse.

Nous vous prions de recevoir ici, Madame et Cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

**MONSIEUR LE DOCTEUR FREDERIC MOULIN
CARDIOLOGUE - PRATICIEN HOSPITALIER**

Vous avez autorisé, en tant que Praticien-Chef de l'Unité de Soins Intensifs Cardio-vasculaires de l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, le recueil des données nominatives nécessaires à la réalisation de notre étude.

Vous avez accepté de juger notre travail. Nous espérons que les résultats de nos travaux vous seront utiles, ainsi qu'à l'ensemble de votre unité et de vos patients.

Veillez agréer, Docteur, l'expression de nos chaleureux remerciements.

**MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-MARC SELLAL
CARDIOLOGUE - PRATICIEN HOSPITALIER**

Vous avez été l'initiateur de ce passionnant travail. Nous vous remercions de nous en avoir confié la réalisation.

Nous avons déjà eu l'honneur et la joie de travailler sous votre responsabilité au cours de notre externat. Nous vous sommes très reconnaissant pour l'ensemble des savoirs que vous nous avez transmis, qui nous ont été fort utiles plus tard dans notre cursus et jusqu'à aujourd'hui. Nous vous remercions d'avoir soutenu moralement la petite troupe d'externes placée à l'époque sous votre responsabilité, et pour y avoir insufflé une remarquable cohésion.

A toutes les étapes de notre thèse, nous avons pu bénéficier de vos précieux conseils ainsi que de vos patientes relectures et corrections.

Nous vous sommes très reconnaissant de la confiance que vous nous avez accordée au cours de ces douze derniers mois. Nous espérons que ce travail, une fois achevé, répondra à vos attentes et qu'il vous fera honneur.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude, ainsi que de notre amitié.

NOUS TENONS EGALEMENT A REMERCIER LES PERSONNES DONT LE ROLE A ETE PRIMORDIAL DANS LE BON DEROULEMENT DE NOS TRAVAUX

**MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE ALIOT
PROFESSEUR DE CARDIOLOGIE**

Notre thèse n'aurait jamais pu être réalisée sans votre accord, ni la confiance que vous nous avez accordée. Ayant dû renoncer à la Présidence de notre Jury, vous avez pris les dispositions pour être remplacé et permettre la soutenance de notre thèse.

Nous avons tiré profit de vos enseignements lors de vos cours magistraux, des staffs hebdomadaires du service de Cardiologie, ainsi qu'au cours de séances de formation continue.

Nous tenons à vous exprimer ici, Monsieur et Cher Maître, notre très grande reconnaissance ainsi que notre très profond respect.

**MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN DEVIGNES
HEMATOLOGUE – PRATICIEN HOSPITALIER**

Vous avez autorisé, en tant que Praticien-Chef du service d'Hématologie du CHU de Nancy – Brabois, l'exploitation des données informatiques nécessaires à nos calculs.

Veuillez agréer, Docteur, l'expression de nos très sincères remerciements.

**MADAME IRAWATI LEMONNIER
EPIDEMIOLOGISTE**

Nous avons été très heureux de bénéficier de vos précieux conseils ainsi que de vos chaleureux encouragements dans le cadre de la réalisation de la présente thèse. Nous avons été très touché par votre grande disponibilité, par le grand intérêt que vous avez porté à notre étude, ainsi que par vos encouragements.

Soyez ici chaleureusement remerciée pour l'aide inestimable que vous nous avez apportée.

**MESDAMES DELPHINE VAN DE WALLE, ADELIN DAZY, SOPHIE ADAM-FAVE
SECRETAIRES (SERVICES D'HEMATOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, CARDIOLOGIE)**

Nous vous remercions bien chaleureusement pour la manière dont chacune d'entre vous nous a aidé aux différentes étapes de la réalisation de nos travaux.

A MES MAÎTRES, CONFRÈRES ET COLLEGUES

A nos Maîtres, les Professeurs Henry COUDANE, Paolo DI PATRIZIO et Francis RAPHAEL, nous vous présentons à chacun nos très sincères remerciements pour l'aide que vous nous avez directement apportée à divers moments de notre cursus.

Au Docteur Violaine MAUFFREY, pour l'aide que tu m'as apportée dans la conception de mon mémoire.

A mes co-externes et co-internes. A tous mes maîtres d'externat du CHU de Nancy.

Aux médecins, aux chirurgiens et aux sages-femmes du Centre Hospitalier Saint-Charles de Saint-Dié et du Centre Hospitalier Marie-Madeleine de Forbach. Un hommage particulier au Docteur Riad HATAHET, pédiatre-allergologue: sois ici remercié pour le partage généreux de tes connaissances, ainsi que pour ta grande gentillesse. Au trio dynamique du SAU: les Docteurs Khalid BENMOUSSA, Claude BOSC et Christophe GRANGE: je vous salue bien bas, messieurs.

A Monsieur le Docteur Jean-Philippe GODENIR: pour avoir accepté que j'effectue mon dernier stage hospitalier dans votre service, pour avoir généreusement partagé vos connaissances, et pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ces six mois, soyez ici chaleureusement remercié. Un grand merci aux Docteurs Youssouf CAMARA, Eyad NUKKARI, Ramy TRABELSI et Stefan WATREMEZ. J'ai pris grand plaisir à travailler avec vous tous. Vous avez été un peu plus que des confrères.

A toute l'équipe du service de Protection Maternelle et Infantile de Forbach, pour m'avoir accueilli au sein de votre structure.

A l'ensemble des médecins, infirmiers, aides-soignants, manipulateurs en radiologie, secrétaires médicales et agents de service hospitalier, qui m'ont intégré dans leurs équipes au cours de mon cursus, sans oublier les agents de sécurité de Saint-Dié, les standardistes et ambulanciers de Forbach, ainsi que les sapeurs-pompiers de Faulquemont et des communes alentours.

A mon Maître de stage, le Docteur Michel LEGIEDA. Je vous remercie infiniment pour la qualité de l'enseignement pratique en Médecine Générale que vous m'avez dispensé, pour m'avoir fait découvrir notre noble spécialité, pour la confiance que vous m'avez accordée au cours de mon ultime stage puis des remplacements itératifs que j'ai effectué au sein de votre cabinet à Bambiderstroff. Je suis très honoré que vous m'ayez proposé de prendre votre succession, et vous suis reconnaissant de m'y aider activement à l'heure actuelle. Puisse l'ensemble de ma carrière ultérieure vous faire honneur. A celles et ceux qui vous sont chers.

A mon Maître de stage, le Docteur Bernard MUSIELAK. Je vous remercie pour votre dévouement et votre gentillesse. Aux Docteurs Michel SEMECAS et Raymond SCHMITT, merci pour votre confiance. A Madame Martine SCHEID, aux personnels des EHPAD, FAM et FAS dans lesquels je suis intervenu, j'adresse mes plus cordiales salutations.

A MA FAMILLE ET MES AMIS

A mes parents, pour l'amour inconditionnel que vous m'avez toujours porté, pour l'abnégation dont vous avez fait preuve durant toutes ces années, pour le soutien infaillible que vous m'avez offert. Soyez à jamais assurés de ma reconnaissance et de mon amour.

A mes tantes, mes oncles, ma marraine et mon parrain, mes cousines, cousins, petites-cousines et petits-cousins, pour tout le soutien que j'ai reçu de votre part durant ces années, pour les nombreuses fois où vous avez vainement tenté de me faire lever le pied, et pour les une ou deux fois où j'aurais vraiment mieux fait de vous écouter.

A la mémoire de mes grands-parents, à celle de mes prédécesseurs: les Docteurs Pierre, Geneviève et Jean COLSON, car aucune place ne reste vide bien longtemps. A ce propos, j'espère que celle ou celui qui écrira la même chose à mon sujet n'est pas trop pressé de naître.

A mon ami d'enfance Etienne GOBILLOT, parce que c'est toi. A ta famille.

A l'ensemble des camarades de lycée avec lesquels je garde des contacts encore aujourd'hui.

A Luce MARCHAL pour m'avoir soutenu intellectuellement et moralement depuis 15 ans, et pour être la personne que tu es. A André GERVAISE pour m'avoir appris à faire de grands plongeurs, au sens propre comme au figuré ; que ta mémoire soit ici honorée. A Annette et Gérard GUTTER pour leurs encouragements. Au Père Gilbert PIGNARD pour m'avoir guidé vers des choix justes et bons. A toi, Elise REMY, ainsi qu'à toute ta famille.

A Claire GLAY, Sophie GERARD et Coraline HINGRAY, pour l'aide et le soutien inestimables que vous m'avez apportés à l'époque bien lointaine du concours de P1.

Ma reconnaissance éternelle à ... à qui, déjà? Reprenons: Aude ACKET, Mélanie BERNHARD, Julie POPIEUL, Estelle PIERETTI, Elodie THOMAS, Maud JACQUE, Cécile CHEVILLARD, Emmanuel et Guillaume NOVY, Andy LOCATELLI, Pierre LOUIS, Matthieu MULLER, Julien DARMIAN, Pierre MARTIN, Yann CRAUS. Pour avoir été aussi nombreux à l'époque où j'ai mangé mon pain noir.

A mon ami Christian PIGNON, pour ta gentillesse, ta bonne humeur et pour nos aventures. Mon meilleur souvenir à Mélanie BOUCHE et Julie GIACOMETTI.

A ma charmante Sandrine GONZALEZ, pour tes encouragements, pour ton soutien réitéré au cours des moments de doute qui n'ont pas manqué d'émailler la réalisation de ce travail, et pour avoir réussi, quand c'était nécessaire, à me décoller de l'ordinateur.

A mes chers lointains correspondants: Bernard, Jean-Claude, Guillaume, Danny, Ivane, M. Delaunay et M. le Hutin, Carine, Anton et toute la compagnie.

A celles et ceux que j'ai oubliés.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

DEDICACES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION.....	22
PREMIERE PARTIE.....	23
RAPPELS DE PHYSIOLOGIE.....	24
Composition et rôles physiologiques des hématies	24
Hématies et NO: la fonction érythrocrine.....	26
Principaux acteurs de l'érythropoïèse.....	29
Vieillessement et mort des hématies.....	32
LES CAUSES DE L'ANEMIE	34
L'anémie inflammatoire.....	34
La décharge catécholaminergique.....	35
Le déficit en nutriments.....	35
L'hémodilution par insuffisance cardiaque aiguë.....	35
L'anémie médicamenteuse.....	36
L'anémie d'origine hémorragique.....	37
L'anémie provoquée par les prélèvements sanguins.....	38
RETENTISSEMENT SUR L'ISCHEMIE.....	41
Adaptation cardio-circulatoire physiologique à l'anémie.....	41
Hypothèses sur les effets de l'anémie en contexte ischémique	42
LES CONSEQUENCES DE L'ANEMIE.....	48
Données épidémiologiques.....	48
Complications de l'anémie dans la littérature.....	48
Influence de la chute du taux d'hémoglobine.....	53
TRAITEMENTS DE L'ANEMIE.....	56
La transfusion de culots érythrocytaires.....	56
La supplémentation martiale.....	60
L'hormonothérapie par érythropoïétine.....	60
Les substituts sanguins.....	62
PREVENTION DE L'ANEMIE	63
Diminution de la iatrogénie en hémodynamique interventionnelle.....	63
Réduction des volumes de prélèvements sanguins.....	64
Réduction des prescriptions d'analyses biologiques.....	68
SECONDE PARTIE.....	70
CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	71

PATIENTS, MATERIEL ET METHODES.....	72
Recrutement des patients.....	72
Critères d'exclusion.....	72
Informations nominatives.....	73
Informations biologiques.....	75
Codage des données.....	77
Analyse statistique.....	77
RESULTATS.....	79
Patients exclus de l'étude.....	79
Première sous-étude (perte d'hémoglobine supérieure à 2g/dL).....	79
Deuxième sous-étude: la survenue d'une anémie.....	90
DISCUSSION DES RESULTATS.....	100
Choix des seuils de discrétisation pour l'analyse multivariée.....	100
Anémie, chute du taux d'hémoglobine et prélèvements sanguins.....	100
Démographie et antécédents.....	104
Durée d'hospitalisation.....	104
Délai de constitution et persistance des anémies acquises.....	105
Taux d'hémoglobine à l'admission et leucocytémie maximale.....	106
Rôle de l'inflammation.....	106
Traitements pharmacologiques et endovasculaires.....	106
Complications.....	107
Analyses sensibles (non confirmées par le laboratoire d'Epidémiologie).....	107
Limites de l'étude.....	109
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	112
BIBLIOGRAPHIE.....	113
ANNEXE 1 : ANALYSE DESCRIPTIVE (Texte intégral).....	122
Première sous-étude (perte d'hémoglobine supérieure à 2g/dL).....	122
Deuxième sous-étude: la survenue d'une anémie.....	126
ANNEXE 2: PROJET D'ARTICLE.....	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA II : inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine 2
ATP : adénosine tri-phosphate
AVK : anticoagulant oral de type anti-vitamine K
BFU-E : précurseur érythroïde organisé en unités formant éclats
CFU-E : précurseur érythroïde organisé en unités formant colonies
CFU-GEMM : précurseur myéloïde commun organisé en unités formant colonies
CHU : centre hospitalier universitaire
CO₂ : di-oxyde de carbone
CRP : protéine C réactive
DPG : di-phosphoglycérate
EPO : érythropoïétine
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase
GMPc : guanosine mono-phosphate sous forme cyclique
GPIIbIIIa : glycoprotéine IIb-IIIa
GTP : guanosine tri-phosphate
[Hb] : taux d'hémoglobine
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HIF : facteur induit par l'hypoxémie
HR : hazard ratio
IC95% : intervalle de confiance à 95% de la moyenne
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IL : interleukine
MAP kinases: protéines kinases associées aux microtubules
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFκB : facteur nucléaire kappa de type B
NO : monoxyde d'azote
NOS : enzyme ou activité enzymatique NO synthétase

- eNOS ou NOS3 : activité NO synthétase de type 3 dite « endothéliale »

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

p : seuil de significativité

PI3K/Akt : complexe phosphatidylinositol kinase 3 / protéine kinase B

PKC : protéine kinase C

RR : risque relatif

SCA : syndrome coronarien aigu

- SCA ST- : SCA sans élévation persistante du segment ST
- SCA ST+ : SCA avec élévation persistante du segment ST, anciennement infarctus du myocarde

TGF- β : facteur de croissance tumorale de type β

TNF- α : facteur de nécrose tumorale de type α

USIC : unité de soins intensifs cardio-vasculaires

INTRODUCTION

L'anémie est un facteur pronostique péjoratif indépendant de mortalité et de survenue de complications graves chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs. Une abondante littérature atteste sa forte prévalence et sa tendance à persister à divers moments de la prise en charge des patients admis dans les unités de soins intensifs cardiovasculaires (USIC) suite à un syndrome coronarien aigu (SCA). Ces patients hospitalisés pour SCA sont particulièrement à risque de développer une anémie d'origine multifactorielle. Celle-ci peut résulter de complications liées à des carences nutritionnelles préalables ou acquises en hospitalisation. Sa principale origine est iatrogène. Les procédures d'hémodynamique interventionnelle comportent un risque hémorragique lié à la fois aux ponctions artérielles et aux traitements anti-thrombotiques. Une autre source non-négligeable de pertes sanguines est représentée par le volume sanguin prélevé pour analyses biologiques.

La présente thèse a porté sur des patients hospitalisés pour SCA à l'USIC de l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Matthieu (CHU de Nancy). Elle a cherché à établir une association entre le prélèvement de volumes sanguins élevés et la survenue d'anémies ou de fortes chutes du taux d'hémoglobine en cours d'hospitalisation.

Les traitements curatifs de l'anémie présentent une efficacité limitée et des dangers avérés. La transfusion de culots érythrocytaires voit ses indications se restreindre aux anémies les plus profondes, son rapport bénéfice-risque semblant défavorable au-delà d'un taux d'hémoglobine de 8,0 g/dL, voire à des taux plus faibles. Les alternatives thérapeutiques se révèlent souvent décevantes en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi.

La prévention de l'anémie iatrogène fait donc l'objet d'un intérêt croissant pour les équipes médicales. Au sein des unités d'hémodynamique interventionnelle, ce souci s'est traduit par l'amélioration des matériels et des techniques d'angioplastie en vue de limiter leurs risques hémorragiques. Concernant les prélèvements sanguins, des moyens techniques relativement simples existent depuis plusieurs années pour limiter la quantité de sang prélevée dans les unités de soins intensifs. Parallèlement à leur mise en œuvre, une réflexion semble nécessaire quant à la réduction des prescriptions d'examen biologiques.

PREMIERE PARTIE

Anémie et syndrome coronarien aigu

RAPPELS DE PHYSIOLOGIE

Les hématies jouent un rôle prépondérant dans la réalisation des échanges gazeux. Des recherches récentes sur l'hémoglobine et le métabolisme érythrocytaire leur attribuent un rôle actif dans l'homogénéisation des pressions au sein de la microcirculation, notamment par le biais la production du monoxyde d'azote (NO).

L'érythropoïèse et le maintien de la population érythrocytaire mature sont sous la dépendance de l'érythropoïétine (EPO) dont la sécrétion est régulée par de nombreux facteurs.

Composition et rôles physiologiques des hématies

Rappels sur la constitution et le métabolisme érythrocytaires

Une hématie mature a une forme de disque biconcave d'un diamètre de 7,8 microns, d'une épaisseur comprise entre 0,8 (zone centrale) et 2,6 microns (zone périphérique). Elle dispose d'un cytosquelette complexe ancré à la membrane par la protéine de bande 3, ce qui lui procure son caractère extrêmement déformable. Elle est capable de reprendre sa forme initiale après avoir traversé des capillaires d'un diamètre de 5 microns (1).

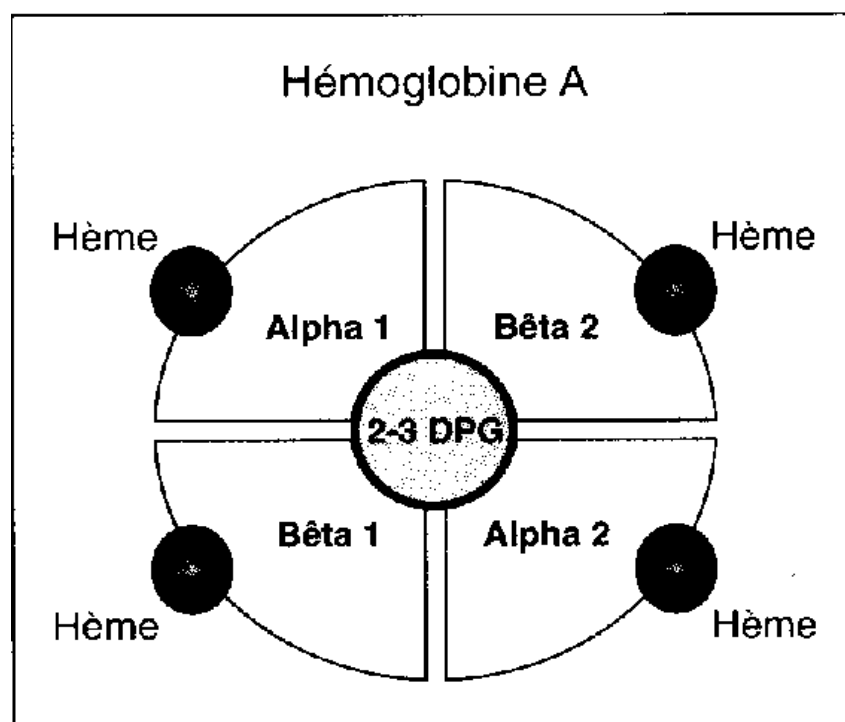
Le cytoplasme érythrocytaire est majoritairement occupé (95%) par l'hémoglobine (300 millions de molécules par hématie). Le reste du contenu cytosolique est principalement constitué de glucose nécessaire au métabolisme, d'enzymes et d'ions (pour la majorité K⁺). La cellule ne dispose pas de noyau, de ribosomes ni de mitochondries (1).

Le métabolisme érythrocytaire a pour but principal le maintien de la forme biconcave de l'hématie en évitant son hyperhydratation et en fournissant l'énergie nécessaire aux déformations membranaires ; un autre but est la lutte contre l'oxydation du fer et des chaînes de globine. Cette glycolyse intra-érythrocytaire est initiée par l'hexokinase avant de suivre la voie principale anaérobie d'Embder-Meyerhof (90%) ou la voie des pentoses-phosphate (10%) faisant notamment intervenir la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et permettant la réduction du NADPH. Les deux voies se rejoignent dans une cascade commune générant la réduction du NADH et la production d'ATP. En milieu acide, la production d'ATP est partiellement limitée par celle de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) sous l'effet d'une mutase pH-dépendante (1).

L'hémoglobine :

L'hémoglobine, d'un poids moléculaire de 64,5 kDa, est synthétisée dans les mitochondries des érythroblastes lors de la maturation cellulaire. La déoxyhémoglobine (forme «en tension») se compose comme suit:

- 1) quatre chaînes de globine identiques deux à deux (deux chaînes alpha et deux chaînes bêta), fixées entre elle par de nombreuses liaisons entre acides aminés ;
- 2) un noyau hème au sein de chaque chaîne de globine ;
- 3) Le 2,3- DPG fixé dans une poche centrale entre les quatre chaînes de globine (2).



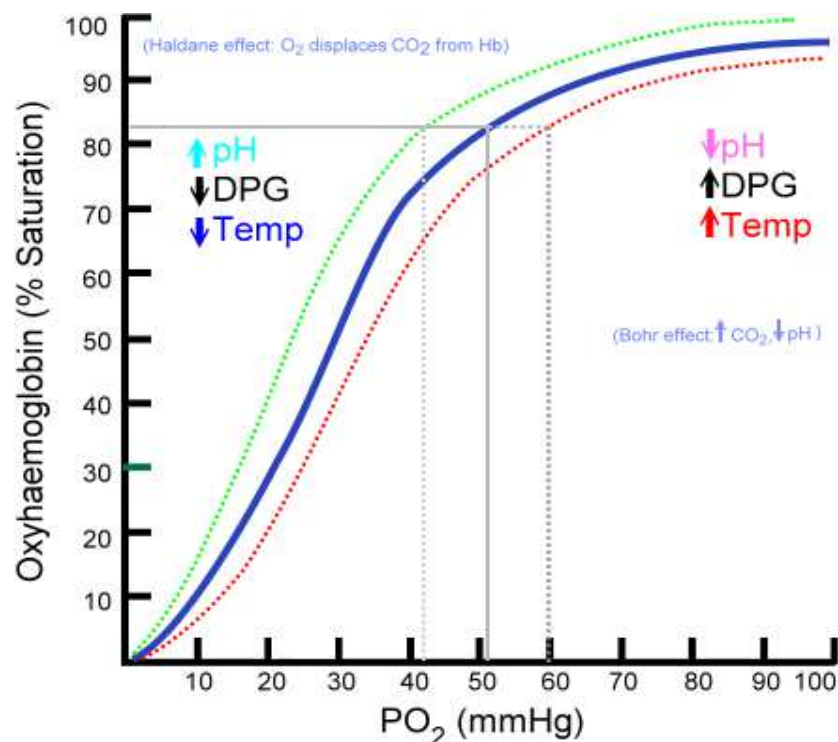
Rôles dans les échanges gazeux

La principale fonction de l'hémoglobine, sous sa forme quaternaire «relâchée» (sans 2,3-DPG) est le transport de l'oxygène des alvéoles pulmonaires aux tissus (oxyhémoglobine). Au niveau des tissus périphériques, la pression partielle en oxygène est basse, ce qui diminue l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et permet sa libération. Le 2,3-DPG voit sa production accrue (pH acidifié par la présence d'acide lactique) et peut se fixer dans la cavité

centrale de la déoxyhémoglobine ; il lui donne une forte polarité anionique. Une partie du CO₂ capté par les hématies subit l'action de l'anhydrase carbonique. Les protons formés contribuent à acidifier le milieu et établissent des liaisons ioniques à la déoxyhémoglobine (effet Bohr). L'oxygène et les ions bicarbonates sont rejetés dans le compartiment extracellulaire par répulsion ionique.

Le reste du CO₂ se lie par une liaison carbamine au niveau de l'extrémité terminale de chaque chaîne de globine.

Dans les capillaires pulmonaires, en présence d'une forte pression partielle en oxygène, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène s'accroît, au détriment des protons. Ces derniers se lient aux ions bicarbonates pour reformer le CO₂ qui diffuse passivement dans l'alvéole pulmonaire. L'alcalinisation du milieu diminue la synthèse de 2,3-DPG (2).



Hématies et NO: la fonction érythrocrine

Les interactions complexes entre le NO et les hématies jouent un rôle crucial dans l'apparition de l'ischémie myocardique ainsi que dans la protection des cardiomyocytes en contexte de syndrome coronarien aigu. Par conséquent, il nous semble nécessaire de dresser un état des lieux des connaissances disponibles concernant le rôle du couple NO / hématie dans les conditions physiologiques.

Origines et biodisponibilité du NO

On entend par biodisponibilité du NO la quantité cumulée de monoxyde d'azote et de ses dérivés inactifs susceptibles d'être retransformés en NO actif. Cette réserve se constitue selon plusieurs mécanismes.

Activité enzymatique

Au niveau des cellules endothéliales des capillaires (périphériques et pulmonaires) ainsi que de l'ensemble des cellules circulantes (3), le NO est synthétisé à partir de la L-Arginine par la NO-synthétase endothéliale calcium-dépendante (eNOS ou NOS3), principalement stimulée par l'acétylcholine (innervation parasympathique). La synthèse du NO endothélial est en outre stimulée par l'ATP relargué par les hématies au cours de leur déformation dans les capillaires.

Transport intra-érythrocytaire

On attribue classiquement aux hématies un rôle de transport et d'inactivation (*scavenger*) vis-à-vis du NO produit dans les capillaires pulmonaires selon le mécanisme enzymatique précédemment cité. L'oxyhémoglobine possède en effet une forte affinité pour le NO. Celui-ci se fixe par liaison S-nitrothiol à raison d'une molécule sur chaque chaîne bêta de globine. L'oxyde nitrique est transporté sous plusieurs formes inactives au sein des hématies: nitrites, nitrates, trioxyde de dinitrogène et nitrosylation du fer de l'hémoglobine (4).

Apport alimentaire et pharmacologique

Le NO peut également être fourni sous la forme de nitrate alimentaire. Un régime alimentaire riche en nitrates (c'est-à-dire riche en légumes verts et en fruits) aboutit à l'augmentation des réserves organiques en nitrites et en liaisons S-nitrothiol sur un modèle murin, sous réserve d'une digestion efficace par la flore buccale. L'usage biquotidien de bains de bouche antiseptiques tend à annuler cette digestion (5).

Une autre source exogène de NO est représentée par la trinitrine.

Rôles au niveau cardio-vasculaire

Vasodilatation

Le NO est un des principaux vasodilatateurs de la microcirculation. Il diffuse depuis l'endothélium dans les cellules musculaires lisses sous-jacentes où il active une guanylyl cyclase transformant le guanosyl triphosphate (GTP) en guanosyl monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc stimule l'activité de certaines protéines kinases, ce qui aboutit à la relaxation de la cellule musculaire lisse.

Action inotrope positive

Chez des volontaires sains, l'inhibition pharmacologique de l'activité NOS3 réduit l'index volumique circulant. L'adjonction secondaire de S-nitroglutathion aboutit à une majoration significative de cet index (6).

Activité anti-agrégante

Egalement par la production de GMPc, le NO inhibe l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des macrophages (7). Son action prévient la formation de thromboses artérielles.

La fonction érythrocrine

On appelle fonction érythrocrine la capacité des hématies à sécréter des facteurs autocrines et paracrines en vue de réguler la circulation au sein des capillaires sanguins. A l'heure actuelle, cette expression désigne principalement les interactions complexes existant entre les hématies, l'ATP et le monoxyde d'azote (captation, mise en réserve, transport et production du NO) (4).

Rôle des hématies dans le maintien de la biodisponibilité du NO

Les hématies participent à la formation de NO actif selon trois principaux mécanismes:

- 1) Nous avons déjà cité le rôle de la déformation des hématies au sein des capillaires. L'ATP produit par les hématies au cours de cette déformation se fixe à des récepteurs endothéliaux, ce qui stimule la sécrétion de NO endothélial ;
- 2) Les hématies humaines possèdent également une activité NO-synthétase de type endothélial (NOS3) récemment identifiée (3,8), située sur la face cytosolique de la

membrane érythrocytaire (4). Son activité est maximale dans les conditions normoxémiques et fortement diminuée dans les conditions hypoxémiques. Elle constitue l'un des principaux déterminants de la biodisponibilité du NO (9);

- 3) Certaines protéines et enzymes ont la capacité de stimuler de façon linéaire la production de NO à partir des nitrites circulants. Ce phénomène est prépondérant dans les conditions d'hypoxémie des capillaires périphériques. On parle d'activité « nitrite réductase », les guillemets s'imposant car la nature enzymatique de la réaction n'est pas établie avec certitude. La déoxyhémoglobine est le principal complexe protéique auquel est attribué une activité « nitrite réductase » (10). D'autres protéines sont impliquées, comme la déoxyméthémoglobine, la xanthine oxydoréductase, l'anhydrase carbonique, le couple cytochrome C/cytochrome C oxydase et la NO synthétase de type 3 elle-même (4).

Effets de la fonction érythrocrine à l'état physiologique

Le NO produit par l'activité NOS3 et la réduction des nitrites a été identifié comme favorisant non seulement la vasodilatation des capillaires sanguins, mais aussi la déformabilité des hématies (11). En facilitant leur passage, il contribue à homogénéiser les pressions au sein des capillaires périphériques et à y diminuer les résistances. Par continuité, les pressions artérielles diminuent en amont jusqu'au niveau de l'aorte. Ainsi la post-charge cardiaque diminue (9).

Le NO contribue également à limiter le stress oxydatif incriminé dans la genèse de l'athérosclérose. Il se fixe par S-nitrosylation sur la sous-unité ph47 phox de la NADPH oxydase, empêchant la formation d'ions superoxide (12).

Par conséquent, la fonction érythrocrine est considérée comme un mécanisme majeur de cardioprotection dans les conditions physiologiques.

Principaux acteurs de l'érythropoïèse

Au niveau de la moelle osseuse sont produits chaque jour environ 200 milliards d'érythrocytes. Cette synthèse assure le maintien du capital érythrocytaire à la suite d'une cascade de transformations dont le point de départ est la cellule souche hématopoïétique omnipotente.

Déroulement de l'érythropoïèse

La lignée érythroïde appartient à la branche de différenciation myéloïde. La cellule-souche myéloïde va maturer en CFU-GEMM, précurseur commun des lignées myéloïdes, puis successivement en deux progéniteurs spécifiquement érythroïdes, BFU-E et CFU-E. Vont ensuite apparaître les précurseurs, dont chaque stade de maturation correspond à une division mitotique: le proérythroblaste, les érythroblastes basophiles de type I puis II, les érythroblastes polychromatophiles, enfin les érythroblastes acidophiles. 16 à 64 érythroblastes acidophiles sont formés à partir d'un seul proérythroblaste. Ceux-ci, après énucléation, deviennent des réticulocytes qui demeurent jusqu'à trois jours dans la moelle et conservent une acidophilie plus marquée que les autres érythrocytes un à deux jours après leur passage dans la circulation sanguine (13).

L'érythropoïèse dure normalement environ sept jours. Quand les besoins en hématies sont fortement augmentés, le processus peut être accéléré avec toutefois un délai incompressible de production de trois à quatre jours.

L'érythropoïétine et le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le facteur de différenciation terminale pour la lignée érythroïde à partir du CFU-GEMM, est l'érythropoïétine (EPO). Sa synthèse est principalement effectuée par les fibroblastes de la sous-muqueuse péri-tubulaire rénale, et stimulée par l'hypoxie tissulaire locale. Elle serait également synthétisée dans de nombreux autres tissus dont le myocarde, l'endothélium et les muscles lisses.

Synthèse

Le maintien de la pression partielle en oxygène dans le parenchyme rénal est assuré par un apport adéquat en oxygène, notamment via un flux sanguin suffisant. Son principal facteur limitant est la consommation parenchymateuse en oxygène lors de la réabsorption du sodium par les tubules rénaux.

La baisse de la pression (volémie efficace) dans l'artère rénale active le système rénine-angiotensine-aldostérone. Celui-ci va d'une part augmenter la filtration glomérulaire en provoquant la constriction de l'artériole efférente glomérulaire (diminution du flux sanguin parenchymateux). D'autre part, il majore la réabsorption sodique (consommation oxygénée majorée). La diminution de la saturation en oxygène et l'accumulation de radicaux oxygénés

dans les fibroblastes, activent des récepteurs sensibles à l'hypoxémie (HIF-1) qui stimulent la production d'EPO (14).

Modes d'action et rôle cardioprotecteur

Action proliférative sur la lignée érythroïde

La fixation de l'EPO à son récepteur Epo-R active une cascade de signalisation aboutissant à l'activation de kinases et de facteurs de transcription stimulant la production de facteurs anti-apoptotiques (15). Lors de l'érythropoïèse, une de ces kinases, la PI3-K stimule la production de Bcl 2 et inhibe sa dégradation (16).

Néo-angiogénèse médiée par l'eNOS

Des études in vitro sur des cellules mésenchymateuses humaines montrent que l'action prolifératrice de l'EPO ne se limite pas à la seule lignée érythroïde mais concerne également les cellules endothéliales (17). Le facteur de transcription STAT-5 et les MAP-kinases sous la dépendance de la liaison EPO-EpoR activent la NOS3 endothéliale (16). Dans un contexte de post-infarctus, l'utilisation ponctuelle ou répétée d'EPO pourrait favoriser la néo-angiogénèse et augmenter les performances contractiles du myocarde, selon une étude réalisée sur un modèle murin (18). Cette étude suggère également une diminution du remodelage par hypertrophie myocardique mais ne parvient pas à la prouver (18).

Action anti-apoptotique eNOS dépendante

Sur des cœurs de rats, l'administration d'EPO avant ou après un SCA ST+ provoqué diminue la taille de la zone nécrosée via l'action son action sur la PKC et la PI3-K. La PKC active des canaux potassiques mitochondriaux ATP-dépendants lors des phénomènes de pré-conditionnement à l'infarctus (19). Le complexe PI3-K/Atk inhibe spécifiquement l'apoptose lors de la reperfusion (20) par intermédiaire d'une eNOS (21). L'inhibition de la NOS3 annule les effets anti-apoptotiques de l'EPO (22).

Action anti-inflammatoire

Toujours chez le rat, l'administration d'EPO préalablement à l'ischémie myocardique exerce une activité anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse du NF- κ B et de certaines

cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6), ainsi que par augmentation de celle d'IL-10 anti-inflammatoire. La zone nécrosée est réduite chez les rats traités (23).

Contribution des autres hormones

Dans leurs concentrations physiologiques, certaines hormones favorisent l'érythropoïèse, comme la thyroxine, le cortisol, les androgènes et les catécholamines (24).

Nutriments

Les principaux nutriments indispensables à l'érythropoïèse sont le fer, les folates et les cobalamines. Des apports alimentaires suffisants en ces éléments sont importants pour la bonne réalisation du processus.

