

Université de Montréal

**Impact de l'anémie postopératoire
sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie
après une arthroplastie de la hanche ou du genou**

par

Élise Vuille-Lessard

Département de physiologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en physiologie

Octobre 2011

© Élise Vuille-Lessard, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Impact de l'anémie postopératoire
sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie
après une arthroplastie de la hanche ou du genou

présenté par :

Élise Vuille-Lessard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

André Ferron, président-rapporteur
Jean-François Hardy, directeur de recherche
François Girard, co-directeur
Jacques Lacroix, membre du jury

Résumé

Les transfusions sanguines sont fréquemment employées pour corriger l'anémie secondaire à une arthroplastie de la hanche ou du genou. Il n'y a cependant pas consensus sur les indications de transfuser. La tendance actuelle est d'utiliser une stratégie transfusionnelle restrictive (soit un seuil de 75-80 g/L d'hémoglobine) mais les conséquences d'une telle pratique sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients sont mal connues. Dans un premier temps, nous avons caractérisé la pratique transfusionnelle au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Notre hypothèse était que, devant l'imprécision des recommandations, la pratique transfusionnelle serait variable. Une étude rétrospective de 701 dossiers de patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou a été réalisée. Nous avons observé que les transfusions étaient utilisées de la même façon dans les trois hôpitaux et que les médecins basaient leur décision de transfuser principalement sur un seul chiffre, la concentration d'hémoglobine, adoptant une stratégie restrictive. Soixante-six pourcent des patients avaient une concentration d'hémoglobine inférieure à 100 g/L au départ de l'hôpital. Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'impact de cette anémie postopératoire sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Notre hypothèse était qu'il existe une concentration d'hémoglobine en dessous de laquelle celles-ci sont atteintes. Une étude de cohorte prospective et observationnelle a été menée chez 305 patients regroupés selon leur concentration d'hémoglobine postopératoire. Les groupes d'hémoglobine (≤ 80 , 81-90, 91-100 et > 100 g/L) étaient similaires dans l'évolution de la distance de marche en six minutes, de l'évaluation de l'effort fourni, de la force de préhension et des scores de qualité de vie. L'anémie modérée n'est donc pas associée à une atteinte de la récupération fonctionnelle et de la qualité de vie à court terme. D'autres études devront déterminer les conséquences à long terme d'une stratégie transfusionnelle restrictive sur ces patients.

Mots-clés : Transfusion sanguine, anémie, hémoglobine, seuil transfusionnel, chirurgie orthopédique, arthroplastie, récupération fonctionnelle, qualité de vie

Abstract

Red blood cell transfusions are frequently used to treat anemia after total hip or knee arthroplasties. The indications for transfusions remain unclear despite published guidelines. Clinicians have adopted a restrictive transfusion threshold (75-80 g/L) but the consequences of such a strategy on functional outcome and quality of life are not known. First, we characterized the transfusion practice inside the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Our hypothesis was that transfusion practice varies inside the CHUM due to uncertainty. A retrospective study of 701 charts of patients operated for a hip or knee arthroplasty was conducted. We observed that there was no difference among hospitals regarding the way transfusions are used and that physicians mainly based their decision to transfuse on a single variable, the hemoglobin concentration, adopting a restrictive transfusion strategy. Sixty-six percent of patients had a hemoglobin concentration under 100 g/L after surgery. Second, we evaluated the impact of this postoperative anemia on functional outcome and quality of life. We hypothesized that a threshold hemoglobin concentration exists below which these become impaired. A prospective, observational cohort study was conducted in 305 patients categorized in groups according to their postoperative hemoglobin concentration. Hemoglobin groups (≤ 80 , 81-90, 91-100 and > 100 g/L) were similar in the evolution of the distance walked in six minutes, perception of effort, maximal dominant hand strength and quality of life scores. Thus, moderate anemia is not associated with an impaired functional recovery or quality of life early after hip and knee arthroplasties. Further studies will be required to determine the long-term consequences of a restrictive transfusion strategy in these patients.