Vieillessement et mort des hématies

Cas général

Le vieillissement de l'hématie entraîne une altération de sa composition membranaire avec perte progressive de surface et de déformabilité au niveau de la circulation capillaire. Au niveau intracellulaire, l'ATP, la 2,3-DPG s'amenuisent ainsi que les réserves en hexokinase et en G6PD. Le métabolisme s'en trouve ralenti, ce qui aggrave la perte de déformabilité. La cellule perd ses capacités à réparer les altérations provoquées par les radicaux libres auxquels elle est fortement exposée. Elle devient plus dense et plus visqueuse. Enfin l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène augmente, gênant sa libération dans les tissus. Ces altérations entraînent un marquage (notamment sur la protéine de bande 3) signalant l'hématie au système réticulo-endothélial et à la rate, qui l'éliminent (24).

La durée de vie moyenne d'une hématie est de 120 jours (13). Chaque jour, le corps humain renouvelle 0,8 à 1% de la réserve érythrocytaire.

Situations particulières

Outre le vieillissement physiologique de l'hématie, deux phénomènes peuvent intervenir dans une destruction prématurée des érythrocytes:

L'éryptose est une apoptose prématurée consécutive à un stress oxydatif trop important. Elle est inhibée par l'EPO. Une cascade de réactions moléculaires aboutit à l'expression de phosphatidylsérine sur la face externe de la membrane érythrocytaire alors que cette molécule n'est normalement présente que sur la face interne. Sa reconnaissance par les macrophages va entraîner la destruction de la cellule (24).

La néocytolyse est une hémolyse prématurée provoquée par une chute brutale du taux d'EPO, liée au passage brutal d'un milieu relativement hypoxémique à un milieu normoxémique, observable chez le nouveau-né à la sortie de l'utérus, chez les chuteurs opérationnels lors d'une perte d'altitude rapide ainsi que chez les spationautes lors de la réentrée dans l'atmosphère terrestre. Sa survenue est également possible au cours d'un syndrome inflammatoire important et de survenue brutale, ou au décours tardif d'une administration d'EPO (25).

LES CAUSES DE L'ANEMIE

Dans les situations d'agression majeure ainsi que pendant leur prise en charge thérapeutique, deux mécanismes vont présider à la possible apparition d'une anémie:

- une destruction accrue et prématurée des érythrocytes ;
- une inhibition de l'activité érythropoïétique, majoritairement par le blocage de la sécrétion d'EPO et de la maturation des précurseurs érythrocytaires.

97% des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) présenteraient une anémie au huitième jour d'hospitalisation (24).

Loin d'être exclusives les unes des autres, les étiologies listées ci-dessous tendent à s'imbriquer chez un même patient. Le risque d'apparition, de persistance ou d'aggravation d'une anémie s'en trouve majoré. A côté des causes communes d'anémie en USI, nous évoquerons les facteurs d'anémie spécifiquement rencontrés dans le contexte des syndromes coronariens aigus.

L'anémie inflammatoire

Les cytokines pro-inflammatoires, parmi lesquelles l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , inhibent le système de production réticulo-endothélial.

L'hepcidine précédemment citée voit sa production stimulée en situation inflammatoire par l'IL-6, ce qui aboutit à la diminution de l'absorption duodénale du fer ainsi que de son relargage par les macrophages (26). Ce processus serait un mécanisme de défense de l'organisme, qui limiterait, via la raréfaction du fer, la prolifération d'un éventuel élément allogène.

Dans le même temps, l'IL-1, le TNF- α et le TGF- β , réduisent la transcription du gène codant pour la production d'EPO tout en réduisant la sensibilité de ses récepteurs. Ils agissent également sur les cellules progénitrices de la lignée érythroïde. Le résultat est une diminution de la production de globules rouges (24).

La décharge catécholaminergique

Les catécholamines favorisent l'hématopoïèse à leurs concentrations physiologiques. Au contraire, dans un contexte d'agression majeure, la décharge catécholaminergique est un fort inhibiteur l'érythropoïèse par l'intermédiaire d'une production d'IL-6. Ainsi, selon une étude effectuée in vitro, dans un contexte de stress sévère, la libération à 10 000 fois leur dose physiologique d'adrénaline et de noradrénaline, pourrait réduire de 95% la maturation des précurseurs BFU-E et CFU-E (27).

Le déficit en nutriments

Une étude californienne réalisée en 2001 sur 184 patients hospitalisés en unité de soins intensifs, retrouve une prévalence des déficits en vitamine B9 et B12 de 2% chacune. Une carence martiale est présente dans 9% des cas (28). Ces déficits peuvent s'expliquer par un apport alimentaire insuffisant ou une malabsorption favorisée par la dégradation du tractus digestif ; pour le fer, ajoutons l'inhibition de son absorption et de son relargage macrophagique par l'hepcidine en contexte inflammatoire (26).

Outre l'anémie, les déficits en vitamines de type B provoqueraient une accumulation d'homocystéine par insuffisance de consommation, favorisant la survenue de syndromes coronariens aigus.

Il est cependant à noter qu'un taux sanguin de cobalamines de plus de 900 pg/mL est également associé à un pronostic péjoratif de survie chez les patients relevant de soins intensifs, selon une étude prospective israélienne (29). Par ailleurs, les modalités actuelles de supplémentation en folates n'amènent pas d'amélioration pronostique significative en prévention secondaire de la pathologie cardio-vasculaire. La combinaison d'une tri-vitaminothérapie B6-B9-B12 initiée dans la semaine suivant un SCA ST+ a même été associée à un risque cumulé accru d'évènements cardio-vasculaires majeurs léthaux ou non à 3 ans et demi de suivi dans une étude prospective norvégienne [HR 1,20 (1,02-1,41) ; p=0,03]. La supplémentation multi-vitamines B est une option thérapeutique actuellement abandonnée (30).

L'hémodilution par insuffisance cardiaque aiguë

Une baisse d'efficacité de la pompe ventriculaire se traduit par une baisse de la volémie efficace. Au niveau rénal, cette baisse de perfusion active le système rénine-angiotensine-

aldostérone, ce qui aboutit à une expansion du volume plasmatique, soit une baisse de l'hématocrite. La stimulation concomitante de la synthèse d'EPO observée dans les conditions physiologiques serait ici altérée sous l'action des cytokines pro-inflammatoires, sous l'effet d'une défaillance rénale voire d'un traitement par IEC ou ARA II (14).

Cette « fausse » anémie est associée à un pronostic plus sombre qu'une anémie « vraie ». Sa prise en charge est actuellement controversée. Corriger l'anémie (et ce faisant, augmenter le volume érythrocytaire circulant) en présence d'une altération de la contractilité myocardique pourrait favoriser la survenue de décompensations cardiaques aiguës. Inversement, de fortes doses de diurétiques limiteraient les risques liés à la congestion et pourraient partiellement corriger l'anémie (14).

L'anémie médicamenteuse

Médicaments perturbant l'hémostase

Lors d'un syndrome coronarien aigu, plusieurs substances pharmacologiques administrées par voies orale et parentérale sont employées, pour certaines systématiquement, afin de dissoudre le thrombus plaquettaire et empêcher sa progression ainsi que sa récurrence. En diminuant la réaction hémostatique, ces molécules vont favoriser la survenue d'hémorragies via les lésions vasculaires pré-existantes ou acquises durant l'hospitalisation (hématomes aux points de ponction vasculaire, ulcères digestifs...). Citons:

- l'aspirine
- les autres anti-agrégants antiplaquettaires
- les héparines
- le fondaparinux
- la bivalirudine
- les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa
- les agents thrombolytiques (31)

Autres médicaments

Plusieurs spécialités pharmacologiques couramment utilisées en unités de soins intensifs, a fortiori pour certaines en USIC dans le contexte de SCA, ont été identifiées comme freinatrices de la sécrétion d'EPO (24):

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- bêta-bloquants
- inhibiteurs calciques
- théophylline

L'anémie d'origine hémorragique

Outre l'anémie, les saignements entravent la survie via l'hypotension artérielle et des modifications de la rhéologie sanguine (augmentation du risque thrombotique). Leur survenue expose le patient aux risques liés à l'interruption des traitements anti-thrombotiques ainsi qu'à ceux liés à la transfusion de culots érythrocytaires.

Hémorragies digestives

3% des patients faisant l'objet de prise en charge en soins intensifs présentent un ulcère de stress entraînant une hémorragie digestive cliniquement significative. Les principaux facteurs de risque identifiés dans sa survenue sont la ventilation mécanique, les déficits nutritionnels, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (24).

A côté de ces hémorragies patentes existent des saignements digestifs occultes, continus et de faible débit, n'occasionnant ni maelena ni rectorragies observables, dont l'apparition est causée par la dégradation des muqueuses du tractus gastro-entérique. Le jeûne serait responsable de cette perte d'intégrité muqueuse, une alimentation entérale par sonde nasogastrique semblant diminuer leur incidence (32).

Dans le contexte de SCA, le risque brut d'ulcère digestif hémorragique est de 1,3% selon les données de l'essai ACUITY (13 819 patients). Les facteurs indépendants de saignement digestif sont un âge élevé (risque augmenté de 61% par tranche de 10 ans), la présence d'une anémie à l'admission (risque doublé), un tabagisme actif, un diabète sucré, un SCA ST+. L'usage de la bivalirudine ne réduit pas significativement le risque hémorragique (33).

Procédures d'hémodynamique interventionnelle

L'introduction du cathéter d'angioplastie dans une artère soumise à une forte pression sanguine favorise la survenue d'une hémorragie. Celle-ci survient plus facilement et plus abondamment en présence d'un sang fluidifié sous anti-agrégants, anticoagulants et parfois inhibiteurs de la GPIIb/IIIa.

En 2009, sur 440 unités d'hémodynamique fonctionnelle américaines (302 152 patients), l'incidence moyenne des hémorragies post-coronarographie était de 2,4% (écart maximal de 0,2 à 9,1% selon les centres). Les événements hémorragiques péri-procéduraux sont associés au sexe féminin, à un âge supérieur à 65 ans, à une insuffisance rénale, à une insuffisance cardiaque pré-existante, à une athérosclérose périphérique, au contexte de SCA (ST+ > ST-), à un premier épisode de cathétérisme artériel, à une dyspnée de grade NYHA 4 et un état de choc cardiogénique (34).

Les études de cohortes rétrospectives mettent en évidence une diminution des saignements majeurs en période péri-angioplastique de 1994 à 2005. Leur incidence en 2005 est estimée à 3,7% (dont trois quarts d'hématomes fémoraux) par la Mayo Clinic contre 10,3% en 1994. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'évolution du matériel et des procédures durant la décennie: réduction des durées de procédure et du diamètre des cathéters (donc de la brèche artérielle), emploi de dispositifs d'étanchéisation artérielle et de la bivalirudine, allègement des protocoles d'anticoagulation post-procéduraux (35).

L'anémie provoquée par les prélèvements sanguins

Le rôle des prélèvements biologiques sanguins dans la survenue d'anémies nosocomiales a été évoqué explicitement dès les années 1980, notamment chez les patients hospitalisés en USI. En 1989, au sein d'une USI utilisant des tubes de prélèvements pour adultes, Smoller et Kruskall établissent un volume total moyen de sang prélevé de 226,1 mL, soit un volume quotidien de 55,6 mL (36). En 2002, une étude européenne multicentrique sur la pratique transfusionnelle établit un volume quotidien moyen de prélèvements de 41,1 mL (1136 patients sur 145 USI) (37).

Un phénomène existant également en médecine interne

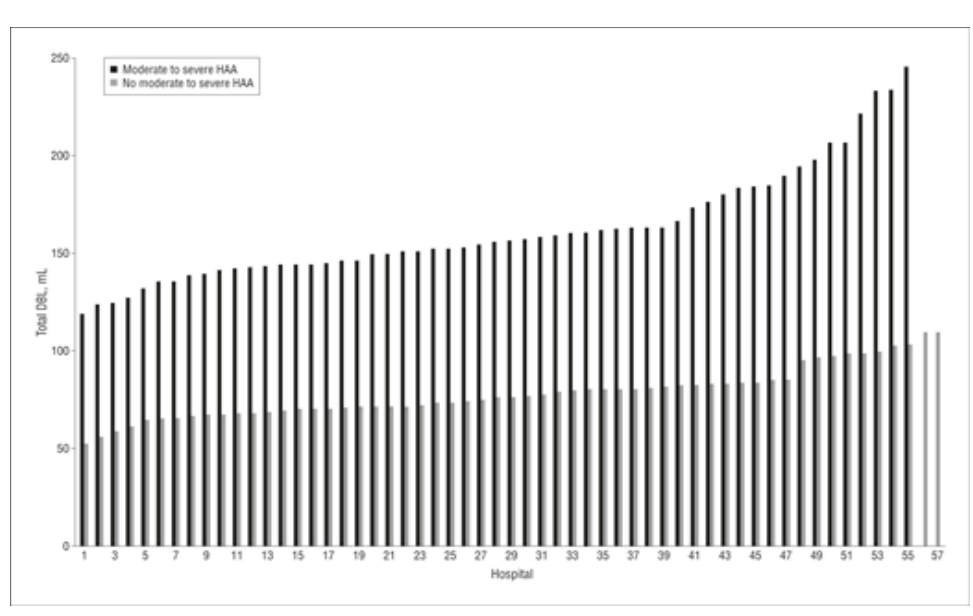
Une étude monocentrique canadienne a identifié, après analyse multivariée, le volume total de prélèvement sanguin comme un facteur prédictif hautement significatif d'anémie ($p < 0,0001$) indépendant de variation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, chez 404 patients à la sortie d'un service de médecine interne. La perte moyenne d'hémoglobine était de 0,7 g/dL (1,9% de l'hématocrite) pour 100 mL de sang prélevé. 56 patients ont fait l'objet d'investigations pour anémie (incluant un bilan martial et une recherche de sang dans les selles), parmi lesquels 11 (13,9%) n'étaient pas anémiques à l'admission et ne présentaient

pas de pathologie susceptible de provoquer l'anémie. La responsabilité ou co-responsabilité des prélèvements sanguins dans l'apparition d'une partie de ces anémies a été suggérée (38).

Au cours des SCA: un risque majoré en début d'hospitalisation

Chez les patients hospitalisés pour SCA ST+, une étude multicentrique américaine (17 676 sujets) a établi en 2011 que le risque de développer une anémie nosocomiale modérée ou sévère ($[Hb] < 11 \text{ g/dL}$) est associé avec un plus grand volume de prélèvements sanguins aussi bien total (173,8 vs 83,5mL ; $p < 0,001$) que quotidien (24,4 vs 22,8mL ; $p < 0,001$). Le volume moyen prélevé est maximal les premières 48 heures puis tend à diminuer et à se stabiliser les jours suivants ; il est également plus important dans le groupe fortement anémié aussi bien à 24 heures (31,5 vs 26,5mL ; $p < 0,001$) qu'à 48 heures (29,5 vs 22,2mL ; $p < 0,001$). Sur la durée totale d'hospitalisation, des écarts importants sont retrouvés entre les deux groupes concernant les types de tubes suivants: chimie (69,6 vs 35,8mL ; $p < 0,001$), numération formule sanguine (47,4 vs 21,3mL ; $p < 0,001$), bilans d'hémostase (26,6 vs 15,3mL ; $p < 0,001$), gazométries artérielles (18,3 vs 7,7mL ; $p < 0,001$) et hémocultures (12,0 vs 3,4mL ; $p < 0,001$). Les hôpitaux prélevant un volume total moyen de sang plus élevé présentent également une plus forte proportion de patients en anémie modérée ou sévère ($p < 0,001$). Le volume total moyen de prélèvements sanguins est compris entre 53,0mL (IC95% 47,7-58,3) et 109,6mL (IC95% 104,5-114,6) selon les hôpitaux. Les patients acquérant une anémie modérée à sévère présentent des volumes cumulés moyens de prélèvements sanguins plus élevés, de 119,1mL (IC95% 92,1-146,1) à 246,0mL (IC95% 219,2-272,7). En outre, le classement des hôpitaux par ordre croissant du volume total moyen de prélèvements reste sensiblement identique, que l'on considère les groupes acquérant une anémie modérée à sévère ou les groupes acquérant une anémie légère voire pas d'anémie (*Figure ci-dessous*).

Le risque d'anémie selon les critères de l'OMS est de 15% pour 50 mL après ajustement au site et aux cofacteurs [RR 1,15 (1.12-1.18) ; $p < 0,001$]. L'incidence d'une anémie profonde ($Hb < 11,0 \text{ g/dL}$) est maximale au premier jour d'hospitalisation (10,5%). Elle oscille entre 2,8 et 4,5% entre le deuxième et le dixième jour d'hospitalisation. L'incidence intra-hospitalière globale de l'anémie acquise est de 20,1%. Des sous-analyses excluant les patients présentant des épisodes hémorragiques et prenant en compte la durée de séjour, ont abouti à des résultats superposables (39).



Progression des volumes totaux moyens de sang prélevé (classement inter-hospitalier par ordre croissant)
 Parmi les patients présentant (noir) ou non (gris) une anémie avec [Hb] <11,0 g/dL. D'après Salisbury et al. (39)

Influence de la présence d'un cathéter artériel

La présence d'un cathéter artériel augmente significativement le nombre d'analyses demandées et les prélèvements réalisés d'environ 30% : la facilité de réalisation du prélèvement inciterait le prescripteur à demander davantage d'examens sanguins. Les procédures de purge du dispositif implanté aboutissent à une majoration de 44% du volume de sang prélevé pour tests de laboratoire (24).

Une valeur seuil ?

Aucune valeur brute de volume sanguin prélevé n'a jusqu'à présent été identifiée comme seuil d'un risque accru d'anémie. Les travaux étudiant l'impact des prélèvements sanguins sur le taux d'hémoglobine hors du contexte coronarien aigu tendent à obtenir des résultats convergents, après ajustement par Salisbury et al. à leurs propres critères de jugement. Dans ces études, le risque de passage en anémie modérée à sévère ([Hb] <11,0 g/dL) est estimé entre 17 et 19% pour 50 mL de sang prélevés ; le volume total moyen de prélèvements y oscille entre 140,1 et 155,8 mL chez les patients passant sous la barre des 11,0 g/dL, et entre 66,6 et 73,0mL au-dessus de ce seuil. Rappelons qu'en contexte de SCA, Salisbury et al. établissent eux-mêmes un risque d'anémie nosocomiale de 15% pour 50 mL de prélèvements sanguins (39).

RETENTISSEMENT SUR L'ISCHEMIE

Adaptation cardio-circulatoire physiologique à l'anémie

Selon Métivier et al. , pour expliquer l'ensemble des mécanismes adaptatifs à l'anémie au niveau cardio-circulatoire, il faut distinguer les conséquences physiopathologiques respectives de la perte d'hématies, de la diminution du taux d'hémoglobine et du déficit relatif en oxygène (40).

La perte d'hématies aboutit à une diminution de la viscosité sanguine. Les résistances périphériques sont abaissées. La vasodilatation artériolaire crée un gradient de pression facilitant le retour veineux. La précharge cardiaque augmente.

La raréfaction de l'hémoglobine au niveau tissulaire entraîne l'apparition d'un mécanisme compensateur: la synthèse du 2,3-DPG érythrocytaire augmente, aboutissant à une extraction accrue de l'oxygène. Ainsi, pour une réduction de moitié du volume sanguin total, la diminution de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est réduite de 27%.

La perte d'oxygène stimule des chémorécepteurs activateurs du système sympathique. Sous l'action de celui-ci, le tonus veineux augmente et favorise le retour veineux. Le volume télédiastolique et la précharge augmentent. Au niveau myocardique, les effets inotrope et chronotrope positifs du système sympathique amènent une augmentation du volume d'éjection et du débit cardiaque. Au niveau pulmonaire, la fréquence et l'amplitude respiratoires augmentent. La répartition de la capacité résiduelle fonctionnelle se modifie en faveur du volume alvéolaire résiduel, au détriment du volume de réserve expiratoire (moindre tolérance à l'effort).

En cas de persistance de l'anémie, un remodelage ventriculaire apparaît, d'abord par apparition d'une circulation collatérale, puis par une hypertrophie du ventricule gauche traduisant une adaptation à l'augmentation prolongée de la post-charge.

Sur un cœur sain, le débit cardiaque augmente pour des concentrations en hémoglobine proches de 9 g/dL, par augmentation de la fréquence cardiaque puis du volume d'éjection du ventricule gauche. Cette accélération réduit la durée de la diastole et diminue la perfusion myocardique. Un angor d'effort apparaît, parfois accompagné de troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme lorsque le taux d'hémoglobine avoisine les 7 g/dL. Une insuffisance cardiaque à haut débit est possible mais rare si l'anémie est traitée, sous un seuil

de 4 g/dL (41). Dans le contexte coronarien aigu, ces complications apparaissent pour des concentrations en hémoglobine beaucoup plus élevées que sur un cœur sain, dès 11 g/dL (42).

Hypothèses sur les effets de l'anémie en contexte ischémique

Il n'y a pas actuellement de consensus sur la totalité des mécanismes enclenchés par l'anémie dans la genèse de complications majeures (troubles du rythme, insuffisance cardiaque aiguë, récurrence ischémique, mort subite). L'anémie semble compliquer la récupération du myocarde via des altérations du métabolisme cardiomyocytaire impliquant l'oxygène et le monoxyde d'azote.

Carence d'apport en oxygène

Le myocarde de la zone d'ischémie est vascularisé par une artère sténosée ou thrombosée ayant perdu ses capacités de dilatation, ou par un réseau capillaire distal de suppléance. En outre, la tachycardie générée par cette agression aiguë diminue la durée de la diastole, au cours de laquelle le myocarde est perfusé. La présence d'une anémie majeure l'hypoxie tissulaire. Le métabolisme cellulaire est altéré lors de l'ischémie: à la voie des acides gras libres s'associe la glycolyse, dont la contribution s'accroît avec la sévérité de l'hypoxie. Dans le cadre d'une hypoxie légère à modérée, cette adaptation pourrait exercer un rôle cardioprotecteur. En revanche, une hypoxie sévère et/ou prolongée est néfaste au myocarde, du fait de l'insuffisance de production d'ATP et l'accumulation de lactates et de protons (43,44).

Outre l'anémie « vraie », l'hémodilution entraîne elle aussi une précarisation de l'apport en oxygène aux viscères en contexte d'ischémie myocardique, phénomène attesté par les résultats d'une étude sur un modèle canin (45).

Perte de biodisponibilité en NO

Rôle d'un déficit en NO dans la genèse du SCA?

Les patients porteurs d'une insuffisance coronarienne présentent un déficit d'activité de la NOS3 érythrocytaire par rapport aux sujets témoins (3). Dans le diabète sucré, une baisse de la biodisponibilité du NO par découplage de la nitroxyde synthétase endothéliale favoriserait

l'athérosclérose via une levée d'inhibition de l'activité NADPH oxydase, le stress oxydatif augmentant par la production d'ions superoxide (46).

Suppléance à la production de NO dans le myocarde ischémié et non-lésé

Dès les premières minutes de l'ischémie aiguë, le territoire concerné présente une diminution de l'activité eNOS érythrocytaire, liée au fait que cette activité est optimisée par des conditions normoxémiques (47).

La reformation de NO à partir des ions nitrite au moyen de l'activité nitrite réductase compense la baisse de l'activité eNOS (10), sous réserve d'un pool de dérivés nitrés suffisant (47). Le NO transporté par l'hémoglobine entre également en jeu. Dans le même temps, certaines études suggèrent la persistance (48) d'une activité enzymatique NOS3 dans le myocarde non-lésé. Un des médiateurs de cette stimulation pourrait être l'EPO tissulaire sécrétée en réaction à l'hypoxie (22).

Rôles du NO en contexte d'ischémie et de reperfusion

Echelle cellulaire

Activité anti-thrombotique

Le NO inhibe la migration, l'activation et l'agrégation des plaquettes et des leucocytes vers la paroi endothéliale (7). Il limite ainsi l'extension du thrombus initial. Lors de la reperfusion, il limiterait l'apparition de lésions liées à la migration leuco-plaquettaire médiée par la formation de radicaux oxygénés.

Prévention du syndrome de reperfusion

Il diminue temporairement la contractilité de la zone d'ischémie myocardique. Il contribue, principalement via la formation de cGMP, à maintenir le gradient calcique entre les cardiomyocytes et le milieu interstitiel. Cette régulation s'effectue soit directement en inhibant les canaux calciques entrants de type L, soit indirectement par le maintien de l'activité des canaux sodo-potassiques-ATPase (49).

Le NO bloque l'activité mitochondriale cardiomyocytaire par S-nitrosylation du complexe mitochondrial I. Ce faisant, il réduit la consommation en oxygène dans le myocarde ischémié. L'inhibition de l'activité mitochondriale réduit le stress oxydatif lors de la reperfusion, et contribue à éviter la mort cellulaire par apoptose, sous réserve d'une durée d'inhibition

limitée (21). Un rôle anti-apoptotique direct lui est également attribué au moyen de S-nitrosations majorant l'action la thioperidoxine (50) et inhibant la caspase 3 (21).

Activité anti-arythmogène

Au niveau des *gap junctions* inter-cardiomyocytaires, le NO produit par la NOS3 empêche la dégradation de la connexine 43. Il pourrait en outre stimuler la synthèse de *gap junctions*. La présence de celles-ci favorise une conduction coordonnée de l'influx nerveux au sein du myocarde et limite le risque d'arythmie ventriculaire (49). Le NO pourrait également réduire la survenue d'arythmies (notamment certaines fibrillations atriales) dont les foyers ectopiques sont situés au niveau des veines pulmonaires. Deux essais le suggèrent, l'un impliquant l'apport de NO sous forme d'acide sodo-nitroprussique (51), l'autre l'activation de l'eNOS par la fluvastatine (52).

Echelle tissulaire

Homogénéisation de la distribution oxygénée au sein du myocarde

A l'échelle tissulaire, la réduction du métabolisme cardiomyocytaire et de la consommation en oxygène, sous la dépendance de l'activité NOS3, favorise une meilleure distribution des pressions partielles en oxygène au sein de la région ischémisée, sans majoration du flux sanguin local (53).

Néo-angiogénèse

Sur un modèle porcin de sténose serrée de l'artère interventriculaire antérieure, la transfection d'une forme hyperactive de l'eNOS au 28^{ème} jour d'ischémie aboutit à une augmentation de la prolifération des cellules endothéliales ainsi que de la densité des capillaires sanguins dans le myocarde ischémié. Les flux sanguins y sont également améliorés par rapport au groupe témoin et au groupe subissant une inactivation spécifique de l'activité NOS3 (54).

Action anti-hypertrophique

A un mois d'une ischémie aiguë, les souris avec surexpression artificielle de l'activité NOS3 cardiomyocytaire présentent une limitation nette de l'hypertrophie au sein de ces cellules, s'accompagnant d'une moindre hypertrophie tissulaire et d'une meilleure contractilité

myocardique. Le NO semble diminuer la sensibilité cardiomyocytaire à la stimulation bêta-adrénergique incriminée dans la genèse de l'hypertrophie cellulaire (55).

Rôle cardioprotecteur de la fonction érythrocrine dans le SCA

L'activité NOS3 est présente aussi bien dans les cellules circulantes que l'endothélium vasculaire et les cardiomyocytes. Se pose la question de savoir si les mécanismes de cardioprotection sont le seul fait de l'eNOS cardiomyocytaire ou s'il existe une contribution du NO produit dans le compartiment vasculaire.

L'inactivation spécifique de l'activité NOS3 au sein des cellules circulantes sanguines montre, sur un modèle murin de SCA ST+, une augmentation de la taille de la zone artificiellement nécrosée et une diminution conséquente de la fraction d'éjection du ventricule gauche, y compris lorsque l'activité NOS3 endothéliale est préservée. Les hématies voient en outre leur déformabilité réduite, altération cellulaire susceptible de nuire à l'homogénéité des flux et de priver d'oxygène une partie de la zone d'ischémie. La biodisponibilité du NO est également diminuée, traduisant l'importance de la NO-synthase érythrocytaire dans la constitution des réserves de dérivés nitrés (47). L'activité NOS3 des cellules sanguines circulantes semble donc exercer un rôle primordial dans les processus de préservation myocardique à la phase ischémique aiguë

L'activité « nitrite réductase » prend toute son importance en aval de la lésion ischémiant. Un modèle murin d'ischémie-reperfusion établit ainsi le rôle majeur de la myoglobine circulante dans la production de NO actif. En présence d'une quantité suffisante de nitrites, les souris non dépourvues de myoglobine présentent une baisse de 61% de la surface myocardique nécrosée ainsi qu'une meilleure éjection ventriculaire gauche. La production de radicaux oxygénés et le stress oxydatif sont également moins importants lors de la reperfusion (56). Les auteurs suggèrent que l'ensemble des complexes protidiques circulants incluant des molécules de globine (dont l'hémoglobine) pourraient exercer une activité « nitrite réductase » prépondérante, en comparaison aux autres molécules dotées d'une telle activité.

L'anémie responsable d'une perte de biodisponibilité du NO?

Certains chercheurs émettent l'hypothèse que les complications associées à une anémie en contexte de SCA résulteraient d'une perte de biodisponibilité du NO consécutive à celle-ci. La fonction érythrocrine, déjà affaiblie par l'altération de l'activité NOS3 en contexte d'ischémie myocardique aiguë, deviendrait inefficace par déplétion accentuée du pool nitré

accompagnant la perte d'hématies. Une étude monocentrique italienne a mis en évidence une biodisponibilité du NO plus basse chez les patients hospitalisés pour SCA présentant une anémie, comparativement à ceux dont le capital sanguin est préservé (15,1 vs 24,3 mcmol/L ; $P=0,009$) (57).

Perte de chance thérapeutique à la phase aiguë et subaiguë

A côté du rôle direct imputé à l'anémie dans l'aggravation du pronostic du SCA, sa présence inciterait les médecins à retarder ou suspendre l'introduction de traitements anti-thrombotiques constituant pourtant la pierre angulaire du traitement du SCA à la phase aiguë. L'aspirine est également concernée. Ainsi les données de l'étude CADILLAC montrent son usage significativement plus parcimonieux chez les patients anémiés à l'admission, cette différence de traitement persistant tout au long de la prise en charge hospitalière et de la première année de suivi (58). Les patients de l'étude Wu présentant les taux d'hématocrite les plus bas à l'admission étaient également moins susceptibles de bénéficier d'une angioplastie ou d'être réanimés en cas d'arrêt cardio-circulatoire (59).

En outre, un patient coronarien présentant une anémie persistante en phase aiguë est susceptible de bénéficier d'une rééducation cardiorespiratoire de moins bonne qualité, ses efforts en endurance pouvant être gênés par l'asthénie et la survenue précoce de symptômes cardio-respiratoires gênants (palpitations, dyspnée, angor et lipothymies d'effort).

Il apparaît donc que le patient coronarien anémique présente une perte de chance thérapeutique tant à la phase aiguë que dans la prise en charge à moyen terme.

Un rôle dans l'apparition de la dépression du post-infarctus

La survenue d'un état dépressif caractérisé (selon les critères du DSM IV) dans les semaines suivant la survenue d'un SCA ST+ concernerait 15 à 20% des patients (60). Une étude britannique portant sur 224 patients met en évidence une association significative et indépendante entre la présence d'une anémie à l'admission ($[Hb] < 13 \text{ g/dL}$) et la présence d'une dépression à trois semaines d'un SCA (33,3% vs 17,1% dans le groupe sans anémie). Le risque de dépression chez les patients anémiés reste quadruplé [$OR\ 4,03\ (1,48-11,00)$; $p=0,006$] après ajustement à l'âge, au sexe, au statut marital, au niveau socio-éducatif, à l'existence ou non d'un tabagisme actif, au score GRACE, à l'humeur du patient lors de l'hospitalisation-index et à la présence ou non d'antécédents de troubles de l'humeur (61).

Une explication avancée par les auteurs est la moindre compliance à une rééducation cardio-respiratoire chez les patients anémiques, pour les motifs cités plus haut. L'asthénie et l'absence d'activité physique conduiraient le patient à la dépression, engendrant un cercle vicieux.

Or la dépression du post-infarctus est elle-même un facteur pronostique péjoratif indépendant en termes de survie globale et sans complication. Ainsi, une méta-analyse portant sur 16 889 patients hospitalisés pour SCA ST+ entre 1975 et 2011, établit un doublement de la mortalité totale [OR 2,25 (1,73-2,93) ; $p < 0,001$] et de la mortalité liée à une cardiopathie [OR 2,71 (1,68-4,36) ; $p < 0,001$] chez les patients présentant un syndrome dépressif majeur dans les trois mois suivant l'épisode coronarien aigu. Les troubles cardiaques ultérieurs à l'épisode-index sont également majorés de presque 60% chez ces patients [OR 1,59 (1,37-1,85), $p < 0,001$], même si ce risque s'atténue à long terme, pour une durée moyenne de suivi de 16 mois (62).

LES CONSEQUENCES DE L'ANEMIE

Données épidémiologiques

Prévalence

Une méta-analyse canadienne portant sur 27 publications anglophones (233 144 patients), établit la prévalence de l'anémie à 19,1% à la sortie d'une hospitalisation pour syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST (63). Une prévalence approximative de 20% est communément admise, avec de fortes disparités entre certaines études. En utilisant strictement les critères de l'OMS, la prévalence augmente à 24% (64). Elle peut toutefois être doublée dans les populations de patients plus âgés ; à titre indicatif, 43,4% des patients de l'étude Wu (bénéficiaires de MEDICARE de plus de 65 ans) étaient anémiques à l'admission (59).

Associations et comorbidités

La survenue d'une anémie à un moment de la prise en charge du syndrome coronarien aigu est associée à un âge plus avancé, au sexe féminin, un plus faible index de masse corporelle. Certains facteurs de risque cardio-vasculaires sont retrouvés plus fréquemment dans les groupes porteurs d'anémie, comme les antécédents personnels de SCA ST+, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 (64). On observe également une plus grande prévalence de certaines pathologies chroniques pré-existantes: insuffisance cardiaque chronique et insuffisance rénale chronique, antécédents hémorragiques (63).

Une forte association aux évènements hémorragiques en cours d'hospitalisation index est également présente [selon Liu, OR 4,28 ; IC95% 1,05-17,45] (64).

Complications de l'anémie dans la littérature

Données des méta-analyses

L'étude Lawler établit que la mortalité brute toutes causes confondues est doublée [RR 2,08 ; IC95% 1,70-2,55] en présence d'une anémie à un moment quelconque de la prise en charge,

quel que soit le type de syndrome coronarien aigu considéré. Une surmortalité significative de presque 50% persiste près ajustement à l'âge, au sexe, aux antécédents d'insuffisance cardiaque chronique, à la fonction rénale, à la classe de Killip, à la réalisation ou non d'une revascularisation par angioplastie et d'une thrombolyse [RR 1,49 ; IC95% 1,23-1,81]. Le risque de nouveau SCA est également majoré de 25% en analyse univariée, résultats à interpréter avec prudence vu l'absence de significativité du résultat dans la plupart des études prises en compte dans cette méta-analyse [RR 1,25 ; IC95% 1,02-1,53]. Les résultats restent sensiblement identiques en ne prenant en compte que les études évaluant la présence de l'anémie à l'admission. La surmortalité chez les patients anémiés augmente dès la période hospitalière et persiste à 30 jours [HR 1,75 ; IC95% 1,02-3,01], à un an [HR 1,63; IC 95% 1,10-2,40] et jusqu'aux limites ultimes du suivi [HR 1,49 ; IC95% 1,23-1,81]. Aucune étude de sous-groupes sur le critère du type de SCA n'a pu être réalisée. Par ailleurs, en raison de l'hétérogénéité des critères de stratification de la sévérité de l'anémie d'une étude à l'autre, il n'a pu être déterminé un seuil chiffré consensuel d'anémie à partir duquel la mortalité entame une nette ascension (63).

Les résultats de la méta-analyse Liu en termes de mortalité brute et ajustée à long terme sont comparables à ceux précédemment cités après ajustement à un nombre de variables plus exhaustif. En analyse univariée, les auteurs observent en outre une incidence presque doublée de l'insuffisance cardiaque [OR 1,96 ; IC95% 1,47-2,62] et des chocs cardiogéniques [OR 1,95 ; IC95% 1,04-2,64] en période hospitalière (64).

A l'admission

260 des 2 027 patients inclus dans le protocole CADILLAC présentaient une anémie dès ce stade (12,8%). Pour un taux de réussite des interventions de revascularisation sensiblement identique, leur mortalité toutes causes confondues était significativement augmentée, comparativement aux patients non anémiés, à tous les stades ultérieurs de la prise en charge: période intra-hospitalière (4,6% vs 1,1%, $p=0,0003$), suivi à 30 jours (5,8% vs 1,5%, $p<0,0001$) et à un an (10,2% vs 3,5%, $p<0,0001$) de la sortie d'hospitalisation. Ils ne présentaient cependant pas davantage de nouveaux SCA et ne nécessitaient pas plus fréquemment de nouvelle angioplastie que les patients non-anémiés.

Ces patients étaient également plus à risque de présenter une hémorragie macroscopique en cours de séjour, de recevoir une transfusion sanguine ou de développer un accident vasculaire cérébral ischémique constitué après leur sortie d'hospitalisation (58).

Parmi 39 922 patients issus d'études multicentriques (25 419 SCA ST+ et 14 503 SCA ST-), l'étude Sabatine a étudié l'association entre la mortalité à 30 jours de l'épisode aigu et le taux d'hémoglobine d'admission. Après ajustement, et considérant un taux d'hémoglobine de 14 à 15 g/dL comme intervalle de référence, une surmortalité d'origine cardio-vasculaire significative existait chez les patients porteurs d'un SCA ST+ dès que le taux d'hémoglobine était compris entre 12 et 13 g/dL [OR 1,40 (1,09-1,80) ; p=0,009], avec un accroissement progressif du risque au fur et à mesure de la diminution du taux d'hémoglobine d'admission. Un surrisque était également présent pour taux d'hémoglobine à l'admission égal ou supérieur à 17 g/dL. Concernant les patients porteurs d'un SCA ST-, pour un taux de référence compris entre 15 et 16 g/dL, l'analyse multivariée objectivait un doublement de la mortalité cardiovasculaire et des nouveaux épisodes d'ischémie ou d'infarctus myocardique à 30 jours pour un taux d'admission compris entre 9 et 10 g/dL [OR 2,69 (2,01-3,60) ; p<0,001]. Ces risques s'accroissaient pour des taux d'admission encore inférieurs.

Cette étude est considérée comme celle ayant prouvé que l'anémie est un facteur indépendant de mortalité au décours d'une urgence coronarienne, au vu des nombreuses variables faisant l'objet d'un ajustement dans l'analyse multivariée: âge, sexe, race, hypertension, diabète, antécédents de tabagisme actif, maladie rénale, antécédent d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie ischémique, antécédent d'angioplastie, de pontage coronarien, maladie athéromateuse cérébrovasculaire, autre localisation athéromateuse périphérique; prise antérieure d'aspirine, de bêta-bloquant, d'IEC/ARA II, de traitement hypolipémiant ; prise de ces médicaments au cours de l'hospitalisation-index ; lésion coronarienne antérieure, geste d'angioplastie lors du SCA-index (65).

Au décours des gestes d'hémodynamique interventionnelle

L'étude Sattur a inclus 1 415 patients ayant fait l'objet d'une angioplastie percutanée entre Juillet 2001 et Décembre 2003 dans un hôpital de Tucson (Arizona). L'anémie post-angioplastie était définie par la constatation d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL entre la date de réalisation du geste de revascularisation et la sortie d'hospitalisation. 124 patients (8,8%) ont présenté une anémie post-angioplastie. 123 (8,7%) ont présenté une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 3 g/dL. Un âge supérieur à 65 ans, une angioplastie réalisée en urgence, un contexte de SCA ST+ et la mise en place non-programmée d'une contre-pression par ballonnet intra-aortique restaient des facteurs indépendamment associés à l'anémie post-angioplastie. En analyse multivariée, une incidence plus élevée de complications cardiovasculaires majeures (définies comme la survenue d'un décès toutes causes confondues, d'un nouveau SCA ST+ ou d'une nouvelle revascularisation

par angioplastie) était observée à 6 mois [OR 2,4 ; IC95% 1,5-3,9]. La mortalité toutes causes confondues était plus importante au long cours [OR 1,3 ; IC95% 1,1-1,6] pour un suivi médian de 1473 jours [écart maximal : 0 à 2 086 jours ; moyenne 1 424 (+/- 425) jours] (66).

A la sortie d'hospitalisation

L'étude Vaglio (1 038 patients hospitalisés pour SCA) a mis en évidence une mortalité doublée à deux ans de suivi [HR 2,46 ; IC95% 1,25-4,85] chez les patients ayant quitté l'hôpital avec une anémie modérée à sévère (hématocrite inférieur ou égal à 33,0%), la surmortalité observée dans le groupe présentant une anémie légère (hématocrite compris entre 33,1 et 39,0%) ne pouvant être considérée comme statistiquement significative (67).

Parmi 2 909 patients issus de l'étude TRIUMPH ne présentant pas d'anémie lors de leur admission hospitalière pour infarctus du myocarde, 1 321 (45,4%) présentaient une anémie à la sortie d'hospitalisation selon les critères de Beutler-Waalen. Seuls 13,5% de ces patients avaient présenté un événement hémorragique documenté. Les patients développant une anémie modérée à sévère ([Hb] < 11 g/dL) présentaient une surmortalité significative de 82% [HR 1,82 (1,11-2,98)] à un an de suivi par rapport au groupe non-anémié, après ajustement aux scores de GRACE et de TIMI (42).

A un moment quelconque de la prise en charge hospitalière

L'étude Aronson portait sur 1 606 patients présentant un infarctus du myocarde, répartis selon les quartiles de leur nadir du taux d'hémoglobine. La mortalité post-hospitalière était triplée [HR 3,3 (1,70-6,30) ; p=0,0004] en analyse multivariée chez les sujets présentant un nadir de leur taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 11,3 g/dL (premier quartile) par rapport à ceux présentant un nadir supérieur à 14 g/dL (troisième quartile). Elle restait doublée entre 11,4 g/dL et la valeur médiane de 12,8 g/dL [HR 2,1 (1,1-4,1) ; p=0,03]. Ces résultats ont été obtenus après ajustement aux variables suivantes: âge, sexe, antécédents (précédent infarctus, hypertension, diabète, tabagisme actif), caractéristiques d'admission (filtration glomérulaire, élévation du segment ST, classe de Killip, fréquence cardiaque, pression artérielle, FEVG), réalisation d'une angioplastie, durée de séjour (68).

Une étude multicentrique américaine incluant 17 676 patients admis non-anémiques pour SCA ST+ et n'ayant pas subi de pontage aorto-coronarien en cours d'hospitalisation, a également défini l'anémie nosocomiale sur le critère du nadir du taux d'hémoglobine, selon la

classification de Beutler-Waalen. 10 166 patients (57,5%) ont développé une anémie en cours d'hospitalisation, parmi lesquels 2 740 (15,5%) ont développé une anémie modérée ([Hb] comprise entre 9,1 et 11,0 g/dL) et 811 (4,6%) une anémie sévère ([Hb] inférieure ou égale à 9,0 g/dL). La mortalité intra-hospitalière était de 3,5% (266 patients) dans le groupe sans anémie, 3,9% (260 patients) dans le groupe avec anémie légère, 8,1% (222 patients) dans le groupe avec anémie modérée et 18,2% (148 patients) dans le groupe présentant une anémie sévère. En comparaison au groupe non-anémié, et après ajustement aux données démographiques, au lieu d'hospitalisation, aux comorbidités, au type de SCA et aux traitements reçus, une surmortalité hospitalière de 38% [HR 1,38 ; IC95% 1,10-1,73] était observée chez les patients porteurs d'une anémie modérée tandis que la mortalité hospitalière était triplée dans le groupe présentant une anémie sévère [HR 3,39 ; IC95% 2,59-4,44]. Il n'existait pas de variation significative de la mortalité dans le groupe porteur d'une anémie nosocomiale légère.

Une analyse sensitive utilisant les critères de l'OMS pour définir l'anémie et des seuils de sévérité identiques, retrouvait des résultats comparables en analyse multivariée. Une surmortalité de 42% était observée dans le groupe avec anémie modérée [HR 1,42 ; IC95% 1,14-1,77] tandis que la mortalité du groupe sévèrement anémié était triplée [HR 3,55 ; IC95% 2,73-4,61]. Là encore, il n'y avait pas de variation significative dans le groupe présentant une anémie légère.

Les analyses sensibles excluant les patients ayant présenté une hémorragie, ou les patients ayant subi une transfusion de culots érythrocytaires, retrouvaient des résultats sensiblement identiques.

L'atteinte rapide d'un nadir du taux d'hémoglobine en zone d'anémie modérée à sévère semblait accroître également la mortalité intra-hospitalière, puisqu'en n'incluant que les patients ayant survécu plus de 48 heures et ayant atteint leur nadir durant cette période, une surmortalité de 82% persistait dans le groupe avec anémie modérée [HR 1,82 ; IC95% 1,35-2,45], ainsi qu'une mortalité quintuplée dans le groupe avec anémie sévère [HR 5,46 ; IC95% 3,93-7,60] (69).

Au-delà ?

L'anémie survenant après la sortie d'hospitalisation

L'étude Anker établit, parmi 3 921 patients issus des effectifs de l'étude OPTIMAAL, une réduction significative de 27% du risque de mortalité lorsque la différence entre le taux

d'hémoglobine à un an de suivi et le taux d'hémoglobine d'admission, rapportée à l'écart-type, augmente d'un point [HR 0,73 (0,63-0,85) ; $p < 0,0001$] en analyse multivariée.

Cette étude incluait des patients présentant une décompensation inaugurale d'insuffisance cardiaque au décours précoce d'un SCA ST+ et son objectif était de comparer l'efficacité du losartan à celle du captopril dans le traitement de cette complication.

L'ajustement a été effectué avec le sexe, l'âge, le type de traitement reçu (losartan / captopril), les caractéristiques d'admission (filtration glomérulaire rénale, urémie, taux d'hémoglobine, stade de Killip, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, taux de cholestérol total, tabagisme actif, antécédent de diabète sucré) et les autres traitements reçus durant l'hospitalisation (bêta-bloquant, statine, digitalique, dérivé nitré, warfarine, aspirine, agent thrombolytique). Les sous-analyses multivariées étudiant isolément les patients selon l'augmentation ou la diminution du taux d'hémoglobine à un an de suivi, établissaient une diminution de la mortalité de 33% [HR 0,67 (0,51-0,81) ; $p < 0,01$] par augmentation d'un écart-type du taux d'hémoglobine (70).

L'anémie acquise persistante à la sortie d'hospitalisation

165 patients, parmi les 530 ayant acquis une anémie nosocomiale lors de l'étude TRIUMPH, étaient encore anémiques à un mois du SCA ST+ (31%), avec un accroissement de la proportion de sujets concernés selon la profondeur de l'anémie : de 23% dans les anémies légères à 67% dans les anémies sévères. En comparaison aux patients ayant présenté une anémie nosocomiale transitoire, ils présentaient un état de santé globale plus mauvais à un mois selon un score composite. L'écart entre les deux groupes se creusait à six mois avant de disparaître à un an. Pour un suivi médian de 36 mois, la mortalité restait deux fois plus importante dans le groupe présentant une anémie persistante à un mois par rapport au groupe ayant présenté une anémie transitoire [OR ajusté 2,08 ; IC95% 1,02-4,21] (71).

Influence de la chute du taux d'hémoglobine

L'étude Aronson établit, en analyse multivariée, un surrisque de mortalité significatif de 70% [HR 1,70 (1,10-2,80) ; $p = 0,03$] parmi les patients SCA ST+ ayant perdu le plus de sang (au-delà de 2,3 g/dL, troisième quartile) par rapport au groupe le plus épargné (moins de 0,5 g/dL, premier quartile). Les variables ajustées étaient les mêmes que pour le nadir, vu précédemment (68).

L'étude Nabais ayant inclus 1 172 patients hospitalisés en USIC pour SCA entre Janvier 2004 et Mars 2007, a mis en évidence une association entre l'importance de la chute du taux d'hémoglobine et la mortalité à six mois. Quatre groupes de patients ont été établis suivant les quartiles de chute du taux d'hémoglobine. Le groupe de patients ayant présenté la plus grosse déplétion (chute de [Hb] égale ou supérieure à 2,4 g/dL) faisait état d'une mortalité à six mois de 15,7% contre 8,0% dans le groupe le plus épargné (chute de [Hb] inférieure à 0,8 g/dL), soit une mortalité augmentée de 83% [HR 1,83 (1,08-3,11) ; p=0,026]. La mortalité coronarienne à six mois était augmentée de 60% [HR 1,60 (1,04-2,44) ; p=0,031] en analyse multivariée. Les groupes intermédiaires présentaient également une mortalité légèrement plus importante que le groupe témoin, mais nettement moins élevée que celle du groupe le plus atteint (respectivement à 9,4 et 9,6%).

Les auteurs estiment à 16% [HR 1,16 (1,01-1,32) ; p=0,030] le surrisque de mortalité rapporté à la diminution d' 1 g/dL du taux d'hémoglobine par rapport au taux d'admission, après ajustement. Notons en outre la présence de 244 patients (20,8% de l'échantillon) déjà anémiques à l'admission selon les critères de l'OMS. Cette donnée laisse supposer que l'importance de la perte d'hémoglobine serait associée à une moindre survie chez les patients hospitalisés pour SCA indépendamment du taux d'hémoglobine d'admission. Cette affirmation est à nuancer car les patients ayant présenté les variations les plus importantes au cours de ce travail tendaient à présenter les taux d'hémoglobine les plus hauts à l'admission (72).

Dans une analyse sensitive de leur étude multicentrique, Salisbury et al. ont remplacé la sévérité de l'anémie nosocomiale par l'importance de la chute du taux d'hémoglobine entre l'admission et la survenue du nadir. Les seuils de perte délimitant les différents groupes ont été choisis arbitrairement plutôt qu'en se référant à la littérature antérieure. Une surmortalité significative par rapport au groupe témoin (chute de [Hb] inférieure à 2 g/dL) apparaît quand la chute du taux d'hémoglobine se situe entre 3 et 4 g/dL [HR 1,67 ; IC95% 1,32-2,11] et s'accroît au-delà d'une chute de 4 g/dL [HR 2,88 ; IC95% 2,33-3,56], après ajustement aux autres caractéristiques des patients (centre d'admission, âge, sexe, comorbidités, type d'infarctus et traitement reçu) (69).

Ces trois études établissent une association indépendante entre une chute importante du taux d'hémoglobine et une surmortalité chez les patients hospitalisés pour SCA. La survenue ou non d'une anémie caractérisée ne semble pas influencer ce fait. Définir une valeur-seuil de cette chute à partir de laquelle la mortalité augmente significativement est pour l'heure difficile vu les divergences entre les études à ce sujet. L'étude israélienne et l'étude

portugaise affichent une convergence, peut-être liée au hasard (il s'agissait de quartiles), vers la valeur-seuil de 2,4 g/dL (68,72) tandis que l'étude multicentrique américaine ne trouve de surmortalité significative qu'au-delà d'une chute du taux d'hémoglobine de 3 g/dL par rapport aux taux d'hémoglobine à l'admission (69).

TRAITEMENTS DE L'ANEMIE

Si, en contexte d'urgence coronarienne, l'anémie à l'admission enUSIC est associée à une surmortalité, sa correction semble améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Une anémie persistante à un mois de l'évènement coronarien aigu est associée à un pronostic vital plus sombre et à un état global de santé diminué, par rapport à une anémie transitoire (71). Plusieurs traitements peuvent être envisagés pour corriger une anémie constituée. Malheureusement, leur efficacité se montre souvent décevante chez l'humain en comparaison aux bénéfices théoriques attendus ou aux résultats observés chez l'animal. Par ailleurs, la dangerosité potentielle ou avérée de certaines d'entre eux a freiné leur développement ou restreint leurs conditions d'utilisation.

La transfusion de culots érythrocytaires

Bénéfices théoriques

La transfusion de culots de globules rouges a longtemps été la technique de référence employée dans les USI pour traiter les anémies aiguës. L'apport d'hématies, donc d'hémoglobine supplémentaire, est censé assurer le transport d'une quantité accrue d'oxygène et la facilitation des échanges gazeux.

Remise en cause et restrictions

De nombreuses études réalisées des années 1980 aux années 2010 ont été réalisées pour établir le niveau d'efficacité et de sécurité de cette procédure et pour déterminer les conditions les plus judicieuses de son emploi. Aucun référentiel commun de « bonnes pratiques » n'existait à cette époque entre les différents centres s'étant penchés sur cette question, la décision de transfuser étant en outre appréciée le plus souvent en urgence par le seul médecin responsable de l'unité. Or ces études tendent à remettre en partie en cause l'efficacité de la transfusion en-dehors du contexte hémorragique. Elles mettent également en évidence une surmortalité liée à la pratique transfusionnelle. Nous nous focalisons ici sur les études réalisées chez les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu.

Surmortalité non-dépendante du type de SCA et de procédure de revascularisation

L'étude rétrospective Yang menée sur 85 111 patients SCA ST- hospitalisés dans 478 hôpitaux américains entre 2001 et 2004, établit que 10,3 à 14,9% d'entre eux font l'objet d'au moins une transfusion (en incluant les patients faisant objet d'un pontage aorto-coronarien). Chez les sujets n'ayant pas fait l'objet d'un pontage aorto-coronarien, le risque de mortalité ou de survenue de SCA ST+ ultérieur étaient tous deux plus élevés en cours d'hospitalisation, dans le groupe ayant reçu au moins une transfusion [OR combiné ajusté 1,44 ; IC95% 1,30–1,60]. Il est toutefois à noter que les patients transfusés étaient statistiquement plus âgés et avaient une fonction rénale dégradée par rapport au groupe témoin (73).

D'autres études ont porté sur des populations de patients ayant tous fait l'objet d'une angioplastie après un SCA ST+. Ainsi, parmi 2 060 patients issus du protocole CADILLAC, 82 (3,98%) ont fait l'objet d'un geste transfusionnel, dont près des deux tiers ne présentaient pas d'hémorragie patente. Après analyse multivariée, les patients transfusés présentaient un risque de mortalité à un mois quatre fois supérieur aux autres [HR 4,71 (1,97–11,26) ; $p=0,0005$], restant trois fois supérieur à un an [HR 3,16 (1,66–6,03) ; $p=0,0005$]. Ils présentaient également une plus forte probabilité de développer un accident vasculaire cérébral ischémique. Le groupe des patients transfusés se caractérisait par un âge et une proportion de femmes plus élevés, un plus faible IMC et une plus forte prévalence de l'anémie à l'admission, davantage d'antécédents d'hémorragie digestive ou d'insuffisance rénale chronique, et davantage d'atteintes tri-tronculaires (74).

Rapport bénéfice-risque défavorable pour un hématocrite supérieur à 24%

L'étude rétrospective (post-hoc) Rao a recruté 24 112 patients hospitalisés pour SCA, inclus dans des essais de forte puissance (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON B) et ayant présenté durant leur hospitalisation une hémorragie macroscopique et/ou une anémie. 2 401 patients (10,0%) avaient fait l'objet d'au moins un geste transfusionnel. Le groupe des patients transfusés se caractérisait après ajustement par une plus forte prévalence du diabète sucré et d'une insuffisance rénale chronique, davantage de patients traités par bêta-bloquants avant l'hospitalisation ; un tableau clinique de SCA ST+ était également plus fréquent [OR ajusté 1,35 ; IC95% 1,24-1,49]. Après analyse multivariée (ajustement aux caractéristiques des patients, aux événements hémorragiques et à la propension des centres à réaliser des gestes transfusionnels) persistait un risque de mortalité globale à un mois presque quatre fois supérieure chez les patients transfusés [HR 3,94 ; IC95% 3,26-4,75], la mortalité par infarctus

myocardique étant presque triplée [HR 2,92 ; IC95% 2,55-3,35]. Cette surmortalité ajustée associée à la transfusion était significative pour les patients dont le nadir d'hématocrite (pré-transfusionnel) était de 25 à 30% [HR 168,64 ; IC95% 7,49-3797,69]. Le phénomène s'amplifiait chez les patients ayant été transfusés avec un hématocrite plus élevé (75).

L'étude Alexander portait sur 44 242 patients porteurs de SCA ST- issus de 400 hôpitaux américains et inclus dans l'étude CRUSADE durant les années 2004 et 2005. Elle faisait état d'une prévalence de la transfusion à 10,4%. Elle a conclu à une réduction de la mortalité per-hospitalière quand celle-ci était pratiquée à un nadir d'hématocrite inférieur à 24%, bien que le résultat ne soit pas significatif [OR 0,68 (IC95% ; 0,45-1,02)]. Il n'y avait pas d'association entre la transfusion et une modification du taux de mortalité quand le nadir d'hématocrite était compris entre 24 et 27%. Au-dessus de ce taux, la transfusion était associée à une augmentation de la mortalité hospitalière [OR ajusté 1,18 ; IC95% 0,92-1,50] et cette association était significative quand il dépassait 30% [OR ajusté 3,47 ; IC95% 2,30-5,23] (76).

Un bénéfice persistant pour des taux d'hémoglobine pré-transfusionnels très bas

Il existe cependant des arguments en faveur de la pratique transfusionnelle chez les patients présentant une forte déplétion des réserves érythrocytaires. L'étude Wu portant sur 78 974 bénéficiaires du programme Medicare de plus de 65 ans (âge moyen 77,8 ans) survivant plus de 48 heures à un SCA ST+ hors contexte chirurgical ou hémorragique, établit qu'il n'y a plus d'association entre la réalisation d'une transfusion et une réduction de la mortalité à 30 jours, quand l'hématocrite est au-dessus 33%. Le bénéfice en-dessous de ce seuil n'est toutefois pas négligeable puisque le taux brut de mortalité (ainsi que le risque de décompensation cardiaque ou de choc cardiogénique) s'accroissait progressivement avec la chute du taux d'hématocrite. Or la réduction ajustée de cette mortalité chez les patients transfusés était de 31% pour un hématocrite compris entre 30-33% [OR ajusté 0,69 ; IC95% 0,53-0,89] et de 78% pour un hématocrite inférieur à 24% [OR ajusté 0,22 ; IC95% 0,11-0,45]. Les patients aux taux d'hématocrite les plus bas étaient davantage susceptibles de subir une transfusion, et présentaient davantage de comorbidités (HTA, diabète, BPCO, insuffisance rénale chronique, mobilité réduite) (59).

En 2012, une revue de la littérature concernant 11 études (290 847 patients admis pour SCA ST- ou ST+) suggère que la transfusion pourrait avoir un impact nul ou bénéfique chez les

patients présentant un nadir du taux d'hémoglobine pré-transfusionnel inférieur à 8,0 g/dL, et un impact péjoratif quand celui-ci est supérieur à 11,0 g/dL (77).

Un seuil d'indication transfusionnelle de 7,0 g/dL est de plus en plus fréquemment cité (24).

Mécanismes incriminés

Altérations liées à la conservation sanguine

Les altérations subies par le sang destiné à la transfusion lors de sa conservation ont été incriminées. Ainsi, le sang prélevé et stocké en vue de transfusion développerait au fur et à mesure de sa conservation:

- Une perte d'ATP, gênant l'aptitude à la déformation de la cellule dans les capillaires, ce qui risque d'entraîner une défaillance d'organes par micro-occlusions multiples ;
- Une perte de 2,3-DPG et en S-nytrosylhémoglobine, augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et diminuant sa libération au sein des tissus ;
- une accumulation de cytokines pro-inflammatoires issues des cellules apoptosées, suspectées de générer une immunomodulation favorisant les phénomènes septiques (ce phénomène serait plus rare sur les culots déleucocytés utilisés en pratique courante en France);
- une concentration croissante en arginase extracellulaire selon la durée de stockage, inhibant l'activité des lymphocytes (immunosuppression) une fois le culot transfusé ;
- une accumulation d'hémoglobine extra-érythrocytaire et de particules sur la membrane des hématies, responsables de la séquestration du NO circulant. La vasoconstriction occasionnée peut aboutir à des poussées hypertensives.

La durée de conservation du sang est incriminée, les culots plus anciens étant suspectés d'être plus à risque de complications que les plus récemment prélevés (24).

Patients plus fragiles

Parallèlement aux altérations subies par le sang conservé, ces mauvais résultats pourraient également s'expliquer en partie par le fait que les patients transfusés sont souvent plus âgés, davantage porteurs de comorbidités à l'admission et des anémies plus profondes que ceux ne subissant pas de transfusion (59,73,74). Au sein des populations gériatriques, les patients transfusés tendent également à présenter dès leur admission des pathologies chroniques

rénales, cardio-vasculaires et respiratoires plus fréquentes, ainsi qu'une autonomie globale plus limitée (59).

La supplémentation martiale

L'administration intraveineuse de fer en vue de stimuler l'érythropoïèse ne fait pas l'unanimité. Certains chercheurs avancent l'idée que la diminution de l'absorption du fer sous l'action de l'IL-6 correspondrait à un mécanisme de défense antibactérien de l'organisme. Le fer pourrait être absorbé par les micro-organismes étrangers dans la circulation et favoriser leur croissance et leur multiplication. En effet, les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mettent en évidence un risque de sepsis majoré dans un contexte de supplémentation martiale. Cependant, les études menées chez des patients hospitalisés en USI n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse chez l'homme (78). Sont également évoqués le risque de pathologie de surcharge martiale ainsi que le rôle du fer dans la formation de radicaux hydroxylés (phénomène dont l'ampleur est inconnue à ce jour).

Peu de données existent concernant l'efficacité de la supplémentation sur la baisse de la mortalité. En outre, aucune étude ne s'est intéressée aux patients présentant un tableau d'urgence coronarienne en-dehors du contexte post-pontage coronarien, dans lequel la supplémentation ferreuse n'a pas montré de bénéfice sur la survie. Un bénéfice pourrait exister chez les patients porteurs d'insuffisance cardiaque (79) ou d'hypertension artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie (80). La supplémentation martiale pourrait en outre limiter la pratique de la transfusion sanguine en soins intensifs (78).

L'hormonothérapie par érythropoïétine

Se basant sur les propriétés physiologiques cardioprotectrices de l'érythropoïétine (EPO) et sur la chute de sa production dans certains contextes d'agression majeure, des équipes ont envisagé son utilisation comme alternative à la transfusion de culots érythrocytaires chez les patients acquérant des anémies en USI. Les essais réalisés sur les animaux à des doses plus élevées que chez les humains, dans des contextes de choc hémorragique et d'ischémie-reperfusion d'organes, tendent à prouver l'effet protecteur de l'EPO sur les lignées cellulaires. Les recherches cliniques ont pourtant obtenu des résultats décevants.

Les premiers essais étaient prometteurs. Une étude multicentrique américaine regroupant 1302 patients de réanimation polyvalente, a ainsi mis en évidence une diminution du nombre de transfusions de culots érythrocytaires de 20 à 30 % durant les quatre premières semaines d'hospitalisation, ainsi qu'un nadir du taux d'hémoglobine plus haut, chez les patients ayant reçu 40 000 unités hebdomadaires d'EPO (81), en dépit d'une pratique transfusionnelle peu restrictive (taux d'hémoglobine pré-transfusionnel moyen à 8,5g/dL et absence de protocole commun entre les centres). La mortalité restait cependant inchangée. De nombreux essais ultérieurs ont cependant remis en cause l'efficacité de l'hormonothérapie pour le traitement des anémies aiguës.

L'usage de l'hormonothérapie pour stimuler l'érythropoïèse présente de nombreuses limites (82):

- 1- Elle serait – en théorie - efficace à partir de doses extrêmement élevées comparativement à celles employées dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, ce qui majore les coûts du traitement. Cette nécessité de fortes doses thérapeutiques s'expliquerait par la diminution de l'affinité des récepteurs EpoR vis-à-vis de l'EPO en contexte inflammatoire.
- 2- Elle a un effet retardé. Elle ne peut notamment pas réduire le délai incompressible d'érythropoïèse de 3 à 4 jours.
- 3- Son utilisation n'entraînerait pas de diminution de la consommation en culots érythrocytaires en USI, y compris dans les services restreignant la pratique transfusionnelle.
- 4- Des données contradictoires existent quant à l'effet de son utilisation sur la réduction de la mortalité. Cette diminution de mortalité existe en contexte post-traumatique au prix d'un risque thrombo-embolique veineux majoré chez les patients sans anticoagulation préventive [HR 1,41] (83). L'usage de l'EPO recombinante devrait alors être encadré par une anti-coagulation préventive, exposant le patient à une majoration du risque hémorragique.

Concernant les effets cardio-protecteurs de l'EPO dans le contexte d'ischémie myocardique aiguë, les essais cliniques n'ont là encore pas confirmé les bénéfices attendus. Une méta-analyse chinoise portant sur les essais effectués dans les SCA ST+ (1564 patients) conclue à l'absence de bénéfice significatif de l'utilisation d'EPO en termes de limitation de surface myocardique nécrosée [WMD -0,12 (-2,16 ; -1,91) ; p=0,90], de maintien de la FEVG [WMD -0,12 (-2,16 ; -1,91) ; p=0,90], de prévention de l'insuffisance cardiaque [RR 0,69 (0,27-

1,72) ; p=0,42] ainsi que des évènements cardio-vasculaires graves [RR 1,02 (0,65-1,61) ; p=0,92], ou de baisse de mortalité [RR 0,55 (0,22-1,33) ; p=0,18] (84). Une autre méta-analyse chinoise (1244 sujets) aboutit à des conclusions similaires, excepté une très légère augmentation de la FEVG [+1.38% (+0.38-2.37%); p=0.007]. L'utilisation d'EPO ne s'est en revanche pas accompagnée d'un risque accru de thrombose de stent (85).

L'utilisation d'érythropoïétine recombinante n'est actuellement pas justifiée en pratique courante en-dehors d'une insuffisance rénale chronique. Certains auteurs proposent toutefois de l'employer comme solution d'ultime recours chez les patients refusant catégoriquement tout geste transfusionnel (82).

Les substituts sanguins

Face la demande croissante en culots érythrocytaires et la diminution des réserves, il a été tenté de mettre au point des substituts au sang humain capables d'assurer une oxygénation optimale des tissus. Deux types de substituts ont vu le jour jusqu'à présent :

- Les polymères d'hémoglobine humaine ou transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine libre ;
- Les substituts perfluorocarbonés.

Ces molécules ont été testées principalement chez des patients présentant une hémorragie aiguë au décours d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale. Leur demi-vie intravasculaire oscille entre 12 et 48 heures, ce qui limiterait leur usage. Les premiers polymères testés se sont caractérisés par une forte néphrotoxicité (nécrose tubulaire aiguë par précipitation de l'hémoglobine libre). Leur utilisation est en outre problématique : l'hémoglobine libre a une affinité accrue pour le monoxyde d'azote au point de gêner son relargage tissulaire. Ce mécanisme altère fortement la microcirculation capillaire. Les groupes de patients recevant ces traitements ont également présenté plus d'infarctus du myocarde et un taux de mortalité supérieur à celui des groupes témoins (86).

Actuellement, seule l'Afrique du Sud a autorisé l'utilisation d'une de ces spécialités (Hemopure©) chez des patients humains. Une autre spécialité (Oxyglobine©) est strictement réservée à l'usage vétérinaire aux Etats-Unis. Le perfluorocarbène est autorisé pour utilisation chez l'humain en Russie et au Mexique (24).

PREVENTION DE L'ANEMIE

Du fait de l'efficacité aléatoire et des dangers potentiels des méthodes disponibles pour corriger les anémies constituées, la question de leur prévention s'est posée depuis les années 1980.

Les déficits en fer et en vitamines précèdent souvent l'hospitalisation et sont découverts fortuitement à l'admission ; leur correction pharmacologique est très lente. Il semble par ailleurs difficile de prévenir les complications liées à la situation d'agression majeure (inflammation, surexpression catécholaminergique) ou à la prise en charge en USI (hémorragies digestives). Dans le contexte d'urgence coronarienne, la prévention de l'anémie n'est pas un motif valable de limiter l'usage de médicaments et de procédures interventionnelles ayant prouvé leur efficacité en termes de survie et d'autonomie sur le long terme.

Les pertes sanguines occasionnées par les procédures d'hémodynamique interventionnelle et les prélèvements diagnostiques apparaissent donc comme la cause d'anémie iatrogène la plus susceptible d'être prévenue. Diverses solutions techniques ont été proposées au cours des dernières années pour réduire le volume de sang prélevé et la perte de sang occasionnée. Mais la prévention des anémies diagnostiques passe également par un meilleur encadrement et une modification des comportements de prescription.

Diminution de la iatrogénie en hémodynamique interventionnelle

Plusieurs pistes ont été proposées ces dernières années pour réduire l'incidence des hémorragies post-interventionnelles au décours des SCA, amenant une modification des pratiques:

- Adaptation du déroulement de la procédure à la probabilité diagnostique d'un SCA,
- Adaptation du déroulement de la procédure au risque hémorragique à l'admission,
- Utilisation d'un cathéter de faible diamètre,
- Passage préférentiel par la voie radiale,
- Compression artérielle rapide après intervention (éviction des faux anévrysmes),

- Utilisation d'une HBPM ou du fondaparinux (voire de la bivalirudine, voir ci-dessous),
- Limitation du temps d'anticoagulation et de l'usage des antiGPIIb/IIIa,
- Limitation des doses de traitements anticoagulants et anti-thrombotiques (pesée des patients avant calcul des doses),
- Prévention des ulcères gastro-duodénaux (éradication d'*Helicobacter pylori*, inhibiteurs de la pompe à protons) (87).

Une méta-analyse américaine récente (33 261 patients) confirme l'intérêt de l'usage de la bivalirudine dans la réduction des hémorragies majeures [OR ajusté 0,51 (0,42-0,61) ; $p < 0,0001$] et mineures [OR ajusté 0,54 (0,47-0,62) ; $p < 0,0001$] à un mois d'un geste de revascularisation percutanée programmée ou réalisée en urgence, comparativement à l'héparine non-fractionnée. Cette diminution est observée indépendamment du risque hémorragique initial des patients à l'admission. Cependant, cette diminution du risque hémorragique post-procédural ne s'accompagne pas d'une diminution de la mortalité ou du risque de survenue/récidive d'un SCA ST+ à 30 jours du geste interventionnel, quelque soit le risque hémorragique initial.

En outre, l'anémie post-interventionnelle n'a pas été un critère directement évalué par cette méta-analyse (88).