Keywords: Red blood cell transfusion, anemia, hemoglobin, transfusion threshold, orthopedic surgery, arthroplasty, functional outcome, quality of life

Table des matières

Chapitre 1. Introduction	1
1. L'anémie postopératoire	2
1.1. Définition et épidémiologie	2
1.2. Étiologie	2
1.3. Réponse physiologique	3
1.4. Manifestations cliniques	8
1.5. Particularités de la population de chirurgie orthopédique majeure	10
1.6. Impact possible sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie	13
2. Les transfusions sanguines	15
2.1. Principe d'action	15
2.2. Risques et évolution de la pratique	15
2.3. Transfusions sanguines après une arthroplastie majeure	17
3. Rationnelle	19
4. Hypothèses et objectifs	19
Chapitre 2. Premier article	21
Chapitre 3. Deuxième article	43
Chapitre 4. Discussion et conclusion	67
1. Portrait de la pratique transfusionnelle au CHUM (TRIOS phase 1)	68
2. Impact d'une pratique transfusionnelle restrictive sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie (TRIOS phase 2)	70
2.1. Comparaison avec d'autres études	73
2.2. Hypothèses explicatives	78
3. Forces et faiblesses	79
3.1. TRIOS phase 1	79
3.2. TRIOS phase 2	79
4. Conclusion	82
Bibliographie	84

Liste des figures

Figure 1. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

Figure 2. Relation entre la livraison d'O₂ (DO₂) et la consommation d'O₂ (VO₂)

Liste des sigles et abréviations

[Hb]	Concentration d'hémoglobine
2,3-DPG	2,3-diphosphoglycérate
6MWT	<i>Six minute walk test</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	Adénosine triphosphate
CaO ₂	Contenu artériel en oxygène
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
DO ₂	Livraison d'oxygène aux tissus
DO ₂ card	Livraison d'oxygène au cœur
EPO	Érythropoïétine
FACT-Anemia	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia</i>
FOCUS	<i>Functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair</i>
FSI	<i>Functional Status Index</i>
Hb	Hémoglobine
MCAS	Maladie coronarienne athérosclérotique
MCS	<i>Mental Component Score</i>
MI	<i>Myocardial infarction</i> (infarctus du myocarde)
NATA	<i>Network for Advancement of Transfusion Alternatives</i>

O ₂	Oxygène
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PaO ₂	Pression partielle en oxygène
PCS	<i>Physical Component Score</i>
Q	Débit cardiaque
SaO ₂	Saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SvO ₂	Saturation veineuse en oxygène de l'hémoglobine
TACO	<i>Transfusion associated circulatory overload</i>
TRALI	<i>Transfusion related acute lung injury</i>
TRICC	<i>Transfusion Requirements in Critical Care</i>
TRIOS	<i>Transfusion Requirements in Orthopedic Surgery</i>
VAS	<i>Visual Analogue Score</i>
VO ₂	Consommation d'oxygène par les tissus
VO ₂ card	Consommation d'oxygène par le cœur
VO ₂ musc	Consommation d'oxygène par les muscles

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Jean-François Hardy, qui m'a donné l'opportunité de participer au projet TRIOS et qui m'a encadrée et transmis sa rigueur scientifique pendant ces trois années, ainsi que mon co-directeur, François Girard, qui a su stimuler ma réflexion à travers des discussions captivantes.

Merci à toute l'équipe du département d'anesthésiologie du CHUM Notre-Dame de m'avoir accueillie si chaleureusement et d'avoir éveillé mon goût pour la médecine. Un merci tout spécial à Monique Ruel, avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

J'aimerais également exprimer ma reconnaissance envers le département de physiologie de l'Université de Montréal, notamment André Ferron, pour son support et sa disponibilité. Merci également à Jacques Lacroix pour ses encouragements et ses conseils judicieux.

Merci à ma famille et à mes amis pour leur soutien inconditionnel tout au long de cette maîtrise et de mes études de médecine.

Finalement, je tiens à remercier la Fondation Héma-Québec, le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), le Comité d'organisation du programme des stages d'été (COPSE) du vice-décanat à la recherche de la Faculté de médecine et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) de m'avoir financée.

Chapitre 1. Introduction

1. L'anémie postopératoire

1.1. Définition et épidémiologie

L'anémie est définie par une concentration d'hémoglobine ([Hb]), protéine qui transporte l'oxygène (O₂) dans le sang, de moins de 130 g/L pour les hommes et de moins de 120 g/L pour les femmes, selon l'Organisation mondiale de la Santé¹. Les chirurgies de remplacement de la hanche et du genou (ou arthroplasties) entraînant d'importantes pertes sanguines, les patients souffrent fréquemment d'anémie postopératoire.