Réduction des volumes de prélèvements sanguins

Limites de la surveillance biologique dans les USI

Prescriptions superflues

Le nombre d'examens biologiques disponibles, leur rapidité d'exécution et d'interprétation ainsi que le nombre de lits d'USI se sont amplement accrus au cours des dernières décennies. En parallèle, s'est posée la question de savoir si l'accroissement des prescriptions rapprochées d'examens biologiques pourraient mener à la constitution d'anémies préjudiciables aux patients. Durant un SCA, une partie importante du volume total de prélèvements sanguins est prélevée durant les premières 48 heures (39). Les patients relevant des soins intensifs nécessitent une surveillance clinique et biologique étroite. Cependant les médecins sont prescripteurs mais non eux-mêmes préleveurs des examens biologiques. De ce fait ils ignorent souvent l'impact qu'ont leurs prescriptions d'examens biologiques en termes de volume de sang prélevé.

Gaspillage du sang prélevé

Il a été calculé en 1993 que le volume de sang prélevé dans les tubes de taille « adulte » de l'époque équivalait à 45 fois celui qui était effectivement nécessaire aux analyses effectuées (purges comprises), soit 2,17% du sang prélevé effectivement utilisé (89). En 2008, 8,9% du sang prélevé était utilisé (90).

Moyens de réduction des pertes sanguines diagnostiques

Utilisation de tubes miniaturisés ou « pédiatriques »

Smoller et al. ont établi dès 1989, sur un petit effectif de patients hospitalisés en soins intensifs, que l'utilisation de tubes de dimensions pédiatriques diminue de 46,8% le volume de sang total prélevé dans le groupe-test par rapport au groupe-témoin (120 mL vs 226 mL), l'intégralité des examens prescrits pouvant être réalisés (36). L'expérience a été réitérée dans une étude monocentrique mexicaine en 2008, au cours de laquelle l'utilisation de tubes pédiatriques a amené une diminution de 73% des volumes prélevés (74% dans les unités de soins intensifs). 26,1% du volume de sang prélevé a effectivement été analysé (90).

Un des obstacles à la généralisation de l'utilisation des tubes miniaturisés est de nature technique et économique. Une partie des analyseurs étant incompatibles avec ce matériel, leur remplacement pourrait s'avérer extrêmement onéreux.

Remplissage partiel des tubes

Les laboratoires d'analyses médicales exigent en général un remplissage intégral des tubes de prélèvements sanguins, dans un souci de fiabilité des résultats de leurs dosages. Des laboratoires ont tenté de déterminer jusqu'à quel niveau de remplissage partiel des tubes les résultats observés donnaient une estimation fiable des résultats théoriquement attendus dans un tube plein.

Dans une expérience américaine chez trente volontaires sains, concernant les numérations formules sanguines et plaquettaires, les sujets se voyaient prélever un volume de sang de 8mL qui était réparti entre plusieurs tubes K2-EDTA, l'un de 4mL intégralement rempli, et quatre tubes de même catégorie partiellement remplis (un à 2mL, un autre à 1mL et les deux derniers à 0,5mL). L'analyse montrait une excellente corrélation entre l'hémogramme réalisé sur le tube K2-EDTA intégralement rempli et celui obtenu sur les tubes partiellement remplis à 2 et

1mL. Les sous-estimations de la numération plaquettaire (respectivement 1,5% et 3,5%) ont été jugées insignifiantes par les observateurs. En revanche, sur les tubes remplis à 0,5 mL, la numération leucocytaire était significativement surestimée (91). Concernant les tubes citratés, selon des tests effectués sur des volontaires sains entre 2012 et 2013, un remplissage de 90% des tubes est nécessaire pour le calcul du TCA, 73% pour le TP et l'INR, et 67% pour le fibrinogène (92).

Conservation des tubes

Une conservation prolongée sur quelques jours des tubes prélevés permet la réalisation de certains dosages prescrits a posteriori sur lesdits tubes, limitant les ponctions veineuses ultérieures (par exemple, concernant certains examens comme le dosage de l'hémoglobine glyquée ou le bilan lipidique). Cette pratique est de plus en plus courante dans les laboratoires de ville en France à la date de 2014.

Emploi de cathéters en circuit fermé

La présence d'une voie veineuse centrale ou d'un cathéter artériel tend à augmenter les pertes sanguines par prélèvements. D'une part, la disponibilité immédiate du sang sans nécessité de nouvelle ponction inciterait les prescripteurs à augmenter le nombre d'examens biologiques. D'autre part, chaque acte de prélèvement s'accompagne d'une purge du dispositif de 2 à 10 mL qui majore le volume sanguin gaspillé (24). L'intérêt d'un cathéter en circuit fermé est la diminution drastique du gaspillage lié à ces purges itératives.

Utilisés seuls, ces nouveaux cathéters permettent de réduire significativement le volume sanguin prélevé dès 3 jours d'utilisation, mais ils n'ont fait la preuve d'une réduction significative de la chute du taux d'hémoglobine que dans des études durant au moins 14 jours (93). Les utiliser isolément est donc peu intéressant dans une prise en charge en USIC pour syndrome coronarien aigu (en moyenne 2 à 3 jours). En revanche, un protocole couplant leur utilisation avec celle de tubes pédiatriques permet une réduction de deux tiers du volume sanguin quotidiennement prélevé pour tests de laboratoire à 72 heures de l'admission par rapport à une procédure standard (tubes pour adultes et cathéters artériels non pourvus du dispositif) (94).

Autre avantage, l'utilisation de ces dispositifs de conservation sanguine, associée à une pratique restrictive de la transfusion sanguine, semble associée à une moindre consommation de culots érythrocytaires par patient et par jour, contribuant à éviter aux patients les effets

indésirables graves liés à la transfusion et le surrisque de mortalité associé. Ainsi, l'étude Mukhopadhyay a mis en évidence les bénéfices de l'utilisation d'un cathéter en circuit fermé pendant un maximum de 28 jours, par rapport à une prise en charge standard. Le groupe-intervention présentait un taux d'hémoglobine à l'admission significativement plus bas que celui du groupe-témoin mais une chute plus faible de ce taux entre l'admission et la sortie (1.44 vs. 2.13 g/dL, $p=0,02$) si bien que le taux d'hémoglobine à la sortie ne différait pas significativement entre les deux groupes. Après ajustement, l'utilisation d'un dispositif de conservation sanguine était associée à une moindre mortalité ajustée en USI [OR 0,34 (0,19-0,60) ; $p<0,001$] et pendant l'hospitalisation [OR 0,36 (0,20-0,63) ; $p<0,001$]. La consommation quotidienne de culots érythrocytaires rapportée au nombre de patients était également diminuée dans le groupe-intervention (0,068 vs 0,131 culots/patient/jour ; $p=0,02$). Le nombre de patients décédés moins de 24 heures après l'admission (critère d'exclusion) était cependant plus élevé dans le groupe-intervention ; les chiffres concernant la mortalité doivent donc être interprétés avec précaution (95).

Ces dispositifs pourraient donc notamment bénéficier aux patients présentant un fort risque de développer ou aggraver une anémie profonde nécessitant transfusion en cours d'hospitalisation, en l'occurrence:

- les patients porteurs d'une insuffisance rénale avancée ;
- les patients présentant une hémorragie macroscopique en période pré- ou per-hospitalière.

Il s'agit toutefois d'une supposition, ces sous-populations de patients ayant jusqu'à présent été exclues des études (93).

Un des freins à l'utilisation de ces dispositifs est leur prix unitaire d'environ 15 € pour un dispositif à renouveler toutes les 72 heures. Leurs défenseurs objectent que les coûts liés aux transfusions (environ 150 € par culot érythrocytaire en moyenne en Europe) et à leurs complications sont nettement plus élevés.

Aucune majoration du risque de transmission d'agents infectieux n'est mise en évidence par la littérature disponible (93).

En résumé, les dispositifs de conservation sanguine, intégrés dans une stratégie globale de réduction des volumes sanguins prélevés à visée diagnostique, pourraient s'avérer très utiles dans une démarche globale de réduction des volumes de prélèvements sanguins.

Dispositifs de mesure percutanée du taux d'hémoglobine

Ces dispositifs visent à déterminer le taux d'hémoglobine au chevet du patient sans nécessité de réaliser un bilan biologique. Sous réserve d'une bonne précision de la valeur observée, ils pourraient constituer une alternative au prélèvement d'un tube à EDTA lorsque, de toute la numération-formule sanguine, seul le taux d'hémoglobine doit être déterminé.

La méthode micro-capillaire constitue une de ces alternatives. Elle nécessite le prélèvement de 0,5 mL de sang sur une extrémité (doigt, oreille). Sa précision laisserait toutefois à désirer. Par exemple, une étude prospective monocentrique sur 198 patients (1166 tests) établit un écart supérieur à 1 g/dL entre le dosage capillaire et veineux dans 30,8% des cas (96), malgré une différence moyenne de 0,2 g/dL (IC95% 0,1-0,3). Dans une USI, cet outil expose le prescripteur au risque d'une erreur décisionnelle, notamment en termes de transfusion sanguine. La méthode de détermination du taux d'hémoglobine par oxymétrie CO-pulsée semble bénéficier d'une meilleure fidélité par rapport aux valeurs observées à la prise de sang. Son autre intérêt est de permettre une surveillance en temps réel du taux d'hémoglobine en même temps que des autres constantes vitales. Son efficacité prédictive devrait être évaluée sur de plus grands échantillons dans les prochaines années (97).

Réduction des prescriptions d'analyses biologiques

Smoller et Kruskall ont mis en garde leurs lecteurs contre la tendance à chercher, dans l'usage de tubes pédiatriques, une solution de facilité qui permettrait de dispenser le prescripteur de s'interroger sur le bien fondé ou le caractère excessif des examens biologiques prescrits.

Il a été proposé des stratégies pour limiter le volume excédentaire de prélèvements biologiques (89):

- Respect des indications de chaque dosage;
- Connaissance de la quantité minimale nécessaire à la réalisation d'un dosage donné;
- Prélèvement par un personnel expérimenté;
- Estimation chiffrée et écrite du volume de sang drainé à chaque prélèvement sanguin.

Dans un service de Réanimation du CHU de Brest, l'établissement d'un protocole écrit restreignant la prescription des examens biologiques, a abouti à une réduction de leur réalisation de l'ordre de 38 à 71,5% selon le type d'examen, entre la période « pré-protocolaire » et celle ayant suivi son instauration (98). Outre l'intérêt économique mis en

avant par les auteurs, le lecteur est en droit d'imaginer que cette diminution du nombre de prélèvements réalisés a également pu se traduire par une moindre perte de volume sanguin par prélèvements biologiques, soit moins d'évènements indésirables et de surcoûts liés à une potentielle anémie diagnostique.

SECONDE PARTIE

L'étude réalisée au CHU de Nancy

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans la première partie de la thèse, nous avons rappelé que l'anémie, quel que soit le moment de sa survenue, est associée à une surmortalité et à un surcroît de complications cardiovasculaires graves chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST, aussi bien à court qu'à moyen ou long terme. Dans ce contexte, de fortes chutes du taux d'hémoglobine en cours d'hospitalisation sont également associées à un pronostic plus sombre, qu'une anémie nosocomiale résulte ou non de cette chute.

Plusieurs études ont établi que des volumes importants de prélèvements sanguins sont associés au risque d'acquisition d'une anémie nosocomiale en contexte de SCA, ce risque étant estimé entre 15 et 19% pour 50 mL de sang prélevé. Le risque d'acquisition d'une anémie nosocomiale est par ailleurs plus important durant les deux premiers jours d'hospitalisation, période au cours de laquelle les volumes quotidiens de sang prélevé pour analyses sont les plus importants à l'échelle de l'hospitalisation.

Nous avons souhaité étudier l'association entre les volumes de prélèvements sanguins et l'acquisition d'une anémie nosocomiale ou d'une forte chute du taux d'hémoglobine parmi les patients hospitalisés pour SCA au niveau de l'USIC de l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux.

PATIENTS, MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective sur dossiers informatisés et données informatiques de laboratoire concernant les patients admis pour syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage persistant du segment ST à l'USIC de Brabois du 4 Mars au 4 Juin 2012.

Préalablement à toute consultation de données, nous avons demandé et obtenu l'accord des responsables des laboratoires d'Hématologie et de Biochimie du CHU de Nancy Brabois, ainsi que l'accord de la Commission Informatique Médicale.

Recrutement des patients

Le recueil des noms et des données administratives (numéro d'hospitalisation, date de naissance, sexe, date de sortie de l'USIC et destination) concernant les patients ont été obtenus par consultation des registres d'hospitalisation de l'USIC, avec l'accord du médecin-chef de l'unité et de la cadre de santé. Etaient relevées les informations concernant les patients hospitalisés pour les motifs d'admission (manuscripts) suivants : « infarctus du myocarde », « SCA ST+ », « SCA ST- », « SCA », « angor instable », « angine de poitrine », « douleur thoracique », « Post-HDI » (désignant les patients faisant l'objet d'une admission à l'USIC après coronarographie sans précision du caractère urgent ou programmé de l'intervention). La consultation des dossiers informatisés via le logiciel DIAMM© a permis ensuite de ne retenir que les patients effectivement admis pour syndrome coronarien aigu, à l'exclusion de toute autre pathologie.

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients suivants :

- Patients ayant fait l'objet de moins de deux numérations sanguines (transferts dont rapatriements précoces, décès, refus de soins, autres);
- Patients insuffisants rénaux dialysés ;
- Patients ayant fait l'objet d'une prise en charge en Chirurgie Cardiaque ou Vasculaire au cours de l'hospitalisation-index ;

- Patients admis à l'USIC après un séjour dans un autre service de court séjour hospitalier (autres services du CHU, service de Cardiologie d'hôpitaux périphériques) ;
- Patients transférés depuis un service de Réanimation ou de Chirurgie Cardiaque ou Vasculaire;
- Patients ayant présenté une hémorragie macroscopique au cours de l'hospitalisation (digestive, urinaire, thoracique, rétropéritonéale, cérébrale, articulaire, au point de ponction) ;
- Patients présentant une anomalie de constitution de l'hémoglobine engendrant une anémie (thalassémie, drépanocytose) ;
- Absence de données au niveau du laboratoire ;

Informations nominatives

Pour chaque patient ont été étudiées les variables suivantes :

- Données démographiques
 - *âge (années)
 - *sexe (masculin ou féminin)
- Antécédents médicaux
 - *antécédents familiaux de maladie coronarienne
 - *diabète « sucré » de type I ou II
 - *hypertension artérielle
 - *tabagisme
 - *obésité
 - *dyslipidémie
 - *insuffisance cardiaque chronique
 - *cardiomyopathie ischémique
 - *artériopathie oblitérante des membres inférieurs
 - *accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire
 - *angioplastie percutanée
 - *pontage aorto-coronarien
 - *insuffisance rénale chronique

- Type de syndrome coronarien présenté à l'admission

*sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST-)

* avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+)

- Données échographiques

*fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG en %)

*altération de la FEVG (<50%)

- Données biologiques

*taux d'hémoglobine (g/dL) à l'admission

*nadir du taux d'hémoglobine (g/dL)

*taux d'hémoglobine (g/dL) à la sortie d'USIC

*taux d'hémoglobine (g/dL) à la sortie d'hospitalisation

*taux maximal de leucocytes (/mm³) au cours du séjour

*débit minimal de la filtration glomérulaire (selon la formule MDRD ; mL/min/1,73m²)

*CRP (mg/L)

*CRP supérieure à 5mg/L

*protidémie (g/L)

- Durée de séjour

*durée du séjour en USIC (jours)

*durée du séjour à l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux (jours)

*le cas échéant, délai de survenue d'une anémie à partir de l'admission (jours)

*en présence d'une anémie, délai d'atteinte du nadir (jours)

- Traitements pharmacologiques administrés

*aspirine

*second anti-aggrégant plaquettaire

*bêta-bloquant

*inhibiteur calcique

*ivabradine

*diurétique

*inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

* traitement par anti-vitamine K (AVK)

*dérivés nitrés

*anti-GPIIbIIIa

*bivalirudine

*atropine

*isoprénaline

*amiodarone

- Procédures interventionnelles réalisées

*coronarographie

*angioplastie percutanée

*pose de stent

*stent actif

*stent nu

- Survenue de complications

*insuffisance cardiaque aiguë

*insuffisance rénale aiguë

*survenue de troubles du rythme cardiaque

*arrêt cardio-respiratoire

*décès

Le recueil des données démographiques, cliniques, échographiques et thérapeutiques a été réalisé grâce au logiciel DIAMM©.

Informations biologiques

Calcul du nombre de tubes prélevés

Les données relatives au nombre et au type de tubes utilisés ont été recueillies pour chaque patient via le logiciel Glms8©, au niveau d'un poste sécurisé du centre de tri des examens biologiques du CHU de Brabois. Pour chaque type de tube, nous avons compté le nombre de tubes analysés par les laboratoires durant les 48 premières heures d'hospitalisation et durant la totalité du séjour.

Détermination du volume unitaire des tubes

Les caractéristiques des tubes ont été établies sur leur lieu de stockage au niveau de l'USIC. Le personnel infirmier et le cadre de santé nous ont précisé que les tubes étaient habituellement intégralement remplis lors des prélèvements, selon les instructions données par les laboratoires, à l'exclusion des seringues de gazométrie artérielle, pour lesquelles le volume dépend du préleveur.

Le volume unitaire de chaque tube a été fixé comme suit :

- Tube hépariné : 4 mL
- Tube citraté : 4,5 mL
- Tube EDTA mauve : 3 mL
- Tube EDTA rose : 6 mL
- Tube fluoruré : 4 mL
- Tube sec : 7 mL
- Tube thrombiné : 5 mL
- Milieu d'hémoculture culture aérobie : 10 mL
- Milieu d'hémoculture anaérobie : 10 mL
- Seringue de gazométrie artérielle : 3 mL

Pour information, l'ensemble des tubes et milieux utilisés étaient des modèles « adulte » issus du même fabricant.

Calcul des volumes prélevés

Le volume total prélevé pour chaque type de tube a été calculé en multipliant ce volume unitaire par le nombre de tubes prélevés, à 48 heures et pour la totalité du séjour. Le volume global prélevé à 48 heures et pour la durée du séjour est issu de l'addition des volumes totaux. Le volume de sang prélevé par 24 heures a également été calculé pour la durée totale de séjour et les 48 premières heures.

Nous avons également souhaité évaluer la redondance de certains examens biologiques dont une seule détermination nous semblait justifiée au cours d'une hospitalisation : évaluation lipidique, hémoglobine glyquée et TSH. Nous avons défini la redondance comme étant la présence de plus d'un dosage dans ces catégories chez un même patient.

Codage des données

Les variables continues ont été notées en valeur absolue dans leurs unités usuelles. Les variables discrètes ont été enregistrées selon la présence (« 1 ») ou l'absence (« 0 ») du critère étudié.

Analyse statistique

A partir des informations recueillies, deux sous-analyses ont été effectuées.

Critères de jugement principaux et secondaires

Le critère de jugement principal étudié dans la première sous-analyse était la survenue d'une chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL.

Le critère principal étudié dans la seconde sous-analyse était la survenue d'une anémie en cours d'hospitalisation selon les critères de l'OMS (13g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme), avec pour critère secondaire la survenue d'une anémie modérée à sévère (strictement inférieure à 11g/dL).

Critères d'exclusion spécifiques à la première sous-analyse

Nous avons exclu de la première sous-analyse les patients présentant une anémie à l'admission enUSIC.

Ces patients ont été inclus dans la deuxième sous-analyse.

Analyse univariée

Dans chaque sous-analyse, nous avons comparé les données démographiques, les antécédents, le type de syndrome coronarien présenté, les données échographiques et biologiques, les durées de séjour, les traitements pharmacologiques administrés, les procédures d'hémodynamique interventionnelle mises en œuvre et la survenue de complications, entre le groupe présentant le critère principal (anémie ou baisse du taux d'hémoglobine) et le groupe ne le présentant pas.

Chaque variable continue a été caractérisée par sa moyenne et son écart-type, sa médiane, ses quartiles ainsi que ses valeurs minimale et maximale. La comparaison entre groupes a été effectuée au moyen d'un test t de Student.

Chaque variable discontinue a été caractérisée par une probabilité. La comparaison entre groupes a été effectuée en première intention au moyen d'un test du Khi carré. Quand les conditions d'utilisation de celui-ci n'étaient pas remplies, était appliqué un test exact de Fisher.

Analyse bivariée et multivariée

Notre intention était d'effectuer l'ajustement selon les variables pour lesquelles une différence significative entre les groupes était objectivée en analyse univariée, ainsi que celles citées citées comme les plus pertinentes par la littérature disponible.

Les variables sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse bivariée utilisant la méthode de sélection des variables de Stepwise, avec un seuil d'entrée dans le modèle fixé à 0,2 et un seuil de sortie établi à 0,05. Les variables pour lesquelles le seuil de significativité était compris entre les bornes du modèle ont pu être intégrées dans l'analyse multivariée.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

L'analyse statistique et l'interprétation des résultats ont été réalisées avec l'aide de Madame Irawati LEMONNIER, épidémiologiste, du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

RESULTATS

197 patients admis pour syndrome coronarien aigu, ont été recrutés entre le 4 Mars et le 4 Juin 2012.

Patients exclus de l'étude

47 patients ont été exclus du protocole:

- 12 n'ont pas été admis directement du domicile ou du SAU à l'USIC (6 transférés d'un service de réanimation du CHU de Nancy, 3 originaires d'une USIC ou d'une unité de court séjour de Cardiologie d'un autre hôpital, 1 hospitalisé dans un autre service du CHU de Nancy au moment de la survenue du SCA, 2 hospitalisés initialement en secteur de Cardiologie pour hospitalisation programmée au décours tardif de douleurs atypiques) ;
- 16 ont fait l'objet de moins de deux prélèvements d'hémoglobine. 9 ont fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique intégrale en Cardiologie, 4 décédés dans les premières heures suivant l'admission, 3 transférés moins de 24 heures après leur arrivée (2 vers un service de réanimation médicale, 1 vers un hôpital finlandais)
- 10 ont subi une intervention de chirurgie cardiaque durant l'hospitalisation index (pontages aorto-coronariens) ;
- 5 ont présenté des hémorragies patentes (2 hémorragies digestives, 2 hématuries, 1 hématome d'origine traumatique constitué avant l'hospitalisation)
- 4 présentaient une anémie d'étiologie caractérisée et/ou traitée à l'admission (2 insuffisances rénales chroniques sévères traitées par dialyse, 1 thalassémie, 1 anémie réfractaire)

Première sous-étude (perte d'hémoglobine supérieure à 2g/dL)

Critères de jugement

41 patients (27,3%) ont présenté une baisse de leur taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL. Pour 26 d'entre eux (17,3%), cette perte était supérieure à 2,3 g/dL.

Analyse comparative univariée

Démographie

L'âge des patients n'était pas significativement plus élevé dans le groupe présentant une perte d'hémoglobine supérieure ou égale à 2,0 g/dL (63,1 vs 60,3 ans; $p=0,2623$). La proportion de femmes était de 22,0% dans les deux groupes ($p=0,9929$).

Antécédents et facteurs de risque

Le groupe présentant une perte plus importante d'hémoglobine ne différait pas significativement du groupe moins déplété pour ce qui concerne la prévalence des antécédents familiaux coronariens (17,1 vs 20,2% ; $p=0,6673$), de l'obésité (17,1 vs 22,9% ; $p=0,4347$), de l'hypertension artérielle (45,0 vs 45,0% ; $p=0,9960$), d'une dyslipidémie (48,8 vs 41,3% ; $p=0,4090$) ou d'un diabète de type I ou II (26,8 vs 19,3% ; $p=0,3136$). Ses membres n'étaient pas davantage fumeurs que les autres (65,9 vs 60,6% ; $p=0,5509$).

Concernant les complications d'athérosclérose, on trouvait une plus grande proportion de patients présentant un antécédent d'AVC ischémique transitoire ou constitué dans le groupe déplété en hémoglobine (9,8 vs 1,8% ; $p=0,0274$). En revanche, il n'y avait pas de plus forte prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (4,9 vs 6,4% ; $p=0,7227$) ou de la cardiomyopathie ischémique (12,2 vs 22,0% ; $p=0,1745$) dans le groupe acquérant la plus forte déplétion d'hémoglobine. Les antécédents d'angioplastie percutanée (12,2 vs 17,4% ; $p=0,4356$) ou de pontage coronarien (2,4% vs 2,8% ; $p=0,9155$) n'étaient pas non plus différemment répartis.

Le groupe le plus touché par la perte d'hémoglobine ne présentait pas une plus forte prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique toutes causes confondues (17,1 vs 22,9% ; $p=0,4347$), ni de l'insuffisance rénale chronique (2,4 vs 2,8% ; $p=0,9155$).

Perte d'hémoglobine = ou > 2 g/dL			
	NON N = 109 (72,7%)	OUI N = 41 (27,3%)	p
Âge	60,3 +/- 13,7	63,1 +/- 12,9	0,2623
Sexe Féminin	24 (22%)	9 (22%)	0,9929
Antécédents familiaux	22 (20,2%)	7 (17,1%)	0,6673
HTA	49 (45,0%)	18 (45,0%)	0,996
Obésité	25 (22,9%)	7 (17,1%)	0,4347
Dyslipidémie	45 (41,3%)	20 (48,8%)	0,409
Diabète sucré	21 (19,3%)	11 (26,8%)	0,3136
Tabagisme actif	66 (60,6%)	27 (65,9%)	0,5509
ANTECEDENTS			
Insuffisance cardiaque	25 (22,9%)	7 (17,1%)	0,4347
Cardiopathie ischémique	24 (22,0%)	5 (12,2%)	0,1745
AIT / AVC	2 (1,8%)	4 (9,8%)	0,0274
AOMI	7 (6,4%)	2 (4,9%)	0,7227
Insuffisance rénale	3 (2,8%)	1 (2,4%)	0,9155
Angioplastie percutanée	19 (17,4%)	5 (12,2%)	0,4356
Pontage coronarien	3 (2,8%)	1 (2,4%)	0,9155

Type et retentissement du syndrome coronarien

Le groupe déplété en hémoglobine présentait une plus forte proportion de patients atteints d'un SCA ST+ (68,3 vs 36,7% ; p=0,0005), ainsi que davantage de patients présentant une altération significative de la contractilité du ventricule gauche (53,7 vs 28,0% ; p=0,035)

Données hématologiques

Un taux moyen d'hémoglobine à l'admission plus élevé était observé dans le groupe subissant les plus fortes pertes d'hémoglobine (14,6 vs 13,8 g/dL ; p=0,002). En revanche, ce taux moyen était significativement plus bas au nadir (12,0 vs 13,1 g/dL ; p<0,0001), à la sortie de l'USIC (12,4 vs 13,4 g/dL ; p=0,0002) et à la sortie du service de court séjour de Cardiologie de l'Institut Louis Matthieu (12,6 vs 13,4 g/dL ; p=0,0028).

La valeur du taux leucocytaire maximal moyen était également plus élevée parmi les patients perdant le plus d'hémoglobine (12 922 vs 10 739/mm³ ; p=0,001)

Autres données biologiques

Le groupe perdant le plus d'hémoglobine présentait une CRP maximale moyenne sensiblement plus élevée que le groupe le moins déplété (37,5 vs 20,7mg/L ; $p=0,0374$). En revanche, il n'y avait pas une proportion significativement plus importante de patients présentant une CRP supérieure à 5 mg/L dans le groupe subissant la perte (69,7 vs 58,3% ; $p=0,2656$). De même, la protidémie au nadir du taux d'hémoglobine était identique (66,0 vs 67,2 g/L ; $p=0,2589$).

Durée d'hospitalisation

La chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL était associée à des séjours plus longs aussi bien en totalité (7,8 vs 5,5 jours ; $p=0,0013$) qu'en USIC (3,3 vs 2,5 jours ; $p=0,0018$).

Traitements pharmacologiques administrés

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'administration des médicaments usuellement utilisés dans les syndromes coronariens aigus: aspirine (100% des patients traités), deuxième anti-agrégant plaquettaire (95,1% vs 98,2% ; $p=0,3025$), bêta-bloquant (92,7% vs 90,8% ; $p=0,7186$), IEC/ARA II (97,6% vs 93,6% ; $p=0,3333$), ou statine (95,1% vs 88,1% ; $p=0,1997$). Les anti-vitamine K n'étaient pas non plus employés dans des proportions différentes (9,8% vs 5,5% ; $p=0,3522$), de même que les inhibiteurs calciques (17,1% vs 13,8% ; $p=0,6094$) ou l'ivabradine (4,9% vs 1,8% ; $p=0,3025$). Une différence non-significative existait pour les diurétiques (31,7% vs 18,3% ; $p=0,0784$). L'usage de la bivalirudine (7,3% vs 10,1% ; $p=0,626$) et des anti-GPIIbIIIa (22,0% vs 24,8% ; $p=0,7186$) n'était pas associé à un groupe préférentiellement à l'autre.

Parmi les médicaments de l'urgence vitale, seule l'amiodarone a été davantage utilisée chez les patients présentant une déplétion en hémoglobine (10,0% vs 1,9%, $p=0,0256$). Aucune différence sensible dans l'usage de l'atropine (4,9% vs 1,8% ; $p=0,3025$) et de l'isoprénaline (0,0% vs 1,8% ; $p=0,386$) n'était mise en évidence entre les deux groupes.

Procédures d'hémodynamique interventionnelle

Les deux groupes ne différaient pas significativement concernant la proportion de patients ayant fait l'objet d'une coronarographie (100% vs 91,7% ; $p=0,0577$), d'une angioplastie percutanée (85,4% vs 78,9% ; $p=0,3714$) ou de la pose d'un stent (82,9% vs 73,4% ; $p=0,2231$). Aucune différence significative n'était identifiée concernant la pose de stents nus (70,7% vs 59,6% ; $p=0,2104$) ou actifs (17,1% vs 14,7% ; $p=0,7168$).

Complications

Le groupe présentant la plus forte chute du taux d'hémoglobine a également subi une plus forte incidence per-hospitalière d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë (22,0 vs 8,3% ; $p=0,0227$). Aucune différence significative n'était trouvée entre les deux groupes concernant la survenue de poussées aiguës d'insuffisance cardiaque (7,3 vs 8,3% ; $p=0,85$), de troubles notables du rythme cardiaque (12,2 vs 12,8% ; $p=0,9152$) ou d'un arrêt cardio-respiratoire (0,0 vs 1,8% ; $p=0,3826$).

	Perte d'hémoglobine = ou > 2 g/dL		p
	NON	OUI	
	N = 109 (72,7%)	N = 41 (27,3%)	
SCA ST+	40 (36,7%)	28 (68,3%)	0,0005
FEVG < 50%	30 (28,0%)	22 (53,7%)	0,0035
[Hb] admission (g/dL)	13,8 +/- 1,4	14,6 +/- 1,1	0,002
[Hb] nadir (g/dL)	13,1 +/- 1,4	12,0 +/- 1,2	< 0,0001
[Hb] sortieUSIC (g/dL)	13,4 +/- 1,4	12,4 +/- 1,4	0,0002
[Hb] sortie ILCV (g/dL)	13,4 +/- 1,5	12,6 +/- 1,4	0,0028
[Leucocytes] max (/mm3)*	0 739 +/- 3 380	12921 +/- 3936	0,001
MDRD nadir (mL/min/1,73m ²)*	80,7 +/- 17,9	77,8 +/- 19,2	0,393
[Protides] nadir (g/L)*	67,2 +/- 5,6	66,0 +/- 5,6	0,2656
[CRP] max (mg/L)**	20,7 +/- 32,7	37,5 +/- 46,9	0,0374
[CRP] max > 5 mg/L**	42 (58,3%)	23 (69,7%)	0,2656
Durée séjourUSIC (jours)	2,5 +/- 1,5	3,3 +/- 1,5	0,0018
Durée séjour ILCV (jours)	5,5 +/- 3,4	7,8 +/- 4,5	0,0013
Coronarographie	100 (91,7%)	41 (100%)	0,0577
Angioplastie percutanée	86 (78,9%)	35 (85,4%)	0,3714
Pose d'un stent	80 (73,4%)	34 (82,9%)	0,2231
_ACTIF	16 (14,7%)	7 (17,1%)	0,7168
_NU(S)	65 (59,6%)	29 (70,7%)	0,2104
Aspirine	109 (100%)	41 (100%)	
2ème anti-aggrégant	107 (98,2%)	39 (95,1%)	0,3025
bêta-bloquant	99 (90,8%)	38 (92,7%)	0,7186
IEC ou ARA II	102 (93,6%)	40 (97,9%)	0,3333
Statine	96 (88,1%)	39 (95,1%)	0,1997
Bivalirudine	11 (10,1%)	3 (7,3%)	0,6026
Anti GPIIb/IIIa	27 (24,8%)	9 (22,0%)	0,7186
Diurétique	20 (18,3%)	13 (31,7%)	0,0784
Ivabradine	2 (1,8%)	2 (4,9%)	0,3025
Inhibiteur calcique	15 (13,8%)	7 (17,1%)	0,6094
AVK	6 (5,5%)	4 (9,8%)	0,3522
Dérivé nitré	10 (9,2%)	2 (4,9%)	0,3874
Amiodarone	2 (1,9%)	4 (10,0%)	0,0256
Atropine	2 (1,8%)	2 (4,9%)	0,3025
Isoprénaline	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,3826
COMPLICATIONS			
Insuffisance rénale aiguë	9 (8,3%)	9 (22,0)	0,0227
Troubles du rythme	14 (12,8%)	5 (12,2%)	0,9152
Décompensation cardiaque	9 (8,3%)	3 (7,3%)	0,85
Arrêt cardiorespiratoire	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,3826

Volumes de sang prélevés

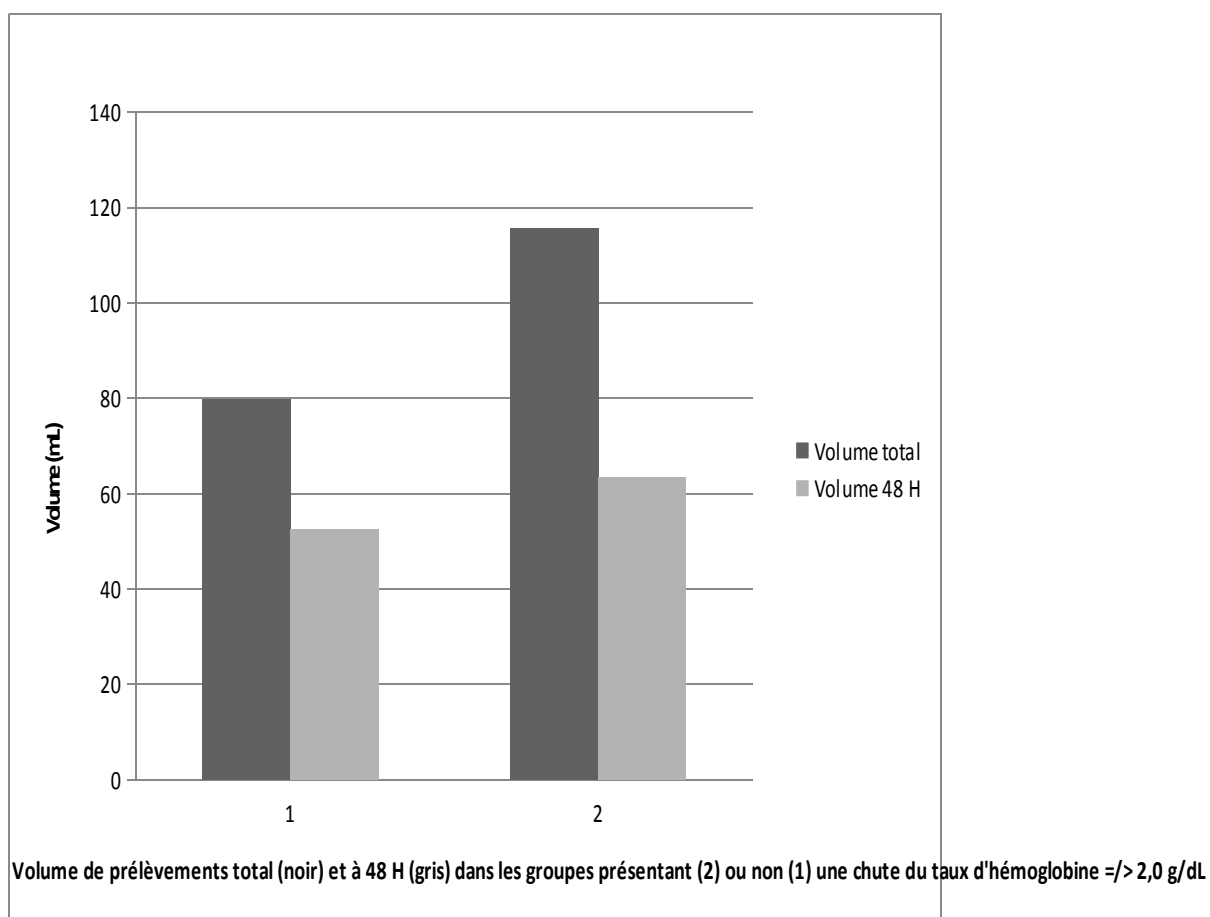
Les patients appartenant au groupe ayant perdu le plus d'hémoglobine présentaient un nombre moyen de tubes prélevés sur la totalité du séjour plus élevé que ceux ayant présenté les moindres pertes (28,2 vs 20,0 tubes ; $p<0,0001$) ainsi qu'un volume total prélevé moyen significativement plus important (115,7 vs 79,7 mL ; $p<0,0001$). Le volume quotidien moyen prélevé sur la durée du séjour était cependant similaire dans les deux groupes (17,8 vs 17,1 mL ; $p=0,6910$).

Les différences significatives existaient entre les deux groupes concernant les volumes collectés dans les tubes héparinés (63,5 vs 46,8 mL ; $p<0,0001$), les tubes citratés (20,6 vs 13,7 mL ; $p=0,0017$), les tubes mauves à EDTA (15,4 vs 11,6 mL ; $p=0,0025$), les tubes roses à EDTA (8,4 vs 3,4 mL ; $p=0,0319$), les milieux d'hémocultures aérobies (2,9 vs 0,8 mL ; $p=0,0227$) et anaérobies (2,9 vs 0,8 mL ; $p=0,0227$). Ces différences se retrouvaient au niveau du nombre moyen d'éléments utilisés parmi les tubes héparinés (15,9 vs 11,8 ; $p<0,0001$), les tubes citratés (4,6 vs 3,1 ; $p=0,0020$), les tubes mauves à EDTA (5,1 vs 3,9 ; $p=0,0025$), les tubes roses à EDTA (1,4 vs 0,6 ; $p=0,0319$), les milieux d'hémocultures aérobies (0,3 vs 0,1 ; $p=0,0227$) et anaérobies (0,3 vs 0,1 ; $p=0,0227$). Concernant les tubes thrombinés, le résultat était au seuil de la significativité (0,3 vs 0,1 ; $p=0,0594$). Cette différence s'accompagnait d'un volume moyen prélevé également plus important dans le groupe le plus profondément déplété (1,5 vs 0,5 ; $p=0,0772$).

Concernant les prélèvements effectués lors des premières 48 heures, le groupe des patients ayant perdu plus de 2 g/dL d'hémoglobine s'était vu collecter un volume sanguin moyen plus important que l'autre groupe (63,5 mL vs 52,6 mL ; $p=0,0012$), différence correspondant à un nombre moyen de tubes prélevés également plus important (15,7 vs 13,2 ; $p=0,0012$). Contrairement aux calculs effectués sur la durée totale du séjour, le volume quotidien moyen prélevé durant les premières 48 heures était plus élevé dans le groupe subissant les plus fortes pertes d'hémoglobines (31,7 mL vs 26,3 mL ; $p=0,0017$).

Perte d'hémoglobine = ou > 2 g/dL

	NON N = 109 (72,7%)	OUI N = 41 (27,3%)	p
PRELEVEMENTS TOTAUX			
Nb Tubes	20,0 +/- 9,4	28,2 +/- 11,4	< 0,0001
Volume (mL)	79,7 +/- 40,8	115,7 +/- 49,5	< 0,0001
Volume quotidien (mL)	17,1 +/- 9,3	17,8 +/- 9,4	0,691
PRELEVEMENTS 48 HEURES			
Nb Tubes 48 heures	13,2 +/- 3,7	15,7 +/- 4,7	0,0012
Volume 48 heures (mL)	52,6 +/- 17,2	63,5 +/- 21,6	0,0017
Volume quotidien 48 heures (mL)	26,3 +/- 8,6	31,7 +/- 10,8	0,0017
> 1 bilan lipidique	12 (11,0%)	7 (17,1%)	0,3197
> 1 hémoglobine glyquée	5 (4,6%)	1 (2,4%)	0,5496



Les différences significatives entre les deux groupes existaient ici aussi, concernant le volume collecté dans les tubes héparinés (34,0 mL vs 29,9 mL ; $p=0,0108$) et citratés (13,4 mL vs 10,0 mL), et étaient associées à un nombre moyen prélevé plus élevé de tubes héparinés (8,5 vs 7,5 ; $p=0,0136$) et citratés (3,0 vs 2,3 ; $p=0,0026$). Concernant les tubes thrombinés, une

différence au seuil de la significativité, existait ici encore entre les deux groupes, à la fois au niveau du nombre de tubes utilisés (0,2 vs 0,0 ; $p=0,0781$) et du volume collecté (0,9mL vs 0,0mL ; $p=0,0808$).

Les données comparatives portant sur les différents types de tubes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieur à 2 g/dL

	NON N = 109 (72,7%)	OUI N = 41 (27,3%)	p
Nb t héparinés	11,8 +/- 5,0	15,9 +/- 6,0	< 0,0001
V t héparinés (mL)	46,8 +/- 20,3	63,5 +/- 24,1	< 0,0001
Nb t héparinés 48 heures	7,5 +/- 2,0	8,5 +/- 2,4	0,0136
V t héparinés 48 heures (mL)	29,9 +/- 8,5	34,0 +/- 9,5	0,0108
Nb t citratés	3,1 +/- 2,4	4,6 +/- 3,0	0,002
V t citratés (mL)	13,7 +/- 10,9	20,6 +/- 13,7	0,0017
Nb t citratés 48 heures	2,3 +/- 1,2	3,0 +/- 1,5	0,0026
V t citratés 48 heures (mL)	10,0 +/- 5,6	13,4 +/- 6,6	0,0021
Nb t EDTA mauves	3,9 +/- 2,3	5,1 +/- 2,1	0,0025
V t EDTA mauves (mL)	11,6 +/- 6,8	15,4 +/- 6,2	0,0025
Nb t EDTA mauves 48 heures	2,8 +/- 1,0	3,0 +/- 1,2	0,1595
V t EDTA mauves 48 heures (mL)	8,3 +/- 2,9	9,1 +/- 3,7	0,1595
Nb t EDTA roses	0,6 +/- 0,9	1,0 +/- 1,4	0,0319
V t EDTA roses (mL)	3,4 +/- 5,7	6,0 +/- 8,4	0,0319
Nb t EDTA roses 48 heures	0,3 +/- 0,5	0,4 +/- 0,9	0,3111
V t EDTA roses 48 heures (mL)	1,8 +/- 3,3	2,5 +/- 5,2	0,3111
Nb t fluorurés	0,3 +/- 0,9	0,4 +/- 0,9	0,5512
V t fluorurés (mL)	1,4 +/- 3,7	1,8 +/- 3,6	0,5512
Nb t fluorurés 48 heures	0,3 +/- 0,8	0,2 +/- 0,6	0,8109
V t fluorurés 48 heures (mL)	1,1 +/- 3,0	1,0 +/- 2,3	0,8109
Nb t secs	0,1 +/- 0,4	0,1 +/- 0,3	0,7905
V t secs (mL)	0,3 +/- 2,5	0,5 +/- 1,7	0,7905
Nb t secs 48 heures	0,0 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0	0,5415
V t secs 48 heures (mL)	0,1 +/- 0,7	0,0 +/- 0,0	0,5415
Nb t thrombinés	0,1 +/- 0,4	0,3 +/- 1,0	0,0594
V t thrombinés (mL)	0,5 +/- 1,6	1,5 +/- 4,9	0,0772
Nb t thrombinés 48 heures	0,0 +/- 0,2	0,2 +/- 1,0	0,0781
V t thrombinés 48 heures (mL)	0,1 +/- 0,6	0,9 +/- 4,7	0,0808
Nb hémocultures aérobies	0,1 +/- 0,4	0,3 +/- 0,6	0,0227
V hémocultures aérobies (mL)	0,8 +/- 4,3	2,9 +/- 6,4	0,0227
Nb hémocultures aérobies 48 heures	0,1 +/- 0,4	0,1 +/- 0,4	0,42
V hémocultures aérobies 48 heures (mL)	0,6 +/- 3,9	1,2 +/- 4,0	0,4248
Nb hémocultures anaérobies	0,1 +/- 0,4	0,3 +/- 0,6	0,0198
V hémocultures anaérobies (mL)	0,8 +/- 4,3	2,9 +/- 6,4	0,0227
Nb hémocultures anaérobies 48 heures	0,1 +/- 0,4	0,1 +/- 0,4	0,4132
V hémocultures anaérobies 48 heures (mL)	0,6 +/- 3,9	1,2 +/- 4,0	0,4248
Nb gazométries	0,1 +/- 0,4	0,2 +/- 0,7	0,1591
V gazométries (mL)	0,2 +/- 1,3	0,7 +/- 2,2	0,1591
Nb gazométries 48 heures	0,0 +/- 0,2	0,0 +/- 0,2	0,7737
V gazométries 48 heures (mL)	0,1 +/- 0,7	0,1 +/- 0,7	0,7337

Analyse comparative bivariée

Suite aux résultats de l'analyse univariée, nous avons soumis à la méthode de Stepwise les variables suivantes:

- âge d'admission,
- sexe féminin,
- facteurs de risque cardiovasculaire: hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète sucré de type I-II, tabagisme actif,
- antécédents de complications d'athérosclérose: cardiomyopathie ischémique, AVC ischémique transitoire ou constitué,
- antécédents d'angioplastie coronaire,
- antécédents de pontage coronarien,
- antécédent d'insuffisance chronique d'organe (rénale, cardiaque),
- taux d'hémoglobine et hématocrite d'admission,
- valeur maximale de la CRP,
- protidémie minimale,
- FEVG,
- survenue d'une insuffisance rénale aiguë lors du séjour,
- pose d'un stent au cours de l'hospitalisation index,
- traitements pharmacologiques reçus: second anti-agrégant plaquettaire, IEC/ARA II, bêta-bloquant, statine, dérivé nitré intraveineux, bivalirudine, inhibiteur de la GPIIbIIIa, amiodarone,
- volume de sang prélevé durant les premières 48 heures et sur la durée totale du séjour,
- volume quotidien de sang prélevé durant les premières 48 heures.

Certaines variables quantitatives ont été discrétisées au moyen de valeurs-seuils afin d'éviter les écarts à la linéarité. Les seuils choisis étaient respectivement: 65 ans pour l'âge, 14,7 g/dL pour le taux d'hémoglobine, 130 mL pour le volume total de prélèvements sanguins, 60 mL pour le volume sanguin prélevé à 48 heures, et 31 mL pour le volume sanguin prélevé quotidiennement durant les deux premiers jours. Nous justifions le choix des seuils dans le chapitre « Discussion ».

Analyse comparative multivariée

Ont été retenues par la méthode de sélection de Stepwise les variables suivantes: âge d'admission, sexe, hypertension artérielle, diabète sucré de type I-II, tabagisme actif, taux d'hémoglobine d'admission et volume total de prélèvements sanguins durant le séjour.

Un âge d'admission supérieur à 65 ans [OR 4,9 (1,3-18,9) ; p=0,02], un taux d'hémoglobine d'admission supérieur à 14,7 g/dL [OR 6,4 (1,8-22,0) ; p=0,0035], et un volume de prélèvements sanguins supérieur à 130 mL [OR 4,8 (1,3-17,7 ; p=0,0175], restaient des facteurs indépendamment associés à la survenue d'une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL après ajustement.

	Régression multivariée	
	Odds ratio	p
Age > 65 ans	4,9 (1,3-18,9)	0,02
Femme	1 (0,2-4)	0,9879
Diabète	1,8 (0,5-6,5)	0,3554
HTA	0,4 (0,1-1)	0,0605
Tabagisme actif	1,8 (0,6-5,3)	0,3095
[Hb] admission > 14,7 g/dL	6,4 (1,8-22)	0,0035
Volume total de prélèvements > 130mL	4,8 (1,3-17,7)	0,0175

Deuxième sous-étude: la survenue d'une anémie

Patients spécifiquement exclus de la sous-étude

20 patients, présentant d'emblée une anémie à l'admission, ont été exclus de l'étude.

Critères de jugement

Une anémie est survenue chez 52 patients (40,0%) et persistait à la sortie de Cardiologie chez 38 d'entre eux (29,2%). 10 patients (7,7%) sont passés sous la barre des 11 g/dL d'[Hb]. L'anémie est apparue entre 1 et 14 jours d'hospitalisation, en moyenne 2,1 ($\pm$ 2,3) jours après l'admission, avec un délai médian et un premier quartile de 1,0 jours, ainsi qu'un troisième quartile de 2,0 jours. Les patients porteurs d'anémie ont atteint le nadir du taux

d'hémoglobine entre 1 et 14 jours après l'admission, en moyenne au bout de 3,3 ($\pm$ 3,2) jours, avec un délai médian de 2,0 jours, un premier et un troisième quartile respectivement de 1,0 et 3,5 jours.

Analyse comparative univariée

Démographie

Les patients développant une anémie étaient en moyenne plus âgés que ceux n'en présentant pas (64,4 vs 57,0 ans ; $p=0,0016$). La proportion de femmes des deux groupes n'était pas significativement différente (25,0 vs 20,5% ; $p=0,5471$).

Antécédents et facteurs de risque

Entre le groupe acquérant une anémie et le groupe gardant des taux d'hémoglobine normaux, aucune différence significative n'était notée en termes d'antécédents familiaux (19,2 vs 17,9% ; $p=0,8536$), d'obésité (17,3 vs 23,1% ; $p=0,4270$), d'hypertension artérielle (38,5 vs 41,0% ; $p=0,7700$), de dyslipidémie (48,1 vs 37,2% ; $p=0,2168$) et de diabète de type 1 ou 2 (21,2 vs 20,5% ; $p=0,9297$). La prévalence du tabagisme actif était sensiblement identique dans les deux groupes (61,5 vs 67,9% ; $p=0,4517$).

Aucune différence n'était non plus mise en évidence concernant les antécédents athérosclérotiques : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (7,7 vs 2,6% ; $p=0,2168$), l'accident vasculaire ischémique cérébral transitoire ou constitué (7,7 vs 2,6% ; $p=0,2168$) ou la cardiopathie ischémique (19,2 vs 17,9% ; $p=0,8536$). Les procédures interventionnelles de l'urgence coronarienne déjà entreprises ne variaient pas non plus, qu'il s'agisse de l'angioplastie coronaire percutanée (19,2 vs 15,4% ; $p=0,5667$) ou du pontage coronarien (3,8% vs 2,6% ; $p=1,0000$).

Par ailleurs aucun écart significatif n'était observé concernant l'insuffisance cardiaque chronique toutes causes confondues (23,1 vs 17,9% ; $p=0,4739$) et l'insuffisance rénale chronique (0,0 vs 3,8% ; $p=0,2744$).

	Anémie selon critères OMS		p
	NON N = 78 (60,0%)	OUI N = 52 (40,0%)	
Âge	57 +/- 12,2	64,4 +/- 13,6	0,0016
Sexe Féminin	16 (20,5%)	13 (25,0%)	0,5471
Antécédents familiaux	14 (17,9%)	10 (9,2%)	0,8536
HTA	32 (41,0%)	20 (38,5%)	0,77
Obésité	18 (23,1%)	9 (17,3%)	0,427
Dyslipidémie	29 (37,2%)	25 (48,1%)	0,2168
Diabète sucré	16 (20,5%)	11 (21,2%)	0,9297
Tabagisme actif	53 (67,9%)	32 (61,5%)	0,4517
ANTECEDENTS			
Insuffisance cardiaque	14 (17,9%)	12 (23,1%)	0,4739
Cardiopathie ischémique	14 (17,9%)	10 (19,2%)	0,8536
AIT / AVCI	2 (2,6%)	4 (7,7%)	0,2168
AOMI	2 (2,6%)	4 (7,7%)	0,2168
Insuffisance rénale	3 (3,8%)	0	0,2744
Angioplastie percutanée	12 (15,4%)	10 (19,2%)	0,5667
Pontage coronarien	2 (2,6%)	2 (3,8%)	1

Type et retentissement du syndrome coronarien

La survenue d'une anémie n'était associée ni à la survenue d'un SCA ST+ (44,2 vs 46,2% ; $p=0,8292$) ni à l'observation d'une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 50% (40,4 vs 35,1% ; $p=0,5398$).

Données hématologiques

Les patients développant une anémie présentaient en moyenne un taux d'hémoglobine à l'admission plus bas que les autres (13,8 vs 14,7 g/dL ; $p<0,0001$). Sans étonnement, le nadir moyen du taux d'hémoglobine était sensiblement plus bas dans le groupe anémié (11,7 vs 13,8 g/dL ; $p<0,0001$). Un écart significatif persistait à la sortie de l'USIC (12,2 vs 14,1 g/dL ; $p<0,0001$) et à la sortie du service de court séjour de Cardiologie de l'ILCV (12,3 vs 14,1 g/dL ; $p<0,0001$). La variation brute moyenne entre le taux d'hémoglobine à l'admission et la valeur du nadir était plus importante dans le groupe présentant une anémie (2,1 vs 0,9 g/dL ; $p<0,0001$). Il n'était pas noté de différence significative concernant le taux leucocytaire maximal (12 070 vs 11 301 /mm³; $p=0,2427$).

Autres données biologiques

La différence notée en terme de débit de filtration glomérulaire à l'admission n'était pas significative (77,9 vs 83,5 mL/min/1,73m² ; p=0,0690). La constatation d'une CRP supérieure à 5 mg/L n'était pas significativement plus fréquente dans le groupe développant une anémie acquise (67,6 vs 60,3% ; p=0,4763), cependant ce groupe présentait un taux de CRP maximal en moyenne plus élevé que le groupe « sain » (38,0 vs 20,1 mg/L ; p=0,0308).

La protidémie au nadir du taux d'hémoglobine était plus basse dans le groupe anémié (65,7 vs 68,6 g/L ; p=0,0029).

Durée de séjour

Les patients ayant développé une anémie ne sont pas restés significativement plus longtemps en USIC (3,1 vs 2,6 jours ; p=0,1124) et leur prise en charge dans les unités de court séjour de l'ILCV n'a pas été significativement plus longue (6,9 vs 5,6 jours ; p=0,0625).

Traitements pharmacologiques administrés

100% des patients ont reçu de l'aspirine durant leur prise en charge. Aucune différence significative n'était trouvée entre le groupe anémié et le groupe « sain » concernant l'usage d'un second anti-agrégant plaquettaire (96,2 vs 97,4% ; p=1,0000), d'un bêta-bloquant (90,4 vs 89,7% ; p=0,9050), d'un IEC ou ARA II (94,2 vs 96,2% ; p=0,6828) ou d'une statine (94,2 vs 85,9% ; p=0,1332). Aucune différence n'était notée concernant l'utilisation d'un diurétique (26,9 vs 19,2% ; p=0,3020), d'un inhibiteur calcique (13,5 vs 15,4% ; p=0,7611), d'un AVK (9,6 vs 6,4% ; p=0,5017) ou d'ivabradine (3,8 vs 1,3% ; p=0,3401).

L'emploi des anti-GPIIb/IIIa n'était pas significativement modifié entre les deux groupes (25,0 vs 21,8% ; p=0,6709) de même que celui de la bivalirudine (5,8 vs 14,1% ; p=0,1589).

Dans les contextes des complications graves, il n'était pas retrouvé de variation dans l'usage des dérivés nitrés intra-veineux (3,8 vs 11,5% ; p=0,1980), d'amiodarone (7,8 vs 2,6% ; p=0,2125), d'atropine (3,8 vs 1,3% ; p=0,5635) ou d'isoprénaline (0,0 vs 1,3% ; p=1,0000).

Procédures hémodynamiques

La survenue d'une anémie n'était pas associée à une pratique moindre ou plus fréquente de la coronarographie (98,1 vs 93,6% ; p=0,4009) ou d'une angioplastie percutanée (88,5 vs 78,2% ; p=0,1333). Les patients anémiés étaient plus susceptibles de faire l'objet de la pose

d'un stent (86,5 vs 70,5% ; $p=0,0336$). En revanche les analyses ne trouvaient pas d'association entre la survenue d'une anémie et la pose d'un stent actif (19,2 vs 10,3% ; $p=0,1467$) ou d'au moins un stent nu (69,2 vs 62,8% ; $p=0,4517$).

Complications

La survenue d'une anémie acquise était associée à une plus grande incidence des poussées d'insuffisance rénale aiguë (19,2 vs 5,1% ; $p=0,0110$). En revanche, elle n'était pas associée à la survenue d'une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque (7,7 vs 6,4% ; $p=1,0000$), d'un trouble significatif du rythme cardiaque (11,5 vs 14,1% ; $p=0,6710$) ou d'un arrêt cardiorespiratoire (0,0 vs 2,6% ; $p=0,5163$).

	Anémie selon critères OMS		
	NON	OUI	p
	N = 78 (60,0%)	N = 52 (40,0%)	
SCA ST+	36 (46,2%)	23 (44,2%)	0,8292
FEVG < 50%	27 (35,1%)	21 (40,4%)	0,5398
[Hb] admission (g/dL)	14,7 +/- 1,1	13,8 +/- 0,9	<0,0001
[Hb] nadir (g/dL)	13,8 +/- 0,9	11,7 +/- 0,9	<0,0001
[Hb] sortie USIC (g/dL)	14,1 +/- 1,0	12,2 +/- 1,0	<0,0001
[Hb] sortie ILCV (g/dL)	14,1 +/- 1,0	12,3 +/- 1,2	0,0004
Variation brute [Hb] (admission - nadir)	0,9 +/- 0,8	2,1 +/- 0,9	<0,0001
[Leucocytes] max (/mm3)	11 301 +/- 3 142	12070 +/- 4262	0,2427
MDRD nadir (mL/min/1,73m ²)	83,5 +/- 16,0	77,9 +/- 18,5	0,069
[Protides] nadir (g/L)	68,6 +/- 5,7	65,7 +/- 4,6	0,0029
[CRP] max (mg/L)**	20,1 +/- 30,6	38,0 +/- 49,0	0,0308
[CRP] max > 5 mg/L**	35 (60,3%)	25 (67,6%)	0,4767
Durée séjour USIC (jours)	2,6 +/- 1,4	3,1 +/- 1,8	0,1124
Durée séjour ILCV (jours)	5,6 +/- 3,2	6,9 +/- 4,5	0,0625
Coronarographie	73 (93,6%)	51 (98,1%)	0,4009
Angioplastie percutanée	61 (78,2%)	46 (88,5%)	0,1333
Pose d'un stent	55 (70,5%)	45 (86,5%)	0,0336
_ACTIF	8 (10,3%)	10 (19,2%)	0,1467
_NU(S)	49 (62,9%)	36 (69,2%)	0,4517
Aspirine	78 (100%)	52 (100%)	.
2ème anti-aggrégant	76 (97,4%)	50 (96,2%)	1
bêta-bloquant	70 (89,7%)	47 (90,4%)	0,905
IEC ou ARA II	75 (96,2%)	49 (94,2%)	0,6828
Statine	67 (85,9%)	49 (94,2%)	0,1332
Bivalirudine	11 (14,1%)	3 (5,8%)	0,1589
Anti GPIIb/IIIa	17 (21,8%)	13 (25,0%)	0,6709
Diurétique	15 (19,2%)	14 (26,9%)	0,302
Ivabradine	1 (1,3%)	2 (3,8%)	0,3401
Inhibiteur calcique	12 (15,4%)	7 (13,5%)	0,7611
AVK	5 (6,4%)	5 (9,6%)	0,5017
Dérivé nitré	9 (11,5%)	2 (3,8%)	0,198
Amiodarone	2 (2,6%)	4 (7,8%)	0,2125
Atropine	1 (1,3%)	2 (3,8%)	0,5635
Isoprénaline	1 (1,3%)	0	1
COMPLICATIONS			
Insuffisance rénale aiguë	4 (5,1%)	10 (19,2%)	0,011
Troubles du rythme	11 (14,1%)	6 (11,5%)	0,671
Décompensation cardiaque	5 (6,4%)	4 (7,7%)	1
Arrêt cardiorespiratoire	2 (2,6%)	0	0,5163

Volumes de sang prélevés

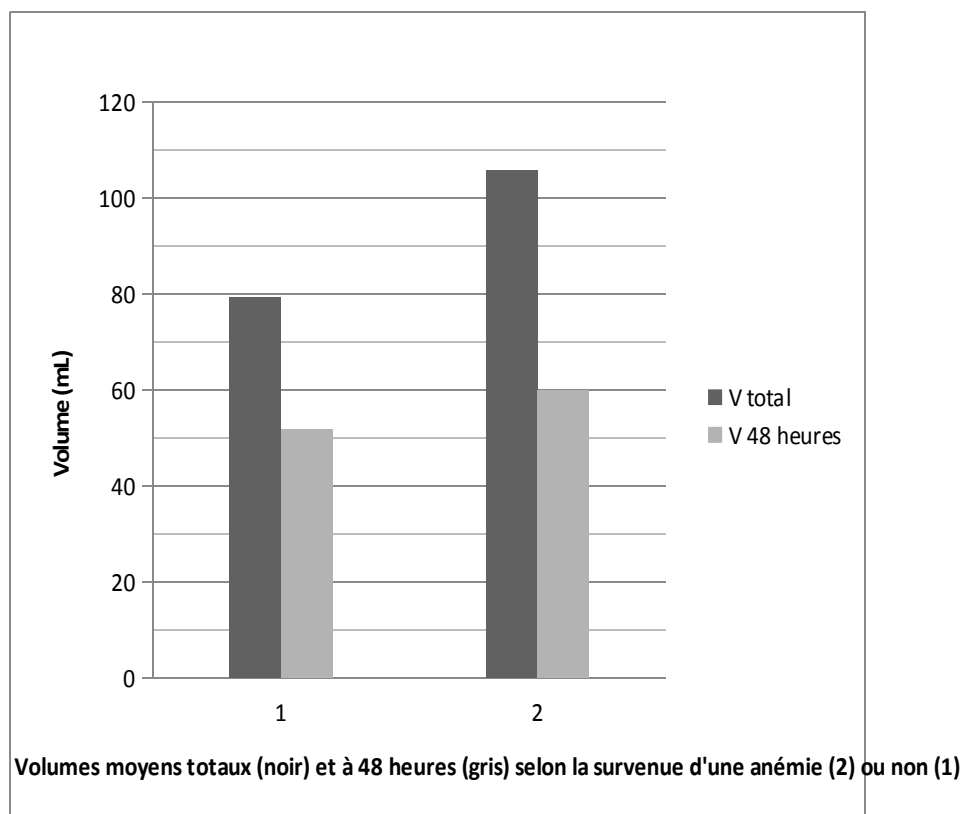
L'acquisition d'une anémie nosocomiale était associée à un nombre total moyen de tubes prélevés plus élevé (25,8 vs 19,9 ; p=0,0020), auquel correspondait un volume total moyen de sang prélevé plus important (105,7 vs 79,2 mL ; p=0,0012). Le volume quotidien moyen des prélèvements sanguins n'était en revanche pas significativement plus important dans le

groupe anémié (18,9 vs 16,6 mL ; $p=0,1791$). Les patients acquérant une anémie nosocomiale ne présentaient pas un risque majoré de redondance(s) du dosage de l'hémoglobine glyquée (3,8 vs 2,6% ; $p=0,6784$) ou de la réalisation d'un bilan lipidique (13,5% vs 14,1% ; $p=0,9174$).

Dans le groupe acquérant une anémie, il était noté un prélèvement plus conséquent de tubes héparinés (14,6 vs 11,9 ; $p=0,0063$), de tubes mauves à EDTA (4,7 vs 3,7 ; $p=0,0021$), de milieux d'hémocultures aérobies et anaérobies (pour chacun: 0,3 vs 0,0 ; $p=0,0032$). A ces nombres plus importants de tubes correspondaient des volumes prélevés plus élevés dans les tubes héparinés (58,5 vs 47,5 mL ; $p=0,0063$), mauves à EDTA (14,2 vs 11,1 mL ; $p=0,0021$), les milieux d'hémocultures aérobies et anaérobies (pour chacun: 3,1 vs 0,4 mL ; $p=0,0032$). La différence était au seuil de la significativité pour les tubes citratés, concernant leur nombre (4,1 vs 3,1 ; $p=0,0561$) et le volume drainé (18,4 vs 14,1 mL ; $p=0,0561$) ; même remarque pour les seringues de gazométrie artérielle concernant leur nombre (0,2 vs 0,1 ; $p=0,0821$) et leur volume (0,6 vs 0,2 mL ; $p=0,0821$).

Dans les premières 48 heures, un nombre total moyen de tubes plus important était prélevé dans le groupe acquérant une anémie (14,8 vs 13,1 ; $p=0,0271$). Le volume sanguin cumulé y était également supérieur (59,9 vs 51,7 mL ; $p=0,0175$), ainsi que le volume quotidien moyen des prélèvements diagnostiques (29,9 vs 25,9 mL ; $p=0,0175$).

	Anémie selon critères OMS		p
	NON	OUI	
	N = 78 (60,0%)	N = 52 (40,0%)	
PRELEVEMENTS TOTAUX			
Nb Tubes	19,9 +/- 8,5	25,8 +/- 12,6	0,002
Volume (mL)	79,2 +/- 35,6	105,7 +/- 55,8	0,0012
Volume quotidien (mL)	16,6 +/- 9,2	18,9 +/- 10,4	0,1791
PRELEVEMENTS 48 heures			
Nb Tubes 48 heures	13,1 +/- 4	14,8 +/- 4,5	0,0271
Volume 48 heures (mL)	51,7 +/- 17,5	59,9 +/- 21,0	0,0175
Volume quotidien 48 heures (mL)	25,9 +/- 8,7	29,9 +/- 10,5	0,0175
> 1 bilan lipidique	11 (14,1%)	7 (13,5%)	0,9174
> 1 hémoglobine glyquée	2 (2,6%)	2 (3,8%)	0,6784



Davantage de tubes héparinés (8,2 vs 7,4 ; $p=0,0482$) avaient été prélevées chez les patients développant une anémie nosocomiale, pour un volume également plus important (32,8 vs 29,8 mL ; $p=0,0482$). Concernant les tubes citratés, les différences en termes de nombre (2,7 vs 2,2 ; $p=0,0524$) et de volume (12,0 vs 9,9 mL ; $p=0,0524$) étaient au seuil de la significativité.

Les détails de l'analyse comparative au sein des différents types de tubes sont récapitulés ci-dessous.

	Anémie selon critères OMS		
	NON	OUI	
	N = 78 (60,0%)	N = 52 (40,0%)	p
PRELEVEMENTS PAR TYPE			
Nb t héparinés	11,9 +/- 4,8	14,6 +/- 6,4	0,0063
V t héparinés (mL)	47,5 +/- 19,3	58,5 +/- 25,5	0,0063
Nb t héparinés 48 heures	7,4 +/- 2	8,2 +/- 2,3	0,0482
V t héparinés 48 heures (mL)	29,8 +/- 8,1	32,8 +/- 9,1	0,0482
Nb t citratés	3,1 +/- 2,4	4,1 +/- 3,2	0,0561
V t citratés (mL)	14,1 +/- 10,9	18,4 +/- 14,5	0,0561
Nb t citratés 48 heures	2,2 +/- 1,3	2,7 +/- 1,3	0,0524
V t citratés 48heures (mL)	9,9 +/- 6,0	12 +/- 6,0	0,0524
Nb t EDTA mauves	3,7+/- 1,5	4,7 +/- 2,2	0,0021
V t EDTA mauves (mL)	11,1 +/- 4,6	14,2 +/- 6,6	0,0021
Nb t EDTA mauves 48 heures	2,7 +/- 1,0	2,9 +/- 1,1	0,3907
V t EDTA mauves 48 heures (mL)	8,1 +/- 3,0	8,6 +/- 3,3	0,3907
Nb t EDTA roses	0,6 +/- 0,8	0,8 +/- 1,3	0,208
V t EDTA roses (mL)	3,5 +/- 5	5 +/- 7,9	0,208
Nb t EDTA roses 48 heures	0,3 +/- 0,6	0,4 +/- 0,8	0,5536
V t EDTA roses 48 heures (mL)	1,8 +/- 3,5	2,2 +/- 4,6	0,5536
Nb t fluorurés	0,3 +/- 0,8	0,3 +/- 0,8	0,7941
V t fluorurés (mL)	1,2 +/- 3,3	1,4 +/- 3,3	0,7941
Nb t fluorurés 48 heures	0,3 +/- 0,8	0,2 +/- 0,5	0,4054
V t fluorurés 48 heures (mL)	1,2 +/- 3,1	0,8 +/- 2,1	0,4054
Nb t secs	0,1+/- 0,5	0,1 +/- 0,2	0,9254
V t secs (mL)	0,3 +/- 2,7	0,4 +/- 1,5	0,8892
Nb t secs 48 heures	0 +/- 0	0 +/- 0	.
V t secs 48 heures (mL)	0 +/- 0	0 +/- 0	.
Nb t thrombinés	0,1 +/- 0,3	0,3 +/- 0,9	0,1724
V t thrombinés (mL)	0,5 +/- 1,3	1,2 +/- 4,4	0,164
Nb t thrombinés 48 heures	0 +/- 0,2	0,1 +/- 0,8	0,2661
V t thrombinés 48 heures (mL)	0,1 +/- 0,6	0,6 +/- 4,2	0,2487
Nb hémocultures aérobies	0 +/- 0,3	0,3 +/- 0,7	0,0032
V hémocultures aérobies (mL)	0,4 +/- 3,4	3,1 +/- 6,7	0,0032
Nb hémocultures aérobies 48 heures	0 +/- 0,3	0,1 +/- 0,5	0,1432
V hémocultures aérobies 48 heures (mL)	0,4 +/- 3,4	1,3 +/- 4,4	0,1651
Nb hémocultures anaérobies	0 +/- 0,3	0,3 +/- 0,7	0,0028
V hémocultures anaérobies (mL)	0,4 +/- 3,4	3,1 +/- 6,7	0,0032
Nb hémocultures anaérobies 48 heures	0 +/- 0,3	0,1 +/- 0,4	0,1625
V hémocultures anaérobies 48 heures (mL)	0,4 +/- 3,4	1,3 +/- 4,4	0,1651
Nb gazométries	0,1 +/- 0,2	0,2 +/- 0,7	0,0821
V gazométries (mL)	0,2 +/- 0,7	0,6 +/- 2,2	0,0821
Nb gazométries 48 heures	0 +/- 0,2	0 +/- 0,2	0,6812
V gazométries 48 heures (mL)	0,1 +/- 0,5	0,1 +/- 0,6	0,6812

Analyse comparative bivariée

Au terme de l'analyse univariée, nous avons soumis à la méthode de Stepwise les mêmes variables que celles intégrées dans la précédente sous-analyse.