La prévalence de l'anémie postopératoire varie grandement en fonction des critères utilisés pour définir l'anémie et de la population chirurgicale étudiée. En chirurgie orthopédique majeure, une seule étude en fait état et rapporte une prévalence de 94 % (l'anémie y est définie par une [Hb] inférieure à 130 g/L)².

De plus, un nombre important de patients souffre d'anémie chronique avant même la chirurgie. Il s'agirait d'environ 20 % des patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou^{3,4}. Ceci contribue à la prévalence élevée d'anémie postopératoire.

1.2. Étiologie

La principale cause de l'anémie retrouvée chez les patients suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou est la perte sanguine importante occasionnée par la chirurgie. En effet, les patients subissant ces chirurgies perdraient en moyenne 1 L de sang et leur [Hb] chuterait de 30 g/L⁵. De plus, l'état inflammatoire qui suit une chirurgie est caractérisé par une perturbation de l'homéostasie du fer et de l'érythropoïèse, soit la formation de nouveaux globules rouges ou érythrocytes dans la moelle osseuse. En effet, des cytokines pro-inflammatoires stimulent la relâche d'hepcidine, une hormone qui diminue l'absorption intestinale et empêche la mobilisation des stocks de fer, rendant celui-ci non disponible pour l'érythropoïèse^{6,7}. Ces cytokines réduiraient également la prolifération des cellules progénitrices et leur sensibilité à l'érythropoïétine (EPO), hormone sécrétée principalement

par les reins et stimulant l'érythropoïèse⁸. Cette réaction inflammatoire postopératoire pourrait donc aggraver l'anémie aiguë due aux pertes sanguines.

Tel que mentionné précédemment, une anémie chronique sous-jacente peut se superposer à l'anémie aiguë d'origine chirurgicale. Les principales causes d'anémie chronique sont les maladies chroniques (infections, cancers, maladies inflammatoires, etc.), les déficiences en fer, en vitamine B₁₂ et en acide folique et l'insuffisance rénale^{9,10}. Jusqu'à un tiers des cas d'anémie chronique chez les 65 ans et plus demeure inexplicé¹¹.

1.3. Réponse physiologique

1.3.1. Transport de l'O₂

Afin de comprendre comment le corps réagit face à une anémie aiguë, il est important de concevoir la physiologie du transport de l'O₂. Lorsque l'on inspire, l'O₂ contenu dans l'air ambiant se retrouve dans les alvéoles pulmonaires et diffuse vers les capillaires pulmonaires par gradient de pression. De là, 97 % de l'O₂ se lie à l'Hb, contenue dans les érythrocytes, lesquels l'acheminent vers les organes périphériques. Le dernier 3 % reste sous forme dissoute dans le plasma.

L'affinité de l'O₂ pour l'Hb, et donc la saturation de l'Hb en O₂, dépend de la pression partielle en O₂ (PaO₂) et suit une courbe sigmoïde (Figure 1). Lorsque la PaO₂ est élevée, comme dans les poumons, l'Hb a une très grande affinité pour l'O₂ et devient fortement saturée. Lorsque la PaO₂ est basse, comme dans les tissus, l'Hb a une faible affinité pour l'O₂, entraînant une baisse de sa saturation et facilitant la relâche d'O₂. Celui-ci peut alors diffuser vers les tissus et être utilisé dans le métabolisme cellulaire pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP).