La discrétisation a concerné les mêmes variables quantitatives, les mêmes seuils ayant été fixés.

Analyse comparative multivariée

L'âge demeurait un facteur de risque indépendant d'anémie après ajustement [OR 5,1 (1,4-19,2) ; $p=0,0154$]. Un volume de prélèvements sanguins supérieur à 60 mL au cours des premières 48 heures d'hospitalisation restait un facteur indépendamment associé à la survenue d'une anémie nosocomiale [OR 4,6 (1,3-16,2) ; $p=0,0169$], ainsi qu'un volume quotidien de prélèvements supérieur à 31 mL durant les premières 48 heures [OR 5,5 (1,4-21,5) ; $p=0,0148$]. L'augmentation d'une unité de concentration de CRP était indépendamment associée à une majoration du risque d'anémie de 1,4% [OR 1,014 (1,001-1,027) ; $p=0,0371$]. Une diminution du risque d'anémie était observée après ajustement, de 13,1% par gain d'une unité de protidémie au nadir d'hémoglobine [OR 0,869 (0,765-0,986) ; $p=0,0298$].

	Régression multivariée	
	Odds ratio	p
Age >65 ans	5,1 (1,4-19,2)	0,0154
Femme	0,7 (0,2-2,4)	0,5569
Diabète	0,6 (0,2-2,3)	0,4475
HTA	0,8 (0,2-2,4)	0,6375
Tabagisme	2,4 (0,7-7,9)	0,1497
[CRP] max	1,014 (1,001-1,027)	0,0371
[Protides] nadir [Hb]	0,869 (0,765-0,986)	0,0298
Volume de prélèvements à 48 H > 60 mL	4,6 (1,3-16,2)	0,0169
Volume quotidien prélevé durant les premières 48 H > 31 mL	5,5 (1,4-21,5)	0,0148

DISCUSSION DES RESULTATS

Choix des seuils de discrétisation pour l'analyse multivariée

En raison d'écarts à la linéarité constatés pour certaines variables, celles-ci ont dû être discrétisées au moyen de seuils choisis dans la littérature existante ou au sein des résultats de notre analyse univariée. Ces valeurs ont été fixées comme suit:

- 65 ans pour la variable « âge », ce seuil servant souvent à délimiter les populations de sujets âgés (99);
- 130 mL pour le volume total de prélèvements, cette valeur étant proche de la médiane observée (132 mL) dans le groupe développant une anémie modérée à sévère ([Hb] <11 g/dL) dans une étude récente de forte puissance (39);
- 60 mL pour le volume cumulé de prélèvements à 48 heures, valeur proche du troisième quartile (62 mL) dans notre seconde sous-analyse.
- 31 mL pour le volume quotidien de prélèvements durant les deux premiers jours d'hospitalisation, valeur correspondant au troisième quartile dans notre seconde analyse.

Anémie, chute du taux d'hémoglobine et prélèvements sanguins

Les volumes totaux

La première sous-analyse met en évidence une association indépendante entre un volume total de prélèvements biologiques égal ou supérieur à 130 mL et une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL. La seconde établit qu'un volume de prélèvements sanguins supérieur à 60 mL au terme des deux premiers jours d'hospitalisation est un facteur indépendamment associé à la survenue d'une anémie selon les critères de l'OMS. Dans les deux cas, l'odds ratio (OR) est proche de 5. En analyse univariée, les deux sous-analyses mettent en évidence une association entre leur critère de jugement principal et une valeur moyenne plus élevée des volumes totaux cumulés de prélèvements sanguins, aussi bien à 48 heures que pour la durée totale du séjour. Durant les deux premiers jours, le volume quotidien de prélèvements sanguins est également significativement plus élevé dans le groupe amené à

présenter une anémie nosocomiale ou une plus forte chute du taux d'hémoglobine en cours d'hospitalisation. Un volume quotidien de prélèvements sanguins supérieur au troisième quartile de la seconde sous-analyse (31 mL) reste un facteur indépendamment associé à la survenue d'une anémie nosocomiale, mais pas à une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL.

Disparités selon les types de tubes

Une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL est associée à l'utilisation d'une moyenne de 8 à 9 tubes supplémentaires (26 mL) sur la durée totale d'hospitalisation par rapport à une baisse moins importante des réserves sanguines (28,2 vs 20,0). A 48 heures de l'admission, l'écart moyen entre les deux groupes est de 2 à 3 tubes (15,7 vs 13,2) soit 8 mL. Dans le groupe le plus déplété, le volume quotidien moyen de prélèvements durant les deux premiers jours dépasse significativement de 5,4 mL celui observé dans le groupe le plus préservé (31,7 vs 26,3 mL). Des constatations similaires sont établies dans le groupe des patients anémiés de la seconde sous-analyse. Ceux-ci subissent en moyenne le prélèvement de presque 6 tubes supplémentaires sur la durée totale de leur séjour (25,8 vs 19,9) et d'un à 2 tubes supplémentaires durant les deux premiers jours (14,8 vs 13,1). Leur volume quotidien moyen de prélèvements sanguins durant les 48 premières heures est majoré de 4,0 mL par rapport au groupe n'acquérant pas d'anémie en cours d'hospitalisation (29,9 vs 25,9 mL).

Les examens de biochimie courante (tubes héparinés) et la NFS (tubes mauves à EDTA) sont davantage prescrits chez les patients amenés à développer une anémie nosocomiale, les patients soumis à une plus forte chute du taux d'hémoglobine ayant en outre subi également davantage de bilans d'hémostase (tubes citratés) et de dosages des D-dimères ou du BNP (tubes roses à EDTA). Pour les premières 48 heures, l'écart entre les volumes moyens quotidiens est relativement faible quand on le met en rapport avec le volume unitaire de chaque tube (voir chapitre « Patients, matériel et méthodes »). Ce résultat suggère que des mesures simples visant à prévenir l'anémie pourraient réduire significativement l'incidence d'anémies nosocomiales et de fortes chutes du taux d'hémoglobine.

Ayant dû discrétiser la variable « volume de prélèvement quotidien durant les premières 48 heures », nous ne sommes pas en mesure de chiffrer le risque d'acquisition d'une anémie nosocomiale pour 50 mL de prélèvement et devons présumer que ce risque est compris entre 15 et 19% selon les données de la littérature (39).

A propos des quantités extrêmes de prélèvements

Deux patients se sont vu prélever 60 tubes ou plus au cours de leur hospitalisation. L'un d'entre eux s'est vu prélever le maximum de 63 tubes en 14 jours, tandis que le second a subi la perte par prélèvement maximale de 265,5 mL.

Le cas de M. « 63 tubes »

Il s'agissait d'un patient de 81 ans hospitalisé pour SCA ST-. Ses antécédents incluaient un tabagisme actif, un épisode d'accident ischémique constitué et une insuffisance cardiaque d'origine non-ischémique (cardiomyopathie rythmique). Il présentait en outre une insuffisance rénale découverte fortuitement à l'admission (MDRD 40 mL/min/1,73m²). Sa FEVG était de 30% à l'admission.

Il a pu bénéficier d'une angioplastie avec implantation d'un stent nu, ainsi que du traitement pharmacologique optimal en contexte de SCA.

Le taux de CRP maximal a atteint 45,2 mg/L.

Son séjour s'est compliqué d'une décompensation de sa cardiomyopathie rythmique, associée à une poussée d'insuffisance rénale aiguë. Il a duré 14 jours dont 5 en USIC.

Il s'est vu prélever 254 mL de sang dont 83,5 mL durant les premières 48 heures. Il a subi 33 prélèvements de tubes héparinés (132 mL) dont 22 au-delà des 48 premières heures, ainsi que 9 bilans de coagulation (40,5 mL) dont 4 après 48 heures d'hospitalisation. Le patient a subi 4 gazométries artérielles et 3 dosages de la lactacidémie (24 mL cumulés). En outre, ont été réalisées 4 déterminations du BNP en 10 jours (EDTA rose, 24 mL) et deux bilans lipidiques sur la même période. Il n'a pas été réalisé d'hémocultures chez lui.

Entré avec un taux d'hémoglobine de 14,4 g/dL, il est devenu anémique au bout d'un jour et présenté le nadir de son taux d'hémoglobine au bout de 3 jours: 11,6 g/dL soit une perte brute de 2,8 g/dL d'hémoglobine. Son anémie persistait à la sortie d'USIC à la valeur du nadir, mais son taux d'hémoglobine était redevenu normal à la sortie d'hospitalisation: 14,2 g/dL

Le cas de M. « 265,5 mL »

Il s'agissait d'un patient de 72 ans, ayant pour seul facteur de risque cardio-vasculaire une HTA traitée par inhibiteur calcique, hospitalisé pour SCA ST-. Sa fonction rénale et sa FEVG étaient normales à l'admission.

Son taux maximal de CRP a atteint 84,5mg/L.

Il a bénéficié d'une coronarographie mais pas de revascularisation. En revanche, il a reçu le traitement pharmacologique optimal pour le traitement de l'infarctus.

Son séjour s'est compliqué d'une fibrillation atriale de novo. Il a duré 13 jours dont 10 en USIC. Il a reçu un traitement intraveineux par amiodarone et anti-vitamine K oral ; son traitement anticoagulant injecté a en outre été prolongé du fait de ce trouble rythmique.

Il a notamment subi 30 prélèvements de tubes héparinés (120 mL) dont 20 (80 mL) au-delà de 48 heures, 15 tubes citratés (67,5 mL) dont 11 (49,5 mL) au-delà de 48 heures, 9 hémogrammes (27 mL), ainsi que 2 séries d'hémocultures aérobies et anaérobies après 48 heures (40mL cumulés). Il n'a pas reçu de gazométrie artérielle. Nous notons qu'il a fait l'objet de 3 bilans lipidiques en 10 jours.

Entré avec un taux d'hémoglobine à 13,0 g/dL, il est devenu anémique au bout de 4 jours pour atteindre le nadir de son taux d'hémoglobine (12,1g/dL) au bout de 6 jours (perte de 0,9 g/dL). Son anémie a persisté: il a quitté l'USIC puis le CHU avec un taux d'hémoglobine de 12,4 g/dL.

Analyse de ces deux cas

Plusieurs similitudes apparaissent chez ces deux patients. Tous deux présentaient un âge supérieur à la moyenne du groupe des patients anémiques, ainsi qu'au moins un facteur étiologique préalable ou acquis durant l'hospitalisation (inflammation, dysfonction rénale, hémodilution, traitement à potentiel anémiant, coronarographie). Tous deux ont vu leur durée d'hospitalisation prolongée en raison de complications de la phase aiguë de l'infarctus.

Ils ont fait l'objet d'un surcroît de prescriptions d'examens biologiques au-delà des 48 premières heures, probablement liés à la survenue de ces complications. Le volume représenté par ces prélèvements dépasse même celui prélevé les deux premiers jours, contrairement à la tendance générale observée dans notre étude. Outre un nombre très élevé de bilans de biochimie et d'hémostase voire d'hémogrammes, des examens biologiques nécessitant de grandes quantités de sang ont été réalisés de façon itérative chez ces patients [hémocultures, dosage du BNP (tubes roses à EDTA)].

L'un de ces patients a présenté une forte chute du taux d'hémoglobine, comprise entre 2,3 et 3,0 g/dL. Il a présenté une anémie légère transitoire, régressive à la sortie. Le second a présenté une anémie légère plus progressive mais persistant à la sortie d'hospitalisation.

Démographie et antécédents

Selon l'analyse multivariée, l'âge moyen à l'admission est indépendamment associé à l'acquisition d'une anémie nosocomiale ou d'une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL. Notre observation rejoint celle d'études de forte puissance préalables. La troisième enquête nationale américaine de nutrition et santé (NHANES) établit que les anémies chez les personnes de plus de 65 ans seraient causées majoritairement par une carence martiale ou vitaminique (34%), par l'inflammation dans le cadre de maladies systémiques chroniques (20%), et par la diminution de la filtration glomérulaire (12%) (99). Les patients présentant une anémie à l'admission ont été exclus de la deuxième sous-analyse de notre étude. Cependant, les mécanismes précités pourraient entraîner une diminution à bas bruit de l'érythropoïèse sans anémie patente, la perte sanguine pathologique se constituant au gré d'un évènement aigu comme un SCA.

La proportion de femmes ne varie pas selon les groupes. Il existe des données contradictoires au sein des études de forte puissance concernant une surreprésentation des femmes parmi les patients anémiés au cours d'un SCA.

Les facteurs de risque cardiovasculaire et la plupart des antécédents sont répartis de façon égale dans les différents groupes, à l'exclusion des antécédents d'accidents vasculaires ischémiques transitoires ou constitués, plus fréquents chez les patients présentant une plus forte chute du taux d'hémoglobine. Une des explications pourrait être la réduction de l'alimentation du fait de difficultés alimentaires. Dans une étude monocentrique suédoise, un quart des patients suivis après un AVC ischémique ont maigri de plus de 3 kg en un an ; 66% des patients du groupe le plus amaigri relatait des difficultés alimentaires, contre 9% dans le groupe pas ou peu amaigri. L'incidence de la dépression dans l'ensemble de la cohorte était de 39% à un an de suivi (100). Ces difficultés alimentaires physiques et psychiques pourraient aboutir à des carences en fer et en vitamines, nutriments nécessaires à l'érythropoïèse. Lors d'un évènement aigu ultérieur tel un SCA, le ralentissement érythropoïétique pourrait se traduire par une chute plus marquée du taux d'hémoglobine.

Durée d'hospitalisation

Les patients acquérant une anémie nosocomiale ne présentent pas une durée moyenne de séjour en USIC significativement plus longue que les patients non anémiés. La durée totale moyenne du séjour est quant à elle au seuil de la significativité.

Les patients présentant une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL séjournent en moyenne significativement plus longtemps en hospitalisation (+2,3 jours) et le séjour moyen enUSIC est également plus élevé (+ 0,8 jours). Cet écart, faible en valeur absolue, est à mettre en relation avec le surplus moyen de tubes prélevés enUSIC (2 à 3) chez ces patients. Au vu de la surveillance biologique rapprochée dont font objet les patients hospitalisés enUSI, il pourrait exister un lien de cause à effet entre l'allongement significatif de la durée de séjour enUSIC et ce nombre de tubes prélevés plus important.

Délai de constitution et persistance des anémies acquises

Dans la seconde sous-analyse, les trois quarts des patients amenés à développer une anémie l'ont déjà acquise à 2,0 jours (médiane 1,0 jour) après l'admission et le nadir moyen du taux d'hémoglobine est obtenu à 2,0 jours chez la moitié d'entre eux. Les trois quarts de l'effectif total sont hospitalisés durant 3,0 jours ou moins enUSIC. Ces résultats laissent supposer qu'une grande partie des anémies nosocomiales pourraient être survenues lors du séjour enUSIC ou peu après le passage en secteur de court séjour.

Le taux moyen d'hémoglobine parmi ces patients à la sortie d'USIC (admission + 3,1 jours) est de 12,2 g/dL et celui à la sortie du service de Cardiologie est de 12,3 g/dL (admission + 6,9 jours). Ces deux moyennes restent inférieures au seuil d'anémie masculin de 13,0 g/dL selon les standards OMS. Par comparaison, le groupe non anémié est également sujet à une stagnation du taux moyen d'hémoglobine à 14,1 g/dL entre la sortie d'USIC et la sortie de Cardiologie (respectivement à 2,6 et 5,6 jours de l'admission). A la sortie d'USIC comme à la sortie de Cardiologie, le taux moyen d'hémoglobine reste significativement plus haut dans le groupe non anémié. La réascension du taux d'hémoglobine est également lente ou nulle entre ces deux échéances dans la première sous-analyse. Les taux d'hémoglobine restent significativement plus haut dans le groupe le moins déplété aussi bien à la sortie d'USIC qu'à celle de l'Institut Louis Matthieu.

Une anémie nosocomiale persistait parmi 29,2% de l'effectif total, soit 73,08% des patients l'ayant acquise. Dans l'étude TRIUMPH, 31% des sujets ayant acquis une anémie nosocomiale ont vu leur anémie persister à un mois de la sortie. La profondeur de l'anémie acquise en milieu hospitalier est un facteur prédictif d'anémie persistante. Les patients sujets à une anémie persistante sont exposés à une moindre qualité de vie et à un risque de mortalité à un an deux fois plus élevé que les sujets présentant une anémie transitoire (71).

Taux d'hémoglobine à l'admission et leucocytémie maximale

Un taux d'hémoglobine à l'admission supérieur à 14,7 g/dL est un facteur indépendamment associé à une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL au cours de l'hospitalisation. Ce phénomène a déjà été observé antérieurement dans une étude portugaise (72). Pour l'expliquer, l'hypothèse d'une hemoconcentration provoquée par l'agression aiguë (le SCA) a été testée. Il est observé, au début de la prise en charge, une augmentation du taux d'hémoglobine, de la leucocytémie et des concentrations sur le bilan lipidique. Dans les 24 heures suivant l'évènement coronarien aigu, le taux d'hémoglobine chute. Les auteurs interprètent cette diminution comme un retour à des concentrations normales. Ils estiment toutefois qu'une chute de 1,27 g/dL du taux d'hémoglobine est attribuable à une levée d'hemoconcentration, une diminution plus importante devant faire craindre d'authentiques pertes de masse sanguine (101). L'expérience a été reproduite chez des femmes volontaires saines confrontées à un stress psychologique bref et intense (102). Les auteurs pré-cités expliquent l'hemoconcentration par une stimulation intense du système catécholaminergique, lequel exerce une fonction diurétique et vasoconstrictrice, et stimule le relargage de lipides dans la circulation.

Rôle de l'inflammation

Notre étude établit que l'intensité de l'inflammation est associée de façon indépendante à la survenue d'une anémie nosocomiale, le risque d'acquérir ladite anémie augmentant de 1,4% pour 1,0 mg/L d'augmentation du taux de CRP. Nous avons détaillé plus tôt dans la présente thèse que les cytokines pro-inflammatoires inhibent la synthèse et l'action de l'EPO, réduisent l'absorption digestive ainsi que le relargage hépatique et macrophagique du fer via la synthèse l'hepcidine, et exercent un effet pro-apoptotique sur les précurseurs érythrocytaires.

Traitements pharmacologiques et endovasculaires

Dans les deux sous-analyses de l'étude, peu de différences sont observées entre les groupes concernant la prise en charge thérapeutique. Tous les patients ont reçu de l'aspirine et le taux de prescription d'un second anti-agrégant plaquettaire, d'un IEC ou ARA II, d'un bêta-bloquant, d'une statine, sont sensiblement identiques entre les groupes.

Il n'y a pas de disparités entre les groupes en ce qui concerne la fréquence d'utilisation des inhibiteurs de la glycoprotéine IIbIIIa, de la bivalirudine ou des anticoagulants oraux (uniquement AVK). Nous avons toutefois dû renoncer à étudier la distribution inter-groupes

des anticoagulants injectables (héparines et fondaparinux) administrés en période pré-hospitalisation du fait de l'absence de ce renseignement dans de nombreux courriers de sortie. Notons toutefois que ces traitements sont prescrits de façon systématique suivant un protocole international à la phase pré-hospitalière de toute prise en charge de SCA.

Dans les deux sous-analyses, les groupes présentent une fréquence similaire de réalisation d'une coronarographie ou d'une angioplastie (par ballonnet ou stent). Dans la deuxième sous-analyse, le groupe acquérant une anémie nosocomiale présente une fréquence significativement accrue de la pose de stent(s), mais les différences s'effacent lorsque l'on considère la fréquence de l'emploi de chaque type de stent (nu ou actif).

Complications

La survenue d'une insuffisance rénale en cours d'hospitalisation est plus fréquente chez les patients acquérant une anémie nosocomiale ou une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/L. Au cours d'une insuffisance rénale aiguë, le mécanisme de constitution de l'anémie implique en premier lieu l'hémodilution, suggérée par ailleurs par une protidémie au nadir du taux d'hémoglobine plus basse dans le groupe sujet à une anémie nosocomiale. L'action des cytokines inflammatoires est également mise en cause en contexte d'insuffisance rénale aiguë, par leur rôle pro-apoptotique sur les précurseurs érythroïdes ainsi que par leur inhibition de la synthèse et de l'action de l'EPO.

Une chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL est associée à la fois à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et à l'altération de la FEVG. Une hémodilution par insuffisance d'organe, voire un syndrome cardiorénal aigu de type 1, pourrait être évoqués (103). Cependant aucune donnée biologique ne permet d'affirmer la présence d'une hémodilution au sein du groupe le plus fortement déplété.

Analyses sensibles (non confirmées par le laboratoire d'Epidémiologie)

Contribution de l'hémodilution aux résultats observés

Le groupe amené à subir une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL présente une diminution moyenne plus marquée de la protidémie entre l'admission et l'atteinte du nadir du taux d'hémoglobine (7,44 vs 2,85 g/L ; $p < 0,0001$).

Dans la seconde sous-analyse, le groupe amené à développer une anémie nosocomiale présente également une chute de la protidémie plus marquée (6,48 vs 3,09 g/L ; $p=0,002$).

Concernant la protidémie moyenne d'admission, elle n'est pas significativement plus élevée dans le groupe développant la plus forte chute du taux d'hémoglobine (72,19 vs 71,72 g/L ; $p=0,34$). En revanche, elle est faiblement mais significativement plus élevée dans le groupe acquérant par la suite une anémie nosocomiale (73,44 vs 70,04 ; $p=0,002$).

Ces résultats plaident en faveur d'une contribution significative de l'hémodilution dans la diminution observée des taux d'hémoglobine. Lors de l'atteinte du nadir du taux d'hémoglobine, une protidémie plus basse est retrouvée dans le groupe ayant développé une anémie nosocomiale. Concernant ces patients, nous avons déjà avancé plus haut l'hypothèse d'une hémodilution associée à l'insuffisance rénale aiguë, dont l'incidence est également plus élevée dans le groupe développant une anémie.

Rappelons qu'une « fausse » anémie par hémodilution témoigne d'une défaillance organique (rénale, cardiaque ou hépatique) dont le pronostic est péjoratif au même titre que l'anémie « vraie » (14).

Comparaison de nos résultats avec ceux d'une étude antérieure

Afin d'appuyer la crédibilité de nos résultats, nous avons souhaité les comparer avec les données obtenues par Salisbury et al. (39). Dans leur étude, le critère de jugement principal était la survenue d'une anémie nosocomiale modérée à sévère ($[Hb]<11$ g/dL).

Nous retrouvons un volume total moyen de prélèvements sanguins de 138,3 ($\pm$ 62,6) mL chez les patients présentant un nadir du taux d'hémoglobine inférieur à 11,0 g/dL, contre 85,6 ($\pm$ 31,9) mL dans le groupe subissant une moindre perte ($p=0,0004$).

Le volume cumulé moyen de sang prélevé au sein du groupe le plus anémié est comparable aux résultats observés dans les études citées par Salisbury et al. [de 140,1 ($\pm$ 115,7) à 155,8 ($\pm$ 128,6) mL], tandis que le volume moyen cumulé de prélèvements dans le groupe où le nadir est plus élevé rejoint celui observé dans leur propre étude [83,5 ($\pm$ 52,0) mL].

Concernant le groupe le plus anémié, la différence entre la moyenne observée dans notre étude et la leur [173,8 ($\pm$ 139,3) mL] pourrait s'expliquer par le fait que nous nous sommes basés sur des volumes unitaires (observés) légèrement plus faibles que les leurs (calculés) pour certains types de tubes (39). En effet, leur étude a été réalisée sur plusieurs centres n'utilisant pas tous le même type de tubes. Leur volume unitaire standard pour chaque type de

tubes était la moyenne de la somme des volumes unitaires observés dans les différents services participant à l'étude.

10 patients ont présenté une chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 3,0 g/dL, soit 24,4% des patients ayant perdu 2,0 g/dL d'hémoglobine ou plus (6,67% de l'effectif total inclus dans la seconde sous-analyse). Rappelons qu'une chute du taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 3,0 g/dL expose les patients atteints de SCA à une surmortalité (69).

Limites de l'étude

Schéma général

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur dossiers informatisés et données de laboratoire. La recherche rétrospective sur dossier expose à la censure de certaines données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Ainsi, manquait un nombre trop important de données concernant le poids d'admission des patients. Les compte-rendus d'hospitalisation ne mentionnaient que dans 61,3% le type d'anticoagulant injectable utilisé en phase pré-interventionnelle (héparine ou fondaparinux). Nous n'avons pas pu comparer les groupes sur ces critères, or un petit poids est un facteur associé à la survenue d'une anémie. L'administration d'un anticoagulant injectable est théoriquement systématique lors de la prise en charge pré-hospitalière d'un syndrome coronarien aigu.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, il est également impossible de déterminer avec certitude si les examens biologiques excédentaires ont été réalisés arbitrairement ou justifiés par une altération de l'état clinique du patient non mentionnée dans le courrier de sortie.

Recrutement

Le recrutement a été réalisé sur une faible durée (trois mois), ce qui limite l'effectif étudié, soit la puissance de l'étude. Nous avons sélectionné les patients sur le registre d'admission de l'USIC selon des motifs d'admission évoquant une origine coronarienne. Ces motifs d'admission ont pu s'avérer erronés lors de la vérification dans le dossier informatisé, des péricardites aiguës ayant été notamment mentionnées comme urgences coronariennes. A l'inverse, nous n'avons pas pris en compte les motifs d'admission extra-coronariens (péricardite aiguë, troubles du rythme, décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque...), dont une partie aurait pu s'avérer être des complications à l'origine de la découverte d'une

pathologie coronarienne. Il est donc possible que notre recueil des cas de syndromes coronariens aigus ne soit pas totalement exhaustif pour la période ciblée.

Critères d'exclusion

47 patients ont été exclus sur les 197 patients recrutés, soit 23,86% de l'effectif. Notre étude pourrait être entachée d'un biais d'attrition.

Dans un souci de respecter les protocoles de recherche employés dans les études internationales, nous avons exclu de l'étude les patients ayant fait l'objet d'une prise en charge de chirurgie cardiaque lors de l'hospitalisation index, quand bien même ils avaient séjourné plusieurs jours en USIC et en secteur d'hospitalisation de courte durée de cardiologie avant leur prise en charge chirurgicale. Cette exclusion peut avoir entraîné une sous-estimation de la fréquence des anémies.

Sous-estimation de la fréquence des critères de jugement principaux

Tous les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu n'ont pas vu leur prise en charge intégralement réalisée à l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, puisque ceux qui étaient transférés en urgence depuis la Haute-Marne, la Meuse, le Sud de la Meurthe-et-Moselle et les Vosges ont parfois été secondairement rapatriés vers le centre hospitalier le plus proche de leur domicile lorsque leur état ne nécessitait plus une prise en charge à l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux. Des anémies ont pu survenir après le transfert de ces patients sans avoir été comptabilisées dans notre étude, puisque nous ne disposons que des données relatives au séjour au CHU de Nancy. Cependant, les résultats de notre étude suggèrent que la plupart des anémies seraient survenues durant les deux premiers jours d'hospitalisation. Le risque d'anémie semblerait moindre passé cette période. La sous-estimation de l'incidence de l'anémie nosocomiale devrait être mineure.

Sous-estimation des volumes effectivement prélevés

Le volume de sang prélevé a été calculé à partir du volume théorique unitaire de chaque catégorie de tubes et du nombre de tubes enregistré auprès du centre de tri. Les tubes ont été considérés comme étant intégralement remplis à leur volume théorique, le personnel soignant déclarant avoir reçu cette consigne expresse du laboratoire. Par ailleurs, tous les tubes prélevés n'ont pas été acheminés au centre de tri, au niveau duquel les données informatiques mentionnent uniquement les tubes analysés à l'exclusion de ceux n'ayant pas fait l'objet

d'examens biologiques. Le volume effectivement prélevé en vue d'analyses biologiques au lit de chaque patient pourrait être plus important que celui estimé rétrospectivement au moyen du fichier informatique, et ce dans des proportions inconnues.

Contribution de l'hémodilution aux résultats observés

Dans les deux sous-analyses, le groupe présentant le critère de jugement principal a présenté une plus forte chute de la protidémie. Dans la seconde sous-analyse, le rôle de l'hémodilution dans l'observation de « fausses » anémies nosocomiales est probable si l'on considère que le groupe acquérant une anémie présentait une protidémie à la fois plus haute à l'admission et plus basse à l'atteinte du nadir du taux d'hémoglobine.

Rappelons toutefois que ces résultats n'ont pas été confirmés par le service d'Epidémiologie du CHU de Nancy et doivent être interprétés très prudemment. Par ailleurs, l'hémodilution en contexte de SCA témoigne d'une insuffisance organique (cardiaque ou rénale) elle-même de mauvais pronostic.

Absence d'étude de survie

Notre étude n'a pas été accompagnée d'une étude de survie. Seules les complications survenues durant l'hospitalisation index ont été recensées. Nous sommes partis du postulat que l'anémie et la perte importante d'hémoglobine sont entachées d'une surmortalité et d'une incidence majorée de complications cardio-vasculaires graves jusqu'à un an de suivi voire au-delà, en nous référant aux résultats des études de grande puissance actuellement disponibles.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude établit que, parmi les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu à l'USIC de l'Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, ceux acquérant une anémie nosocomiale ou une chute de leur taux d'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dL présentent des volumes de prélèvements sanguins significativement plus importants que les autres patients.

Un volume quotidien de prélèvements sanguins supérieur à 31 mL durant les deux premiers jours d'hospitalisation est un facteur indépendamment associé à la survenue d'une anémie nosocomiale, laquelle semble survenir la plupart du temps alors que le patient est encore hospitalisé en USIC.

La question est maintenant de savoir quelle prévention de l'anémie iatrogène devrait être mise en œuvre au niveau de cette unité. Au vu des relativement faibles écarts intergroupes concernant les volumes quotidiens moyens de prélèvements sanguins au cours des deux premiers jours, des mesures simples telles l'estimation chiffrée du volume quotidien et cumulé prélevés pour analyses biologiques, voire l'utilisation de référentiels de prescriptions, pourraient s'avérer suffisantes en première intention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Telen MJ, Kaufman, Russel E. The mature erythrocyte. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 217–.
2. Ranney HM, Sharma V. Structure and function of hemoglobin. Williams Hematology. 6th ed. McGraw-Hill; 2001. p. 345–53.
3. Cortese-Krott MM, Rodriguez-Mateos A, Sansone R, Kuhnle GGC, Thasian-Sivarajah S, Krenz T, et al. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease. *Blood*. 2012 Nov 15;120(20):4229–37.
4. Cortese-Krott MM, Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: Key to a new erythrocrine function? *Redox Biol*. 2014;2:251–8.
5. Hendgen-Cotta UB, Luedike P, Totzeck M, Kropp M, Schicho A, Stock P, et al. Dietary Nitrate Supplementation Improves Revascularization in Chronic Ischemia. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):1983–92.
6. Rassaf T, Poll LW, Brouzos P, Lauer T, Totzeck M, Kleinbongard P, et al. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *Eur Heart J*. 2006 Jul 1;27(14):1699–705.
7. Du X. A new mechanism for nitric oxide– and cGMP-mediated platelet inhibition. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):392–3.
8. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax T, et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2943–51.
9. Wood KC, Cortese-Krott MM, Kovacic JC, Noguchi A, Liu VB, Wang X, et al. Circulating Blood Endothelial Nitric Oxide Synthase Contributes to the Regulation of Systemic Blood Pressure and Nitrite Homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 May 23;ATVBAHA.112.301068.
10. Crawford JH, Isbell TS, Huang Z, Shiva S, Chacko BK, Schechter AN, et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):566–74.
11. Horn P, Cortese-Krott MM, Keymel S, Kumara I, Burghoff S, Schrader J, et al. Nitric oxide influences red blood cell velocity independently of changes in the vascular tone. *Free Radic Res*. 2011 Jun;45(6):653–61.
12. Selemidis S, Dusting GJ, Peshavariya H, Kemp-Harper BK, Drummond GR. Nitric oxide suppresses NADPH oxidase-dependent superoxide production by S-nitrosylation in human endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul 15;75(2):349–58.

13. Beutler E. Production and destruction of erythrocytes. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill; 2001. p. 355–68.
14. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2454–61.
15. Jelkmann W. Molecular Biology of Erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43(8):649–59.
16. Paschos N, Lykissas MG, Beris AE. The Role of Erythropoietin as an Inhibitor of Tissue Ischemia. *Int J Biol Sci*. 2008 Jun 10;4(3):161–8.
17. Zwezdaryk KJ, Coffelt SB, Figueroa YG, Liu J, Phinney DG, LaMarca HL, et al. Erythropoietin, a hypoxia-regulated factor, elicits a pro-angiogenic program in human mesenchymal stem cells. *Exp Hematol*. 2007 Apr;35(4):640–52.
18. Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, Boddeus K, van der Velden J, Voors AA, et al. Erythropoietin Induces Neovascularization and Improves Cardiac Function in Rats With Heart Failure After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):125–33.
19. Takashi E, Wang Y, Ashraf M. Activation of Mitochondrial KATP Channel Elicits Late Preconditioning Against Myocardial Infarction via Protein Kinase C Signaling Pathway. *Circ Res*. 1999 Dec 3;85(12):1146–53.
20. Hanlon PR, Fu P, Wright GL, Steenbergen C, Arcasoy MO, Murphy E. Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *FASEB J* [Internet]. 2005 Jun 9 [cited 2014 Mar 24]; Available from: <http://www.fasebj.org/content/early/2005/07/29/fj.04-3545fje>
21. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms Underlying Acute Protection From Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Physiol Rev*. 2008 Apr 1;88(2):581–609.
22. Burger D, Lei M, Geoghegan-Morphet N, Lu X, Xenocostas A, Feng Q. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res*. 2006 Oct 1;72(1):51–9.
23. Liu X, Shen J, Jin Y, Duan M, Xu J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) preconditioning on nuclear factor-kappa B (NF-kB) activation & proinflammatory cytokines induced by myocardial ischaemia-reperfusion. *Indian J Med Res*. 2006 Sep;124(3):343–54.
24. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in Critical Illness: Insights into Etiology, Consequences, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1049–57.
25. Rice L, Alfrey CP. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologic and pathophysiologic manifestations. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2005;15(6):245–50.
26. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271–6.

27. Fonseca RB, Mohr AM, Wang L, Sifri ZC, Rameshwar P, Livingston DH. The impact of a hypercatecholamine state on erythropoiesis following severe injury and the role of IL-6. *J Trauma*. 2005 Oct;59(4):884–889; discussion 889–890.
28. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care*. 2001 Mar;16(1):36–41.
29. Sviri S, Khalaila R, Daher S, Bayya A, Linton DM, Stav I, et al. Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*. 2012 Feb;31(1):53–9.
30. Full Text PDF [Internet]. [cited 2014 Mar 2]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055227>
31. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008 May;61(5):501–13.
32. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5):1545–8.
33. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, Dangas GD, Lansky AJ, McLaurin B, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes: Incidence, Predictors, and Clinical Implications Analysis From the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 29;54(14):1293–302.
34. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, House JA, Spertus JA, Rao SV, et al. Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention The Development of a Clinical Risk Algorithm From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Jun 1;2(3):222–9.
35. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M, et al. Major Femoral Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention: Incidence, Predictors, and Impact on Long-Term Survival Among 17,901 Patients Treated at the Mayo Clinic From 1994 to 2005. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008 Apr;1(2):202–9.
36. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol*. 1989 Jun;91(6):701–3.
37. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA J Am Med Assoc*. 2002 Sep 25;288(12):1499–507.
38. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do Blood Tests Cause Anemia in Hospitalized Patients? *J Gen Intern Med*. 2005 Jun;20(6):520–4.
39. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2011 Oct 10;171(18):1646–53.

40. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Sep 2;15(suppl 3):14–8.
41. Najman A. Retentissement cardiaque de la pathologie acquise du globule rouge et de la plaquette. *Coeur et Médecine Interne*. ESTEM; 2002. p. 1903–14.
42. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Spertus JA, Masoudi FA, Rathore SS, et al. Incidence, Correlates and Outcomes of Acute, Hospital-acquired Anemia in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):337–46.
43. Neely JR, Grotyohann LW. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ Res*. 1984 Dec 1;55(6):816–24.
44. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose Metabolism in the Ischemic Heart. *Circulation*. 1997 Jan 21;95(2):313–5.
45. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma*. 1996 Sep;41(3):416–23.
46. Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, Froese S, Galuppo P, Widder JD, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling Impairs Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Function in. *Diabetes*. 2007 Mar 1;56(3):666–74.
47. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, et al. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2014 Jan;109(1):398.
48. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HT, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Limits Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction in Mice. *Circulation*. 2001 Sep 11;104(11):1286–91.
49. Burger DE, Feng Q. Protective Role of Nitric Oxide Against Cardiac Arrhythmia [Review]. *Update. Open Nitric Oxide J*. 2011;3(Suppl 1-M6):38–47.
50. Tao L, Gao E, Bryan NS, Qu Y, Liu H-R, Hu A, et al. Cardioprotective effects of thioredoxin in myocardial ischemia and the reperfusion role of S-nitrosation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 3;101(31):11471–6.
51. Lin Y-K, Lu Y-Y, Chen Y-C, Chen Y-J, Chen S-A. Nitroprusside modulates pulmonary vein arrhythmogenic activity. *J Biomed Sci*. 2010 Mar 20;17(1):20.
52. Hu Y-F, Chen Y-C, Cheng C-C, Higa S, Chen Y-J, Chen S-A. Fluvastatin Reduces Pulmonary Vein Spontaneous Activity Through Nitric Oxide Pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Feb 1;20(2):200–6.

53. Zhao X, He G, Chen Y-R, Pandian RP, Kuppusamy P, Zweier JL. Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Postischemic Myocardial Oxygenation and Oxygen Consumption by Modulation of Mitochondrial Electron Transport. *Circulation*. 2005 Jun 7;111(22):2966–72.
54. Kupatt C, Hinkel R, von Brühl M-L, Pohl T, Horstkotte J, Raake P, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Overexpression Provides a Functionally Relevant Angiogenic Switch in Hibernating Pig Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 10;49(14):1575–84.
55. Janssens S, Pokreisz P, Schoonjans L, Pellens M, Vermeersch P, Tjwa M, et al. Cardiomyocyte-Specific Overexpression of Nitric Oxide Synthase 3 Improves Left Ventricular Performance and Reduces Compensatory Hypertrophy After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2004 May 14;94(9):1256–62.
56. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Jul 22;105(29):10256–61.
57. Andreotti F, Coluzzi G, Lavorgna A, Marzo F, Stasio ED, Carrozza C, et al. Relation between nitric oxide metabolites and haemoglobin concentrations in patients with ischaemic heart disease. *Heart*. 2007 Feb;93(2):255–7.
58. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):547–53.
59. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1230–6.
60. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and Coronary Heart Disease. Recommendations for Screening, Referral, and Treatment. A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* [Internet]. 2008 Sep 29 [cited 2014 Feb 23]; Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2008/09/29/CIRCULATIONAHA.108.190769.1>
61. Steptoe A, Wikman A, Molloy GJ, Kaski J-C. Anaemia and the development of depressive symptoms following acute coronary syndrome: longitudinal clinical observational study. *BMJ Open*. 2012 Jan 1;2(1):e000551.
62. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 Jun;33(3):203–16.

63. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2013 Feb;165(2):143–153.e5.
64. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Anaemia and Prognosis in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2012 Feb 1;40(1):43–55.
65. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2005 Apr 26;111(16):2042–9.
66. Sattur S, Harjai KJ, Narula A, Devarakonda S, Orshaw P, Yaeger K. The Influence of Anemia After Percutaneous Coronary Intervention on Clinical Outcomes. *Clin Cardiol*. 2009;32(7):373–9.
67. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, Kosiborod M, Jones P, Thompson R, et al. Relation of Anemia at Discharge to Survival After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):496–9.
68. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Jun 1;28(11):1289–96.
69. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Masoudi FA, Chan PS, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011 Aug;162(2):300–309.e3.
70. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, Haehling S von, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J*. 2009 Jun 1;30(11):1331–9.
71. Salisbury AC, Kosiborod M, Amin AP, Reid KJ, Alexander KP, Spertus JA, et al. Recovery from Hospital-Acquired Anemia after Acute Myocardial Infarction and Effect on Outcomes. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 1;108(7):949–54.
72. Nabais S, Gaspar A, Costa J, Azevedo P, Rocha S, Torres M, et al. Prognostic impact of hemoglobin drop during hospital stay in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2009 Apr;28(4):383–95.
73. Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, et al. The Implications of Blood Transfusions for Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Results From the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1490–5.
74. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Prognostic Impact of Blood Transfusion After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Analysis From the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jul;2(7):624–32.

75. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. RElationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004 Oct 6;292(13):1555–62.
76. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NMA, et al. Transfusion practice and outcomes in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008 Jun;155(6):1047–53.
77. Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2013 Apr;164(2):151–7.
78. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JRM, Holena DN, Genisca A, Ip I, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect*. 2009 Feb;10(1):9–19.
79. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48.
80. Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: Two randomized controlled trials. *JAMA*. 2009 Oct 7;302(13):1444–50.
81. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2827–35.
82. Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of Erythropoietin on Intensive Care Unit Patients. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40(5):2–2.
83. Napolitano LM, Fabian TC, Kelly KM, Bailey JA, Block EF, Langholff W, et al. Improved survival of critically ill trauma patients treated with recombinant human erythropoietin. *J Trauma*. 2008 Aug;65(2):285–297; discussion 297–299.
84. Gao D, Ning N, Niu X, Dang Y, Dong X, Wei J, et al. Erythropoietin treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012 Nov;164(5):715–727.e1.
85. Li J, Xu H, Gao Q, Wen Y. Effect of erythropoiesis-stimulating agents in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):469–77.
86. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: A meta-analysis. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2304–12.
87. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007 Jun;23(8):663–71.

88. Tarantini G, Brener SJ, Barioli A, Gratta A, Parodi G, Rossini R, et al. Impact of baseline hemorrhagic risk on the benefit of bivalirudin versus unfractionated heparin in patients treated with coronary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):401–412.e6.
89. Dale JC, Pruett SK. Phlebotomy--a minimalist approach. *Mayo Clin Proc*. 1993 Mar;68(3):249–55.
90. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of Blood Loss From Laboratory Testing in Hospitalized Adult Patients Using Small-Volume (Pediatric) Tubes [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine Online*. 2009 [cited 2014 Feb 19]. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.1043/1543-2165-132.12.1916>
91. Xu M, Robbe VA, Jack RM, Rutledge JC. Under-filled blood collection tubes containing K2EDTA as anticoagulant are acceptable for automated complete blood counts, white blood cell differential, and reticulocyte count. *Int J Lab Hematol*. 2010 Oct;32(5):491–7.
92. Ver Elst K, Vermeiren S, Schouwers S, Callebaut V, Thomson W, Weekx S. Validation of the minimal citrate tube fill volume for routine coagulation tests on ACL TOP 500 CTS®. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec;35(6):614–9.
93. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2013 May 28;3(1):14.
94. Mahdy S, Khan EI, Attia M, O'Brien BP, Seigne P. Evaluation of a blood conservation strategy in the intensive care unit: a prospective, randomised study. *Middle East J Anesthesiol*. 2009 Jun;20(2):219–23.
95. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, Chan YH, Phua J, Lim TK, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care*. 2010 Jan 27;14(1):R7.
96. Mimos O, Frasca D, Médard A, Soubiron L, Debaene B, Dahyot-Fizelier C. Reliability of the HemoCue® hemoglobinometer in critically ill patients: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Oct;77(10):979–85.
97. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimos O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients*: *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2277–82.
98. Prat G, Lefèvre M, Nowak E, Tonnelier J-M, Renault A, L'Her E, et al. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1047–53.
99. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol*. 2005 Mar;12(2):123–8.
100. Jönsson A-C, Lindgren I, Norrving B, Lindgren A. Weight Loss After Stroke A Population-Based Study From the Lund Stroke Register. *Stroke*. 2008 Mar 1;39(3):918–23.

101. Previsdomini M, Stocker R, Corti R, Cerutti B, Perren A. Time Course of Hemoglobin Concentrations in the Intensive Care Unit in Nonbleeding Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):579–82.
102. Patterson SM, Matthews KA, Allen MT, Owens JF. Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 1995 Jul;14(4):319–24.
103. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol*. 2011 Jan 26;3(1):1–9.

ANNEXE 1 : ANALYSE DESCRIPTIVE

(Texte intégral)

Première sous-étude (perte d'hémoglobine supérieure à 2g/dL)

Démographie générale

150 patients ont été retenus dans l'étude. 33 d'entre eux (22%) étaient des femmes. L'âge moyen à l'admission était de 61,0 ($\pm$ 13,5) années. Le cadet était âgé de 31 ans et le doyen de 94 ans. L'âge médian était de 59,5 ans, les premier et troisième quartiles respectivement de 50,0 et 71,0 ans.

Facteurs de risque et antécédents

29 patients (19,3%) présentaient un antécédent familial de maladie coronarienne ou de mort subite. 32 patients (21,3%) étaient décrits comme obèses ou en surpoids par leur compte-rendu d'hospitalisation. 67 d'entre eux (45%) étaient porteurs d'une hypertension artérielle, 65 (43,3%) d'une dyslipidémie, 32 (21,3%) diabétiques de type I ou II. 93 (62%) étaient fumeurs actifs.

29 patients étaient porteurs d'une cardiomyopathie ischémique (19,3%), 24 (16,0%) ayant déjà subi une angioplastie percutanée et 4 (2,7%) un pontage coronarien. 9 patients (6,0%) étaient atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, 6 (4%) avaient été victimes d'au moins un épisode d'AVC ischémique transitoire ou constitué.

Comorbidités

La prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique toutes causes confondues dans l'échantillon, était de 21,3% (32 patients). 4 patients (2,7%) étaient porteurs d'une insuffisance rénale chronique.

Type de syndrome coronarien aigu

82 patients (54,7%) présentaient un SCA ST- et 68 patients (45,3%) un SCA ST+. 52 patients (35,1%) ont présenté une fraction d'éjection du ventricule gauche <50% à un moment du séjour.

Données hématologiques

Le taux moyen d'hémoglobine était de $14,0 \pm 1,4$ g/dL à l'admission, de $12,8 (\pm 1,4)$ g/dL au nadir, de $13,1 (\pm 1,4)$ g/dL à la sortie de l'USIC et de $13,2 (\pm 1,5)$ g/dL à la sortie du court séjour de Cardiologie.

41 patients (27,3%) ont présenté une baisse de leur taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL. Pour 26 d'entre eux (17,3%), cette perte était supérieure à 2,3 g/dL.

Le taux maximal moyen des leucocytes était de $11\,340 (\pm 3\,661)$ /mm³ avec un minimum à 2 270 /mm³ et un maximum à 24 150 /mm³. Le premier quartile, la médiane et le troisième quartile étaient atteints respectivement pour des valeurs de 8 900 /mm³, 10 580 /mm³ et 13 060 mm³.

Autres données biologiques

Le taux maximal moyen de CRP est de $26,1 (\pm 38,4)$ mg/L, la médiane de 7,7 mg/L. Les premier et troisième quartiles sont définis respectivement par les seuils de 3,0 mg/L et 36,0 mg/L. La plus petite élévation est de 0,2 mg/L alors que la plus haute atteint 206,5 mg/L. La CRP a dépassé 5mg/L chez 65 patients (61,9% des patients pour lesquels la CRP maximale est connue).

La protidémie moyenne contemporaine du nadir du taux d'hémoglobine était de $66,8 (\pm 5,6)$ g/L avec une médiane à 66,0 g/L. Le minimum est de 55g/L et le maximum de 83g/L. Les seuils du premier et du troisième quartile étaient respectivement atteints pour les valeurs de 63,0 g/L et 70,0 g/L.

Durées de séjour

La durée moyenne de séjour à l'USIC était de $2,7 (\pm 1,5)$ jours, la durée médiane de 2,0 jours. Un quart des patients passait 3,0 jours ou plus à l'USIC. Le séjour le plus long a duré 10 jours.

La durée moyenne de séjour total en court séjour de Cardiologie à l'Institut Louis Matthieu est de $6,1 (\pm 3,9)$ jours, la durée médiane de 5,0 jours. Les valeurs seuils des premier et

troisième quartiles sont respectivement 4,0 jours et 7,0 jours. La plus courte hospitalisation a duré 1 jour, la plus longue 25 jours.

Traitements pharmacologiques administrés

Les 150 patients (100%) ont tous été traités par aspirine au cours de leur séjour. 146 d'entre eux (97,3%) ont reçu un deuxième anti-agrégant plaquettaire, 142 (94,7%) ont reçu un traitement par IEC/ARA II, 137 (91,3%) ont bénéficié d'un bêta-bloquant et 135 (90,0%) d'une statine. Par ailleurs 33 (22,0%) ont reçu un traitement diurétique, 22 (14,7%) un inhibiteur calcique. 10 (6,7%) patients ont été traités par anti-vitamine K, et 4 (2,7%) par l'ivabradine.

Lors de la prise en charge en service d'hémodynamique interventionnelle, 36 (24,0%) ont reçu un anti-GPIIb/IIIa et 14 (9,3%) de la bivalirudine.

En outre 12 patients (8,0%) ont reçu un dérivé nitré par voie intraveineuse, 6 (4,1%) ont reçu de l'amiodarone, 4 (2,7%) des injections d'atropine et 2 (1,3%) ont dû être mis sous isoprénaline.

Procédures d'hémodynamique interventionnelle

141 (94,0%) ont fait l'objet d'une coronarographie. 121 (80,7%) ont bénéficié d'une angioplastie percutanée. 114 (76,0%) ont bénéficié de la pose d'au moins un stent, 23 (15,3%) ayant reçu un stent actif et 94 (62,7%) ayant reçu au moins un stent nu.

Complications

12 patients (8,0%) ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque durant l'hospitalisation, 19 (12,7%) un trouble du rythme cardiaque notable, 2 (1,3%) un arrêt cardio-respiratoire. Chez 18 patients (12,1%), une insuffisance rénale aiguë est survenue.

Aucun décès n'est à déplorer en période per-hospitalière parmi les patients inclus.

Prélèvements sanguins

Le nombre moyen de tubes prélevés pour la durée totale de l'hospitalisation est de 22,2 ($\pm$ 10,6), le nombre médian de tubes prélevés de 19. Le nombre minimal prélevé s'élevait à 6 tubes, le nombre maximal à 63. Les premier et troisième quartiles étaient respectivement représentés par les nombres de 15 et 28 tubes. Le volume moyen de sang prélevé à visée

diagnostique était de 89,6 ($\pm$ 46,1) mL, le volume médian de 75,0 mL. Le premier quartile était atteint pour 58,5 mL, le troisième à 110,5 mL. Le volume minimal prélevé se chiffrait à 22 mL, le volume maximal à 265,5 mL. Rapporté quotidiennement, le volume moyen de sang prélevé était de 17,3 ($\pm$ 9,3) mL pour un volume médian de 14,4 mL, un premier quartile de 12,0 mL et un troisième quartile à 19,0 mL. Il variait de 5,5 à 68,5 mL. Les tubes les plus utilisés ont été, par ordre décroissant: les tubes héparinés [moyenne: 12,9 ($\pm$ 5,6) tubes pour 51,4 ($\pm$ 22,6) mL par séjour], les tubes mauves à EDTA [moyenne: 4,2 ($\pm$ 2,3) tubes pour 12,7 ($\pm$ 6,8) mL par séjour], les tubes citratés [moyenne: 3,5 ($\pm$ 2,7) tubes pour 15,6 ($\pm$ 12,1) mL]. Le nombre de tubes héparinés prélevés variait de 3 à 34 (soit 12 à 136 mL), celui des tubes mauves à EDTA de 2 à 19 (soit 6 à 57 mL), celui des tubes citratés de 0 à 17 (soit 0 à 76,5 mL). L'usage des autres tubes était beaucoup plus marginal, le troisième quartile de leur nombre total prélevé étant nul, sauf pour les tubes roses à EDTA (1 tube, médiane nulle). Chez un même patient ont pu être prélevés jusqu'à 6 tubes roses à EDTA (36,0 mL), 4 tubes fluorurés (16,0 mL), 4 tubes secs (24,0 mL), 6 tubes thrombinés (30,0 mL), 3 milieux d'hémocultures aérobies (30,0 mL) et anaérobies (30,0 mL), 4 gazométries artérielles (12,0 mL).

Durant les 48 premières heures d'hospitalisation, 13,9 ($\pm$ 4,2) tubes ont été prélevés en moyenne pour une médiane de 13,0 tubes, un premier quartile de 11,0 tubes et un troisième quartile de 16,0 tubes. 6 à 28 tubes ont été prélevés par patient. Le volume moyen de sang prélevé à 48 heures était de 55,6 ($\pm$ 19,1) mL, le volume médian de 53,3 mL, avec un premier et un troisième quartile respectivement à 43,65 et 62,5 mL. Ce volume variait de 22,0 à 126,5 mL selon les patients. Le volume moyen prélevé par jour durant les premières 48 heures se chiffrait à 27,8 ($\pm$ 9,5) mL avec une médiane à 26,6 mL, un premier quartile à 21,8 mL et un troisième quartile à 31,3 mL. Il variait de 11,0 à 63,3 mL selon les patients. Les tubes les plus prélevés étaient par ordre décroissant: les tubes héparinés [moyenne: 7,8 ($\pm$ 2,1) tubes pour 31,0 ($\pm$ 8,9) mL], les tubes mauves EDTA [moyenne: 2,8 ($\pm$ 1,1) tubes pour 8,5 ($\pm$ 3,2) mL] et les tubes citratés [moyenne: 2,4 ($\pm$ 1,3) tubes pour 10,9 ($\pm$ 6,0) mL]. Le nombre de tubes héparinés prélevés variait de 2 à 16 (8 à 64 mL), celui de tubes mauves à EDTA de 1 à 7 (soit 3 à 21 mL), celui des tubes citratés de 0 à 6 (soit 0 à 27 mL). Durant ces deux premiers jours, il a pu être prélevé chez un même patient jusqu'à 4 tubes roses à EDTA (24,0 mL), 4 tubes fluorurés (16,0 mL), 1 tube sec (6,0 mL), 6 tubes thrombinés (30,0 mL), 3 milieux d'hémocultures aérobies (30,0 mL) et anaérobies (30,0 mL), 2 gazométries artérielles (6,0 mL).

19 patients (12,7%) ont fait l'objet de plus d'un bilan lipidique et 6 (4,0%) ont bénéficié de plus d'un dosage de l'hémoglobine glyquée. Aucun n'a vu de bilan thyroïdien réalisé plus d'une fois.

Deuxième sous-étude: la survenue d'une anémie

130 patients ont été inclus dans l'étude.

Démographie

L'âge moyen à l'admission était de 60,0 ($\pm$ 13,3) années, l'âge médian de 58 ans, le premier et troisième quartiles respectivement de 49 et 69 ans. Le cadet était âgé de 31 ans, le doyen de 91 ans. On dénombrait 29 femmes (22,3% de l'effectif).

Antécédents et facteurs de risque

24 patients (18,5%) présentaient des antécédents familiaux de maladie coronarienne ou de mort subite. 27 (20,8%) étaient qualifiés d'obèses ou en surpoids par le compte-rendu d'hospitalisation. 52 (40,0%) d'entre eux étaient porteurs d'hypertension artérielle, 54 (41,5%) d'une dyslipidémie, 27 (20,8%) d'un diabète sucré de type I ou II. 85 (65,4%) se déclaraient fumeurs actifs.

24 patients (18,5%) étaient déjà porteurs d'une cardiomyopathie ischémique, parmi lesquels 22 (16,9%) avaient déjà fait l'objet d'une angioplastie percutanée et 4 (3,1%) d'un pontage coronarien. 6 patients (4,6%) étaient atteints d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; 6 (4,6%) avaient présenté au moins un épisode d'AVC ischémique transitoire ou constitué.

26 patients (20,0%) étaient porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique toutes causes confondues à l'admission. Une insuffisance rénale chronique était connue chez 3 d'entre eux (2,3%).

Type de syndrome coronarien aigu

59 patients (45,4%) étaient admis pour un SCA ST+. Pour 129 patients, la fraction d'éjection du ventricule gauche était connue : 48 d'entre eux (37,2%) présentaient une altération de la contractilité du myocarde.

Données hématologiques

Le taux moyen d'hémoglobine à l'admission était de 14,3 ($\pm$ 1,1) g/dL, le taux médian de 14,4 g/dL. Les premier et troisième quartiles étaient atteints respectivement pour les valeurs de 13,5 g/dL et 15,1 g/dL. Le taux minimal était de 12,0 g/dL, le taux maximal de 16,8 g/dL.

Au nadir, le taux moyen était de 13,0 ($\pm$ 1,3) g/dL avec une médiane à 13,1 g/dL, un premier quartile à 12,1 g/dL et un troisième quartile à 13,9 g/dL. La concentration la plus basse était de 9,0 g/dL, la plus haute de 15,8 g/dL.

A la sortie de l'USIC, le taux moyen d'hémoglobine était de 13,3 ($\pm$ 1,3) g/dL, le taux médian 13,4 g/dL, le premier quartile à 12,2 g/dL et le troisième quartile à 14,5 g/dL. Les concentrations variaient entre 9,9 et 16,0 g/dL.

A la sortie du court séjour de Cardiologie de l'Institut Louis Matthieu, le taux moyen d'hémoglobine était de 13,4 ($\pm$ 1,4) g/dL avec une médiane à 13,5 g/dL, le premier quartile à 12,6 g/dL et le troisième quartile à 14,5 g/dL. Le taux minimal était de 9,0 g/dL et le taux maximal de 17,0 g/dL.

La variation brute entre le taux d'hémoglobine à l'admission et le nadir était en moyenne de 1,4 ($\pm$ 1,1) g/dL, avec une variation médiane de 1,2 g/dL, un premier et un troisième quartile de la variation respectivement de 0,5 g/dL et 2,2 g/dL. Cette différence a été au minimum nulle, au maximum de 4,2 g/dL.

Une anémie est survenue chez 52 patients (40,0%) et persistait à la sortie de Cardiologie chez 38 d'entre eux (29,2%). 10 patients (7,7%) sont passés sous la barre des 11 g/dL d'[Hb]. L'anémie est apparue entre 1 et 14 jours d'hospitalisation, en moyenne 2,1 ($\pm$ 2,3) jours après l'admission, avec un délai médian et un premier quartile de 1,0 jours, ainsi qu'un troisième quartile de 2,0 jours. Les patients porteurs d'anémie ont atteint le nadir du taux d'hémoglobine entre 1 et 14 jours après l'admission, en moyenne au bout de 3,3 ($\pm$ 3,2) jours, avec un délai médian de 2,0 jours, un premier et un troisième quartile respectivement de 1,0 et 3,5 jours.

Le taux maximal moyen de leucocytes était de 11 614 ($\pm$ 3 643) /mm³, le taux médian de 11 070/mm³, avec un premier quartile à 9 000 /mm³ et un troisième quartile à 13 270 /mm³. Ce taux maximal variait de 5 600 /mm³ à 24 150 /mm³ selon les patients.

Autres données biologiques

Le taux maximal de CRP oscillait entre 0,2 et 206,5. Il s'élevait en moyenne à 27,1 ($\pm$ 39,6) mg/L avec un taux maximal médian à 8,1 mg/L, un premier et un troisième quartiles

respectivement de 3,1 mg/L et 38,0 mg/L. 60 de ces patients (63,2%) ont vu leur taux de CRP dépasser la valeur de 5 mg/L.

Au nadir de [Hb], la protidémie moyenne était de 67,4 ($\pm$ 5,5) g/L avec une valeur médiane à 67,0 g/L, un premier et un troisième quartiles respectifs de 64,0 g/L et 71,0 g/L, pour une étendue comprise entre 55,0 g/L et 83,0 g/L.

Durées de séjour

Les patients passaient en moyenne 2,8 ($\pm$ 1,5) jours en USIC, le séjour médian et le troisième quartile étant de 3,0 jours, le premier quartile de 2,0 jours. La durée de séjour maximale enregistrée en USIC était de 10 jours. La durée totale de séjour était en moyenne de 6,1 ($\pm$ 3,8) jours avec un séjour médian de 5 jours, un premier quartile de 4 jours et un troisième quartile de 7 jours. Les hospitalisations à l'Institut Louis Matthieu ont duré de 1 à 25 jours.

Délai de survenue d'une éventuelle anémie et du nadir

Lorsque l'anémie doit survenir, son délai moyen d'apparition est de 2,1 ($\pm$ 2,3) jours après admission en USIC. Les délais minimal, médian et primo-quartilaire sont tous trois de 1,0 jours. Le troisième quartile est de 3,0 jours et le délai maximal de 14,0 jours.

Chez les patients développant une anémie, le nadir du taux d'hémoglobine est atteint en moyenne à 3,3 ($\pm$ 3,2) jours (médiane 2,0 jours). Le premier quartile et le délai minimal sont tous deux représentés par la valeur de 1,0 jour, le troisième quartile est atteint à 3,5 jours. Le délai maximal d'atteinte du nadir est également de 14,0 jours.

Traitements pharmacologiques administrés

Les 130 patients ont tous reçu de l'aspirine (100%). 126 (96,9%) ont bénéficié d'un deuxième anti-agrégant plaquettaire. 124 (95,4%) ont reçu un traitement par IEC ou ARA II. 117 (90,0%) ont été traités par un bêta-bloquant et 116 (89,2%) par une statine.

29 patients (22,3%) ont été traités par un diurétique, 19 (14,6%) par un inhibiteur calcique ; 10 (7,7%) ont reçu un anti-vitamine K et 3 (2,3%) ont été mis sous ivabradine.

En période périprocédurale, 30 patients (23,1%) ont reçu un anti-GPIIb/IIIa et 14 (10,8%) ont reçu de la bivalirudine.

L'administration d'un dérivé nitré intra-veineux a été nécessaire chez 11 patients (8,5%). 6 d'entre eux (4,7%) ont dû recevoir de l'amiodarone. 3 patients (2,3%) ont été traités par atropine et 1 (0,8%) par isoprénaline.

Procédures hémodynamiques

124 patients (95,4%) ont fait l'objet d'une coronarographie durant leur hospitalisation. 107 (82,3%) ont bénéficié d'une angioplastie et 100 (76,9%) de la pose d'au moins un stent. 18 (13,8%) ont reçu un stent actif et 85 (65,4%) au moins un stent nu.

Complications

9 patients (6,9%) ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque durant leur hospitalisation, 17 (13,1%) ont présenté un trouble du rythme cardiaque aigu notable et 2 (1,5%) ont été victimes d'un arrêt cardio-respiratoire.

Une insuffisance rénale aiguë est survenue chez 14 patients (10,8%).

Aucun décès n'est à déplorer parmi les patients inclus.

Prélèvements sanguins

Le nombre moyen de tubes prélevé durant le séjour était de 22,2 ($\pm$ 10,7), avec un nombre médian de 19 tubes, un premier quartile à 15 tubes et un troisième quartile à 28 tubes. 6 à 63 tubes ont été prélevés selon les patients. Le volume total moyen des prélèvements sanguins était de 89,8 mL, le volume médian de 75,0 mL, avec un premier quartile à 58,5 mL et un troisième quartile à 112,0 mL. Ce volume total de prélèvements sanguins représentait de 22,0 mL à 265,5 mL selon les patients. 17,5 ($\pm$ 9,8) mL de prélèvements étaient effectués en moyenne par jour et par patient, avec un écart maximal compris entre 5,5 mL et 68,5 mL. Le volume médian prélevé par jour était de 14,4 mL avec un premier quartile à 11,8 mL et un troisième quartile 19,7 mL. Les tubes les plus utilisés étaient par ordre décroissant: les tubes héparinés [en moyenne 13,0 ($\pm$ 5,6) tubes pour 51,9 ($\pm$ 22,5) mL] avec un écart de 3 à 34 tubes (soit 12,0 à 136,0 mL), les tubes mauves à EDTA [en moyenne 4,1 ($\pm$ 1,9) tubes pour 12,3 $\pm$ 5,7) mL] avec un écart de 2 à 10 (soit 6 à 30 mL), et les tubes citratés [en moyenne 3,5 ($\pm$ 2,8) tubes pour 15,9 ($\pm$ 12,6) mL] avec un écart de 0 à 17 tubes (soit 0 à 76,5 mL). L'utilisation des autres tubes était plus marginale. Leur troisième quartile était de 0 tubes à l'exception des tubes roses à EDTA (1 tube, médiane à 0 tubes). Il a été prélevé par patient un maximum de 5 tubes roses à EDTA (30,0 mL), 4 tubes fluorurés (16,0 mL), 4 tubes secs (24,0 mL), 6 tubes thrombinés (30,0 mL), 3 milieux d'hémocultures aérobies (30,0 mL) et anaérobies (30,0 mL), 4 gazométries artérielles (12,0 mL).

Concernant les prélèvements sanguins effectués durant les premières 48 heures, le nombre moyen de tubes prélevés y était de 13,7 ($\pm 4,2$), avec un nombre médian de 13, un premier et un troisième quartile respectivement de 11 et 16 tubes. 6 à 28 tubes ont été prélevés selon le patient. Le volume cumulé moyen des prélèvements à 48 heures était de 55,0 ($\pm 19,3$) mL avec un volume médian à 52,5 mL, un premier quartile à 42,0 mL et un troisième quartile à 62,0 mL. Entre 22,0 mL et 126,5 mL ont été prélevés selon le patient. Le volume quotidien moyen prélevé les deux premiers jours s'élève à 27,5 ($\pm 9,8$) mL, le volume médian à 26,3 mL avec un premier et un troisième quartile respectivement de 21,0 mL et 31,0 mL. Ce volume quotidien variait de 11,0 à 63,3 mL selon le patient.

Les tubes les plus utilisés durant ces deux premiers jours étaient par ordre décroissant: les tubes héparinés [en moyenne 7,8 ($\pm 2,2$) tubes soit 31,0 ($\pm 8,6$) mL] avec un écart de 2 à 16 tubes (soit 8 à 64 mL), les tubes mauves à EDTA [en moyenne 2,8 ($\pm 1,0$) tubes soit 8,3 ($\pm 3,1$) mL] avec un écart de 1 à 6 tubes (soit 3,0 à 18,0 mL), et les tubes citratés [en moyenne 2,4 ($\pm 1,3$) tubes soit 10,8 ($\pm 6,1$) mL] avec un écart de 0 à 6 tubes (soit 0 à 27,0 mL). Pour un même patient, il a pu être prélevé jusqu'à 4 tubes roses à EDTA (24,0 mL), 4 tubes fluorurés (16,0 mL), 6 tubes thrombinés (30,0 mL), 3 milieux d'hémocultures aérobies (30,0 mL) et anaérobies (30,0 mL), une gazométrie artérielle (3,0 mL). Aucun tube sec n'a été prélevé avant le troisième jour d'hospitalisation.

18 patients (13,8%) ont subi plus d'un prélèvement lipidique et 4 (3,1%) ont fait l'objet de plus d'un dosage de l'hémoglobine glyquée. Aucun n'a subi plus d'un contrôle des hormones thyroïdiennes.

ANNEXE 2: PROJET D'ARTICLE

Abstract

BACKGROUND – Hospital-acquired anaemia worsens prognosis among patients with acute coronary syndromes and may be caused by excessive diagnostic blood loss.

OBJECTIVE - We investigated the association between phlebotomy volumes and hospital-acquired anaemia and hemoglobin concentration drop among patients hospitalized for acute coronary syndrome in the cardiovascular intensive care unit at the Lorraine Institute for Heart and Vessels in Vandoeuvre-lès-Nancy.

PATIENTS AND METHODS – In a first sub-study among 150 patients, we compared characteristics and diagnostic blood volumes drawn between patients who would acquire hemoglobin concentration ([Hb]) drops equal or superior to 2 g/dL and patients who would acquire smaller drops. In a second sub-study, we included 130 patients not anaemic at baseline and compared the same variables between patients who would acquire anaemia according to the World Health Organization criteria and patients who wouldn't.

RESULTS – 41 patients from the first sub-study (27,3%) acquired an hemoglobin concentration drop equal or superior to 2 g/dL. Hospital-acquired anaemia (HAA) occurred in 52 patients from the second sub-study (40,0%). Higher phlebotomy volumes were observed in patients with deeper [Hb] drops (115 vs 79,7 mL; $p<0,0001$) or HAA (105,7 vs 79,2 mL ; $p=0,001$). During the first two days, daily diagnostic blood loss was higher among patients with deeper [Hb] drops (31,7 vs 26,3 mL ; $p=0,017$) and HAA patients (29,9 vs 25,9 mL ; $p=0,02$). Daily diagnostic blood loss above 31 mL during the first two days remained associated with occurrence of HAA after adjustment [OR 5,5 (IC95% 1,4-21,5) ; $p=0.01$].

CONCLUSION – Increased phlebotomy volumes are associated with hospital acquired anaemia and greater hemoglobin concentration drops among our ACS patients. Higher daily and overall blood volumes drawn during the first two days following an ACS remain independently associated with hospital-acquired anemia after adjustment. Simple steps could reduce diagnostic blood loss by avoiding excessive phlebotomies.

Introduction

In the context of acute coronary syndrome (ACS), anaemia is associated with increased early and late mortality and worse cardiovascular outcomes (1,2). Some studies provided evidences that even an important hemoglobin concentration drop without hospital acquired anaemia (HAA) is associated with diminished survival and increased rates of adverse events (3–5). Diagnostic blood loss has been identified as an avoidable cause of HAA among patients with ACS through the past years (6). In this study, we tried to establish an association between HAA and phlebotomy practices among ACS patients hospitalized at the cardiovascular intensive care unit (ICU) of the Lorraine Institute for Heart and Vessels in Vandoeuvre-lès-Nancy.

Patients and methods

We screened patients addressed to the cardiovascular ICU for ST elevation myocardial infarction (STEMI) or Non ST elevation ACS (NSTEMI) from March, 4th 2012 to June, 4th 2012.

We excluded patients with less than two hemoglobin measurements, patients undergoing dialysis for chronic kidney disease, patients receiving coronary artery bypass graft (CABG) during index hospitalization, patients who had not been directly admitted from an emergency (mobile or not) unit, patients acquiring macroscopic hemorrhage while hospitalized, and patients with known hemoglobinopathy (thalassemia, sickle-cell disease) or myelodysplasia.

Remaining patients were included in two sub-studies. In the first one, we studied the association between phlebotomy volumes and an hemoglobin concentration drop equal or superior to 2 g/dL. In the second sub-study, we looked for an association between phlebotomy volumes and occurrence of HAA according to the World Health Organization's (WHO) criteria, which implied excluding patients with anaemia on admission. In each sub-study, we compared demographics, comorbidities, ACS types, ejection fraction (EF), laboratory values, lengths of stay, drug treatments, percutaneous coronary intervention (PCI) procedures, and major adverse events between groups. We estimated phlebotomy volumes for each type of tubes assuming each tube was full-filled. Unitary blood volumes were defined as follows: 4 mL in heparin tubes, 4,5 mL in citrate tubes, 3 mL in purple EDTA tubes, 6 mL in pink EDTA tubes, 4 mL in fluoride tubes, 7 mL in dry tubes, 5 mL in thrombin tubes, 10 mL in both aerobia and anaerobia hemocultures, 3 mL assessed in arterial gasses tubes. We also investigated phlebotomy practices during the first 48 hours.

Statistical analysis

Each continuous variable was defined by its mean and median values, interquartile and maximal ranges. Each discontinuous variable was defined by its occurrence probability expressed as a percentage.

Continuous variables were compared between groups using the t-test (Student). Discontinuous variables were compared between groups using a chi-square test.

After univariate analysis, variables were included in multivariate analysis after being selected by a bivariate Stepwise method ($0.05 < p < 0.2$).

All analyses were performed at the Epidemiology and Clinical Trials Service in the University Hospital in Nancy using SAS 9.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

197 ACS patients were screened. 47 patients were excluded: 12 were not directly addressed from an emergency hospital or mobile unit ; 16 patients underwent less than two hemoglobin measurements (9 were treated at the center until discharge, 4 died before a second assessment, 2 were sent to other ICUs and 1 patient underwent repatriation in another EU country); 10 underwent CABG ; 5 acquired macroscopic bleeding ; 2 underwent dialysis for chronic kidney disease ; 1 was thalassemic and 1 had myelodysplasia at baseline.

150 patients were included in the first sub-study. In the second sub-study, 20 other patients were excluded for displaying baseline anaemia: 130 patients were included.

Descriptive analysis - A mean $89,6 (\pm 46,1)$ mL total diagnostic blood loss (DBL) was found in patients included in the first sub-study (median 75,0 mL ; IQR 58,5-110,5 mL). Total phlebotomy volumes ranged from 22,0 to 265,5 mL. A mean $17,3 (\pm 9,3)$ mL daily DBL was observed (median 14,4 mL ; IQR 12,0-19,0). A mean $55,6 (\pm 16,1)$ mL were drawn for tests during the first 48 hours (median 53,3 ; IQR 43,5-62,5). Mean daily DBL during the first two days was $27,8 (\pm 9,5)$ mL (median 26,6 mL ; IQR 21,8-31,3 mL). Daily DBL during the first 48 hours ranged from 11,0 to 63,3 mL. Most frequently used tubes types were heparine tubes [mean $12,9 (\pm 5,6)$], purple EDTA tubes [mean $4,2 (\pm 2,3)$] and citrate tubes [mean $3,5 (\pm 2,7)$], each type drawing a respective mean total volume of $51,4 (\pm 22,6)$ mL, $12,7 (\pm 6,8)$ mL and $15,6 (\pm 12,1)$ mL. During the first 48 hours, most frequently used tubes were heparine tubes [mean $7,8 (\pm 2,1)$; mean volume $31,0 (\pm 8,9)$ mL], purple EDTA tubes [mean $2,8 (\pm 1,1)$; mean volume $8,5 (\pm 3,2)$ mL] and citrate tubes [mean $2,4 (\pm 1,3)$; mean volume $10,9 (\pm$

6,0) mL]. Mean length of stay at the cardiovascular ICU was 2,7 ($\pm$ 1,5) days (median 2,0 days ; IQR 2,0-3,0 days). Maximal length of stay at the ICU was 10,0 days. Mean total hospitalization duration was 6,1 ($\pm$ 3,9) days (median 5,0 days ; IQR 4-7,0 days). Total hospitalization durations ranged from 1,0 to 25,0 days. The second sub-study displayed similar results.

19 patients (12,7%) underwent more than one lipid status measurment and 6 patients (4,0%) underwent more than one hemoglobin a1c determination. No patient underwent more than one TSH determination.

In the first sub-study, 41 patients (27,3%) acquired an hemoglobin concentration ([Hb]) drop equal or superior to 2 g/dL. 52 patients from the second sub-study (40,0%) acquired anaemia during hospitalization. 10 patients (7,7%) acquired moderate to severe anemia ([Hb] < 11,0 g/dL). In average, anaemia occurred 2,1 ($\pm$ 2,3) days after admission (mean 1,0 day ; IQR 1,0-2,0 days). Interval between admission and occurrence of anaemia lasted from 1,0 to 14,0 days. 38 patients (29,2%) were still anaemic at discharge.

Mean baseline age was 61,0 ($\pm$ 13,5) years in the first sub-study (median 59,5 years ; IQR 50-71 years). Age ranged from 31 to 94 years. 33 patients were women (22,0%). We may notice that all patients received aspirin.

Univariate analysis – A higher mean total DBL was found among patients acquiring deeper [Hb] drops (115 vs 79,7 mL; $p < 0,0001$) or HAA (105,7 vs 79,2 mL ; $p = 0,001$). DBL during the first two days was higher in patients with deeper [Hb] drops (63,5 vs 52,6 mL ; $p = 0,017$) and HAA patients (59,9 vs 51,7 mL ; $p = 0,02$). Daily DBL during the first 48 hours were significantly higher among groups with a deeper [Hb] drop (31,7 vs 26,3 mL ; $p = 0,017$) or HAA (29,9 vs 25,9 mL ; $p = 0,02$). Daily DBL for the whole hospitalization duration did not differ between groups whether in the first (17,8 vs 17,1 mL ; $p = 0,691$) or the second sub-study (18,9 vs 16,6 mL; $p = 0,18$).

A higher amount of heparin tubes (15,9 vs 11,8 tubes ; $p < 0,0001$), citrate tubes (4,6 vs 3,1 tubes ; $p = 0,002$), purple (5,1 vs 3,9 tubes ; $p = 0,0025$) and pink EDTA tubes (1,0 vs 0,6 ; $p = 0,03$), and hemocultures (for each type 0,3 vs 0,1 ; $p = 0,02$) were used in patients with deeper [Hb] drops than in patient with an [Hb] drop inferior to 2g/dL. Patients acquiring anaemia underwent more phlebotomies involving heparin tubes (14,6 vs 11,9 tubes ; $p = 0,006$), purple EDTA tubes (4,7 vs 3,7 tubes ; $p = 0,002$) and hemocultures (for each type 0,3 vs 0,0 tubes ; $p = 0,003$) than patients who wouldn't. Patients with deeper [Hb] drops or HAA were not more likely to have undergone more than one lipid status or hemoglobin a1c measurment.

During the first two days, an increased number of heparin (8,5 vs 7,5 tubes ; $p=0,01$) and citrate tubes (3,0 vs 2,3 tubes ; $p=0,003$) were drawn in patients acquiring [Hb] drops equal or superior to 2 g/dL. An increased number of heparin tubes (8,2 vs 7,4 tubes; $p=0,048$) was drawn in patients who would present HAA.

In the first sub-study, patients with deeper [Hb] drops were more likely have suffered prior ischemic stroke (9,8 vs 1,8% ; $p=0,03$). They were more often diagnosed with STEMI at the index hospitalization (68,3 vs 36,7% ; $p=0,0005$). They had higher baseline [Hb] (14,6 vs 13,8 g/dL ; $p=0,002$), maximal white blood cells (12 921 vs 10 739 /mm³ ; $p=0,001$) and CRP concentrations (37,5 vs 20,7 mg/L ; $p=0,04$) than other patients. Their EF was more often inferior to 50% at baseline (53,7 vs 28,0% ; $p=0,003$). They were more likely to receive amiodaron (10,0 vs 1,9% ; $p=0,02$). They underwent longer ICU (3,3 vs 2,5 days ; $p=0,002$) and global hospitalization duration (7,8 vs 5,5 days; $p=0,001$) and were more likely to acquire acute kidney disease (22,0 vs 8,3% ; $p=0,02$).

In the second sub-study, patients with HAA had lower baseline [Hb] (13,8 vs 14,7 g/dL ; $p<0,0001$) and underwent deeper [Hb] drops (2,1 vs 0,9 g/dL ; $p<0,0001$) than patients who would'nt acquire anaemia. They had higher maximal CRP concentrations (38,0 vs 20,1 g/dL ; $p=0,03$) and lower protidemia at [Hb] nadir (65,7 vs 68,6 g/L ; $p=0,003$). They were more likely to undergo stenting (86,5 vs 70,5% ; $p=0,03$) but there were no differences between groups concerning the use of naked ($p=0,45$) or activated stents ($p=0,15$). They were more likely to acquire acute kidney failure while hospitalized (19,2 vs 5,1% ; $p=0,01$). ICU ant total lengths of stay were slightly similar in both groups.

In both studies, groups didn't significantly differ by age, gender, or most comorbidities, drug treatments, procedures and complications.

Bivariate analysis – In the first sub-study, the following variables were included into multivariate analysis: age, female gender, prior diabetes mellitus, hypertension, active smoking, baseline [Hb] and total diagnostic blood loss.

In the second sub-study, variables included in mutivariate analysis were: age, female gender, prior diabetes mellitus, hypertension, active smoking, maximal [CRP], protidemia at [Hb] nadir, total and daily diagnostic blood loss during the first two days.

Some continuous variables were turned into discontinuous variables using tresholds we explain in the discussion.

Multivariate analysis - After adjustment, occurrence of an [Hb] drop equal or superior to 2 g/dL was associated with an age superior to 65 years [OR 4,9 (IC95% 1,3-18,9) ; p=0,02], baseline [Hb] superior to 14,7 g/dL [OR 6,4 (IC95% 1,8-22,0) ; p 0,0035] and total DBL superior to 130 mL [OR 4,8 (IC95% 1,3-17,7) ; p=0,02].

Occurrence of HAA was associated with an age superior to 65 years [OR 5,1 (IC95% 1,4-19,2) ; p=0,01], higher maximal [CRP] [per 1-unit increase: OR 1,014 (IC95% 1,001-1,027) ; p=0,04], lower [Hb] nadir protidemia [per 1-unit increase: OR 0,869 (IC95% 0,765-0,986 ; p=0,03], total DBL during the first two days superior to 60 mL [OR 4,6 (IC95% 1,4-21,5) ; p=0,02] and daily DBL during the first 48 hours superior to 31 mL [OR 5,5 (IC95% 1,4-21,5) ; p=0,01].

Discussion

Our study establishes an independent association between daily and total diagnostic blood loss (DBL) during the first two days and hospital acquired anaemia (HAA) in hospitalized at the cardiovascular ICU for ACS. HAA occurred in 2,0 days or less in 75% of concerned patients and [Hb] nadir was observed in 2,0 days or less in 50% of HAA patients and in 3,5 days or less in at least 75% of HAA patients, whereas they spent a mean of 3,1 ($\pm$ 1,8) days at the cardiovascular ICU. Moreover, 75% of patients spent 3,0 days or less at this unit. So we assume most part of HAAs occurred at the cardiovascular ICU and may be due to superior overall and daily DBL during the first two days after ACS. Patients acquiring anemia underwent a significant higher number of biochemical tests (heparin tubes) and hemograms (purple EDTA tubes) than patients who wouldn't, whereas their hospitalization lasted not longer. During the first two days following ACS, an increased number of biochemical tests were also led on these patients.

In multivariate analysis, age above 65 years was associated with HAA or [Hb] drop equal or superior to 2 g/dL, whereas there was no significant difference between groups in univariate analysis in both sub-studies. Erythropoiesis in the elderly may be impaired mostly by iron and vitamins deficiencies, chronic inflammation and lowered glomerular filtration (7). Patients with an [Hb] drop equal or superior to 2 g/dL were more likely having suffered from prior ischemic stroke. A monocentric study found that stroke survivors may acquire weight loss from eating difficulties consecutive to cerebral injuries and/or depression (8). Eating disorders might result in iron and vitamins deficiencies which can impair erythropoiesis during hospitalization in ICUs (9). Higher maximal CRP concentrations were presents in patients acquiring deeper [Hb] drops or anaemia. After adjustment, a 1,4% gain in risk of anaemia per

1 mg/L [CRP] increase was observed. Inflammation is one of the major causes of anaemia in ICU patients. Proinflammatory cytokines have been known to impair erythropoiesis by inhibiting erythropoietin (EPO) synthesis, resulting in increased apoptosis among erythroid progenitors (10). Moreover, IL-6 upregulates hepcidin, which prevents iron absorption and macrophagic liberation (11). Patients acquiring the deepest [Hb] drops displayed higher baseline [Hb] and maximal white blood cells concentration. This results might be explained in part by acute stress induced hemoconcentration. Catecholaminergic stimulation induces vasoconstriction, increased diuresis and free fatty acids migration in blood contemporary to major acute physical and/or psychological stress (i.e ACS) (12,13). However, authors state that this hemoconcentration may be moderate. So [Hb] drops superior to 1,27 g/dL may not be due only to hemoconcentration resolving. Both patients with deeper [Hb] drops or HAA displayed increased rates of in-hospital acute kidney failure, which may and be associated with inflammation and hemodilution in patients with ACS (14). Cardiac EF lowering in patients with [Hb] drops equal or superior to 2 g/dL might also be associated with hemodilution (14), but we cannot affirm the existence of an acute type 1 or 3 cardiorenal syndrom in absence of other hemodilution evidences. Hemodilution is suggested in patients acquiring anaemia by significantly lower protidemia at [Hb] nadir. In order to know to which point hemodilution may have contributed to our observations, we led sensitivity analyses to compare baseline protidemia and protidemia variations from admission to [Hb] nadir between groups in both sub-studies (not shown in Results because not certified by epidemiologists). In the first sub-study, patients acquiring deeper [Hb] drops had similar baseline protidemia to patients acquiring milder or no drops (72,19 vs 71,72 g/L ; $p=0,34$) but showed an higher protidemia drop (7,44 vs 2,85 g/L ; $p<0,0001$). In the second sub-study, the group acquiring anemia had higher baseline protidemia (73,44 vs 70,04 ; $p=0,02$) and an higher protidemia drop (6,48 vs 3,09 g/L ; $p=0,002$). Hemodilution may have significantly contributed to anaemia and [Hb] drop in our study. However, « false » anaemia due to hemodilution reports of cardiac or renal failure and is also associated with worsen prognosis in ACS patients (14,15).

Some continuous variables needed being turned into discontinuous variables in order to allow multivariate analysis. Tresholds were chosen in the process. Older patients were defined as superior to 65 years, which age is cited in most studies to distinguish older patients. Higher baseline [Hb] was defined as superior to 14,7 g/dL (mean baseline [Hb] value of the group undergoing the deepest [Hb] drop in a previous study) (4). Higher total diagnostic blood losses were superior to 130 mL (near the median value of the group acquiring anaemia with $[Hb] < 11\text{g/dL}$ in a previous study) (6). During the first two days, higher diagnostic blood

losses were superior to 60 mL (near the 3th quartile in our second sub-study) and higher daily blood losses were superior to 31 mL (3th quartile in our second sub-study).

WHO-defined anaemia is present in 24% of overall ACS patients (1). It is associated with increased death rates by 50% and reinfarction rates by 25% (2). ACS patients with anaemia are twice more at risk of acute heart failure and cardiogenic shock than ACS patients without anaemia (1). Short to long term mortality remain increased whether anaemia is present at baseline(16,17), after PCI (18), during hospitalization (3,5), at discharge (19,20) or during early to late follow-up (21).

According to a multicentric American study, a 50 mL diagnostic blood volume loss is independently associated with a 15% risk to acquire WHO defined anaemia. The same study emphasizes that daily blood loss are greater during the first two days after admission compared to the whole length of stay. Patients acquiring severe anaemia ($[Hb] < 11$ g/dL) tend to lose more blood by phlebotomy during these first two days than patients with moderate, mild or no anaemia. Moreover, hospitals drawing higher mean global blood volumes have more patients presenting moderate to severe anaemia (5).

How anaemia worsens prognosis in ACS patients remains in part unknown. However, some of these mechanisms have been identified in animal studies.

Anaemia results in less oxygen being transported to the injured myocardium, which may induce or worsen hypoxia. Severe or long lasting hypoxia causes energetic imbalances in cardiomyocytes. Glycolysis is overstimulated instead of the free fatty acids metabolic path. In presence of anaemia, myocardial necrosis extension may be due to insufficient adenosyltriphosphate (ATP) production and capillary acidification by increased lactic acid production resulting from the glycolytic path's activation (22,23).

Far from just being passive gas transporters and scavengers, red blood cells (RBCs) play an active cardioprotective role. Recent studies identified an active endothelial-type nitric oxide synthase (eNOS or NOS3) activity on RBCs' inner membrane (24,25). Nitric oxide (NO) has been known and used as an ATP-induced vasodilator through cyclic guanosylmonophosphate (cGMP) production for years (26). cGMP also prevents platelet aggregation and macrophagic activation (27). Autocrine and paracrine NO production help RBCs' deformability and increase their velocity in microcirculation (28). Its positive inotropic role has been proven among sane volunteers (29). Most part of the circulating NO pool derives from NOS3 activity. For a long time, it had been assumed that eNOS activity was present only in endothelial cells. However, RBCs' NOS3 activity may be the main contributor to NO bioavailability (that is to say the pool formed by bioactive NO and its metabolites -

mostly nitrites) under normoxic conditions (30). Under hypoxic conditions, some molecules (including deoxyhemoglobin and deoxymethemoglobin) turn nitrites into bioactive NO again by « nitrite reductase » activity (26,31). RBCs play so an active role in capillary vasodilatation, distal pressures homogenization, peripheral resistances and aortic blood pressure lowering, which leads to cardiac postcharge reduction (30). The cardioprotective role of RBCs through NO production is sometimes called erythrocrine function (26).

During acute myocardial infarction, animal studies have linked NOS3 activity with better myocardial oxygen distribution through lower cellular consumption (32), anti-hypertrophic activity by reducing cardiomyocytary sensitivity to beta-adrenergic stimulation (33), and angiogenesis (34). At the cellular scale, NO inhibits apoptosis and reduces mitochondrial metabolism through S-nitrosations (35). It preserves gap junctions' connexin 23, which prevents cardiac arrhythmias (36). It reduces myocardial contractility by maintaining a calcium gradient through S-nitrosation-induced channels' inhibition (36). Sufficient NO bioavailability also might reduce oxygen species production at reperfusion (37,38). Studies have shown increased infarct sizes in mice lacking circulating NOS3 activity (39) or globin-dependent nitrite reductase activity (38). In ACS patients, a study has established an association between anaemia and diminished NO bioavailability (40).

Indirect mechanisms may also explain worse outcomes and prognosis in ACS patients. Some studies point out the fact that anaemia may result in undertreatment in ACS patients (41), some of whom would receive not even aspirin (16). Anaemia is also associated with depression, which mostly results from asthenia and could impair post-ACS cardiorespiratory rehabilitation (42). Depression has been linked to increased mortality after a STEMI (43).

Patients with one month persistent HAA are twice as risky of dying during long term follow-up (median 36 months) as patients with transient HAA (44). Anemia's treatment, however, remains difficult and controversial to the present day. In most available studies, blood transfusions don't increase survival for pretransfusional thresholds superior to 8.0 g/dL (45–47). Moreover, patients undergoing transfusion have a 50% increased risk of death or reinfarction before discharge (48). Some studies mention triple mortality rates one year after transfusion in ACS patients (49). Iron therapy may reduce the use of blood transfusion but failed to show better outcomes in ACS patients receiving CABG (50). It has not been tested in other ACS patients yet. Some researchers point out that iron therapy may induce sepsis, acquired iron overload and reactive oxygen species production (10). Erythropoietin injections may also reduce blood transfusions but don't reduce infarct size, adverse cardiac events rates or mortality (51,52). Blood substitutes haven't been tested among ACS patients. Free hemoglobin oxygen carriers may increase acute kidney injuries, STEMI and death rates (53).

Up to now, both blood substitutes types have been banned from medical use in most countries (10).

As curative management of anaemia is problematic, clinicians have tried to prevent HAA. Reducing post-PCI bleeding is the first way to avoid HAA. Guidelines include: adapting drug treatments and PCI procedures to the assessed ACS probability and bleeding risk, selecting antithrombotic and anticoagulant agents, limiting anticoagulation duration, using small-sized catheters and a radial artery access, removing sheaths and practicing arterial compression as soon as possible after PCI (54). The use of bivalirudin in PCI has been associated with reduction of minor and major bleeding by an half (55).

Another way to prevent HAA is to avoid diagnostic blood loss. ICU patients need frequent blood tests, but clinicians may not be aware of blood volumes drawn by iterative phlebotomies. Moreover, according to a 2008 study, more than 90% of the collected blood are wasted for not being needed for blood tests (56). Using small-sized (pediatric) tubes may reduce blood volumes drawn by nearly 75% but may require expensive adaptations on analyzers (56,57). Under-fillment of some kinds of tubes like citrate tubes or K2-EDTA tubes may be possible to a certain limit (58,59). The use of blood conservation devices on arterial lines reduces blood volume loss, blood transfusion practices and mortality among patients with arterial lines (60). But they significantly reduce hemoglobin concentration drop only after 14 days of use, which may limite their use among ACS patients (61). Noninvasive hemoglobin monitoring by CO-pulsed oxymeters may spare some blood volume (62). Finally, guidelines restricting blood tests practices (63) and written assessment of daily and cumulative blood drawn (64) may help reducing excessive phlebotomies and diagnostic blood loss.

Several limitations of our study should be considered. First, it was a small-sized retrospective study led on clinical and laboratory files, which exposed our research to the lack of some informations. For example, too many discharge letters didn't mention any baseline nor discharge weight. We also couldn't study the influence of heparin and fondaparinux on the main outcomes because of lacking information in most discharge letters, while anticoagulation must be systematic between ACS diagnosis and coronarography according to ESC guidelines. While using laboratory data to assess the number and types of tubes used in each patient, we may also have underestimated real phlebotomy volumes. Only tubes used for lab tests were cited in informatic data, but an higher amount of tubes may have been filled by nurses. Second, incidence of hospital-acquired anemia might have been underestimated. Patients treated at the Lorraine Institute for Heart and Vessels come from the whole South

Lorraine or even Champagne and are sometimes sent to cardiology units nearer from their home soon after percutaneous coronary interventions have been done. Among these patients, hospital-acquired anaemia could occur even after « discharge ». However, our results strongly suggest that anaemia is most likely to occur within the first two days, while most patients are still hospitalized at the cardiovascular ICU. Third, we didn't lead any survival study. Concerning our patients, impact of hospital-acquired anaemia in terms of mortality and major adverse cardiac events can't be known with certitude, but prior studies established a significant association between HAA and worsen short- to long-term outcomes. Finally, according to our unauthenticated sensitivity analysis, hemodilution may have been involved in occurrence of hospital-acquired anaemia and of hemoglobin concentration drops equal or superior to 2 g/dL.

As a conclusion, this study establishes an independent association between occurrence of hospital-acquired anaemia and higher daily diagnostic blood loss during the first two days following acute coronary syndromes at the Lorraine Institute for Heart and Vessels. Written assessment of daily and cumulative diagnostic blood loss could be a first simple, inexpensive and perhaps sufficient step to drastically reduce diagnostic blood loss by avoiding excessive phlebotomies.

REFERENCES

1. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Anaemia and Prognosis in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Int Med Res.* 2012 Feb 1;40(1):43–55.
2. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013 Feb;165(2):143–153.e5.
3. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 Jun 1;28(11):1289–96.
4. Nabais S, Gaspar A, Costa J, Azevedo P, Rocha S, Torres M, et al. Prognostic impact of hemoglobin drop during hospital stay in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol.* 2009 Apr;28(4):383–95.
5. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Masoudi FA, Chan PS, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011 Aug;162(2):300–309.e3.
6. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2011 Oct 10;171(18):1646–53.
7. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol.* 2005 Mar;12(2):123–8.
8. Jönsson A-C, Lindgren I, Norrving B, Lindgren A. Weight Loss After Stroke A Population-Based Study From the Lund Stroke Register. *Stroke.* 2008 Mar 1;39(3):918–23.
9. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care.* 2001 Mar;16(1):36–41.
10. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in Critical Illness: Insights into Etiology, Consequences, and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1049–57.
11. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1271–6.
12. Patterson SM, Matthews KA, Allen MT, Owens JF. Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* 1995 Jul;14(4):319–24.
13. Previsdomini M, Stocker R, Corti R, Cerutti B, Perren A. Time Course of Hemoglobin Concentrations in the Intensive Care Unit in Nonbleeding Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2007 Aug 15;100(4):579–82.
14. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol.* 2011 Jan 26;3(1):1–9.
15. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation.* 2006 May 23;113(20):2454–61.
16. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):547–53.
17. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2005 Apr 26;111(16):2042–9.
18. Sattur S, Harjai KJ, Narula A, Devarakonda S, Orshaw P, Yaeger K. The Influence of Anemia After Percutaneous Coronary Intervention on Clinical Outcomes. *Clin Cardiol.* 2009;32(7):373–9.

19. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, Kosiborod M, Jones P, Thompson R, et al. Relation of Anemia at Discharge to Survival After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):496–9.
20. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Spertus JA, Masoudi FA, Rathore SS, et al. Incidence, Correlates and Outcomes of Acute, Hospital-acquired Anemia in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):337–46.
21. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, Haehling S von, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J*. 2009 Jun 1;30(11):1331–9.
22. Neely JR, Grottyhann LW. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ Res*. 1984 Dec 1;55(6):816–24.
23. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose Metabolism in the Ischemic Heart. *Circulation*. 1997 Jan 21;95(2):313–5.
24. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Rassaf T, Schindler A, Picker O, et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic Biol Med*. 2003 Oct 1;35(7):790–6.
25. Cortese-Krott MM, Rodriguez-Mateos A, Sansone R, Kuhnle GGC, Thasian-Sivarajah S, Krenz T, et al. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease. *Blood*. 2012 Nov 15;120(20):4229–37.
26. Cortese-Krott MM, Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: Key to a new erythrocrine function? *Redox Biol*. 2014;2:251–8.
27. Du X. A new mechanism for nitric oxide- and cGMP-mediated platelet inhibition. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):392–3.
28. Horn P, Cortese-Krott MM, Keymel S, Kumara I, Burghoff S, Schrader J, et al. Nitric oxide influences red blood cell velocity independently of changes in the vascular tone. *Free Radic Res*. 2011 Jun;45(6):653–61.
29. Rassaf T, Poll LW, Brouzos P, Lauer T, Totzeck M, Kleinbongard P, et al. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *Eur Heart J*. 2006 Jul 1;27(14):1699–705.
30. Wood KC, Cortese-Krott MM, Kovacic JC, Noguchi A, Liu VB, Wang X, et al. Circulating Blood Endothelial Nitric Oxide Synthase Contributes to the Regulation of Systemic Blood Pressure and Nitrite Homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 May 23;ATVBAHA.112.301068.
31. Crawford JH, Isbell TS, Huang Z, Shiva S, Chacko BK, Schechter AN, et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):566–74.
32. Zhao X, He G, Chen Y-R, Pandian RP, Kuppusamy P, Zweier JL. Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Postischemic Myocardial Oxygenation and Oxygen Consumption by Modulation of Mitochondrial Electron Transport. *Circulation*. 2005 Jun 7;111(22):2966–72.
33. Janssens S, Pokreisz P, Schoonjans L, Pellens M, Vermeersch P, Tjwa M, et al. Cardiomyocyte-Specific Overexpression of Nitric Oxide Synthase 3 Improves Left Ventricular Performance and Reduces Compensatory Hypertrophy After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2004 May 14;94(9):1256–62.
34. Kupatt C, Hinkel R, von Brühl M-L, Pohl T, Horstkotte J, Raake P, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Overexpression Provides a Functionally Relevant Angiogenic Switch in Hibernating Pig Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 10;49(14):1575–84.
35. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms Underlying Acute Protection From Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Physiol Rev*. 2008 Apr 1;88(2):581–609.

36. Burger DE, Feng Q. Protective Role of Nitric Oxide Against Cardiac Arrhythmia □- An Update. *Open Nitric Oxide J.* 2011;3(Suppl 1-M6):38–47.
37. Selemidis S, Dusting GJ, Peshavariya H, Kemp-Harper BK, Drummond GR. Nitric oxide suppresses NADPH oxidase-dependent superoxide production by S-nitrosylation in human endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 15;75(2):349–58.
38. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci.* 2008 Jul 22;105(29):10256–61.
39. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, Stern M, et al. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2014 Jan;109(1):398.
40. Andreotti F, Coluzzi G, Lavorgna A, Marzo F, Stasio ED, Carrozza C, et al. Relation between nitric oxide metabolites and haemoglobin concentrations in patients with ischaemic heart disease. *Heart.* 2007 Feb;93(2):255–7.
41. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1230–6.
42. Steptoe A, Wikman A, Molloy GJ, Kaski J-C. Anaemia and the development of depressive symptoms following acute coronary syndrome: longitudinal clinical observational study. *BMJ Open.* 2012 Jan 1;2(1):e000551.
43. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Jun;33(3):203–16.
44. Salisbury AC, Kosiborod M, Amin AP, Reid KJ, Alexander KP, Spertus JA, et al. Recovery from Hospital-Acquired Anemia after Acute Myocardial Infarction and Effect on Outcomes. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 1;108(7):949–54.
45. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. RElationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004 Oct 6;292(13):1555–62.
46. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NMA, et al. Transfusion practice and outcomes in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008 Jun;155(6):1047–53.
47. Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 5;164(2):151–7.
48. Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, et al. The Implications of Blood Transfusions for Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Results From the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 18;46(8):1490–5.
49. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Prognostic Impact of Blood Transfusion After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Analysis From the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Jul;2(7):624–32.
50. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JRM, Holena DN, Genisca A, Ip I, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect.* 2009 Feb;10(1):9–19.

51. Gao D, Ning N, Niu X, Dang Y, Dong X, Wei J, et al. Erythropoietin treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012 Nov;164(5):715–727.e1.
52. Li J, Xu H, Gao Q, Wen Y. Effect of erythropoiesis-stimulating agents in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):469–77.
53. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: A meta-analysis. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2304–12.
54. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007 Jun;23(8):663–71.
55. Tarantini G, Brener SJ, Barioli A, Gratta A, Parodi G, Rossini R, et al. Impact of baseline hemorrhagic risk on the benefit of bivalirudin versus unfractionated heparin in patients treated with coronary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):401–412.e6.
56. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of Blood Loss From Laboratory Testing in Hospitalized Adult Patients Using Small-Volume (Pediatric) Tubes [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine Online*. 2009 [cited 2014 Feb 19]. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.1043/1543-2165-132.12.1916>
57. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol*. 1989 Jun;91(6):701–3.
58. Xu M, Robbe VA, Jack RM, Rutledge JC. Under-filled blood collection tubes containing K2EDTA as anticoagulant are acceptable for automated complete blood counts, white blood cell differential, and reticulocyte count. *Int J Lab Hematol*. 2010 Oct;32(5):491–7.
59. Ver Elst K, Vermeiren S, Schouwens S, Callebaut V, Thomson W, Weekx S. Validation of the minimal citrate tube fill volume for routine coagulation tests on ACL TOP 500 CTS®. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec;35(6):614–9.
60. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, Chan YH, Phua J, Lim TK, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care*. 2010 Jan 27;14(1):R7.
61. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2013 May 28;3(1):14.
62. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimoz O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients*: *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2277–82.
63. Prat G, Lefèvre M, Nowak E, Tonnelier J-M, Renault A, L’Her E, et al. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1047–53.
64. Dale JC, Pruett SK. Phlebotomy--a minimalist approach. *Mayo Clin Proc*. 1993 Mar;68(3):249–55.

VU

NANCY, le **24avril 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **24 avril 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur E. ALIOT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6509

NANCY, le 29/04/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RESUME

CONTEXTE ET OBJECTIF – L’acquisition d’une anémie nosocomiale ou une forte chute du taux d’hémoglobine sont des complications fréquentes d’origine multifactorielle au cours de la prise en charge des patients victimes d’un syndrome coronarien aigu. Toutes deux assombrissent le pronostic vital à court et long terme. Leurs traitements curatifs présentent une efficacité restreinte et des dangers avérés pour les patients. Leur prévention est basée sur la réduction des pertes sanguines iatrogènes, dont celles occasionnées par les prélèvements sanguins. Nous avons étudié l’association entre la survenue de ces deux complications et le volume de sang recueilli pour analyses biologiques parmi les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu à l’USIC de l’Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux. **METHODES** - Nous avons recruté rétrospectivement les patients admis dans cette unité pour traitement non-chirurgical de syndrome coronarien aigu, entre le 4 Mars 2012 et le 4 Juin 2012 inclus. Une première étude a été effectuée sur 150 patients pour évaluer l’association entre la survenue d’une chute du taux d’hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL et les volumes cumulé et quotidien de prélèvements sanguins, pour les deux premiers jours comme pour la durée totale d’hospitalisation. Parmi ces patients, 130 non anémiés à l’admission ont été inclus dans une deuxième étude ayant pour critère de jugement la survenue d’une anémie nosocomiale (selon la définition de l’OMS). **RESULTATS** – 41 patients (27,3%) de la première étude ont vu leur taux d’hémoglobine chuter de 2 g/dL ou plus. 52 patients (40,0%) de la seconde étude ont acquis une anémie nosocomiale. Un volume cumulé de prélèvements plus important était observé dans le groupe présentant les plus fortes chutes du taux d’hémoglobine (115 vs 79,7 mL; $p < 0,0001$) ou acquérant une anémie nosocomiale (105,7 vs 79,2 mL ; $p = 0,001$). Durant les deux premiers jours d’hospitalisation, le groupe présentant le critère de jugement principal présentait a fait l’objet de prélèvements quotidiens plus volumineux dans la première étude (31,7 vs 26,3 mL ; $p = 0,017$) comme dans la seconde (29,9 vs 25,9 mL ; $p = 0,02$). En analyse multivariée, les sujets se voyant prélever quotidiennement plus de 31 mL durant les deux premiers jours présentaient un risque d’anémie nosocomiale quintuplé. [OR 5,5 (IC95% 1,4-21,5) ; $p = 0,01$]. **CONCLUSION** – Un volume quotidien de prélèvements sanguins supérieur à 31 mL durant les deux premiers jours d’hospitalisation est associé à un risque quintuplé d’acquérir une anémie nosocomiale par rapport à un volume égal ou inférieur à ce seuil. Afin de limiter ce risque, des mesures simples visant à réduire les volumes de prélèvements sanguins peuvent être proposées.

TITLE

Diagnostic blood loss anaemia. A study among patients with acute coronary syndromes at the Nancy University Hospital’s cardiovascular intensive care unit.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2014

MOTS-CLES : anémie, syndrome coronarien aigu, iatrogénie, examens biologiques

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY