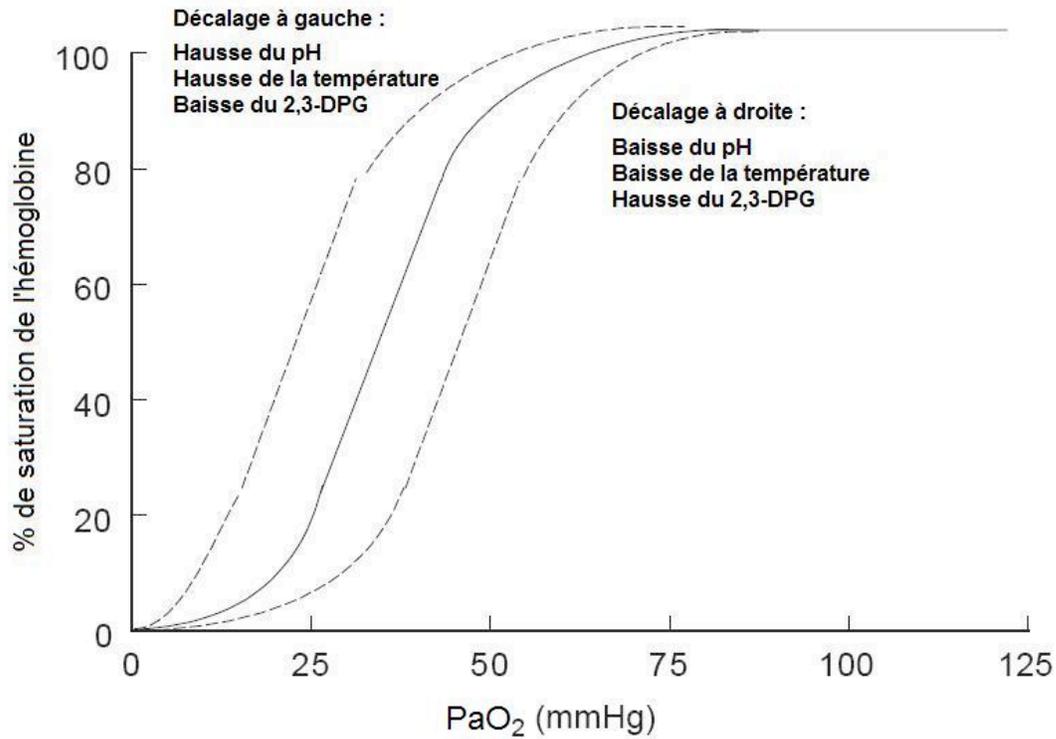


Figure 1. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (adaptée de Hébert *et al*, 2004¹²)

Le fonctionnement des tissus dépend de leur approvisionnement continu en O₂. La livraison d'O₂ aux tissus (DO₂, en ml/min) est égale au produit du débit cardiaque (Q, en L/min) par le contenu artériel en O₂ (CaO₂, en ml/L) :

$$DO_2 = Q \times CaO_2$$

CaO₂ est pour sa part égal à la somme de l'O₂ lié à l'Hb et de l'O₂ dissout dans le plasma :

$$CaO_2 = (SaO_2 \times 1,34 \times [Hb]) + (0,003 \times PaO_2)$$

Où SaO₂ représente la saturation en O₂ de l'Hb (en %), 1,34 la capacité de transport d'O₂ de l'Hb (en ml/g), [Hb] la concentration d'hémoglobine (en g/L), 0,003 le coefficient de dissolution de l'O₂ dans le plasma à la température corporelle (en ml/ (L x mmHg)) et PaO₂

la pression partielle d'O₂ dans le sang artériel (en mmHg). La proportion d'O₂ dissout étant minimale, on obtient finalement l'équation suivante :

$$DO_2 = Q \times SaO_2 \times 1,34 \times [Hb]$$

Une baisse de la livraison en O₂ sera donc principalement causée par une baisse du débit cardiaque, de la saturation en O₂ de l'Hb et de la [Hb].

La consommation d'O₂ par les tissus (VO₂, en ml/min) est pour sa part égale au produit du débit cardiaque (en L/min) par la capacité de transport d'O₂ de l'Hb (en ml/g) par la [Hb] (en g/L) et par la différence entre les saturations artérielle (SaO₂) et veineuse (SvO₂) en O₂ :

$$VO_2 = Q \times 1,34 \times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2)$$

Elle augmente à l'exercice et en présence de fièvre, de stress, de douleur, d'anxiété et dans certains états pathologiques.

Chez un sujet sain et au repos, la DO₂ se situe entre 800 et 1200 ml/min alors que la VO₂ n'est que de 200 à 300 ml/min. Les tissus ne consomment donc que 20 à 30 % de ce qui est disponible, pourcentage appelé coefficient d'extraction de l'O₂¹³. Cette réserve physiologique permet aux tissus de tolérer une certaine diminution de la DO₂ sans que la VO₂ n'en soit affectée. Dans cette situation, la VO₂ est indépendante de la DO₂ (Figure 2, partie de droite). Cependant, lorsque la DO₂ devient inférieure à la VO₂ (atteinte du point critique de la DO₂), la VO₂ devient dépendante de la DO₂. Il y a alors hypoxie et les cellules passent à un métabolisme anaérobique, entraînant la production d'acide lactique (Figure 2, partie de gauche).

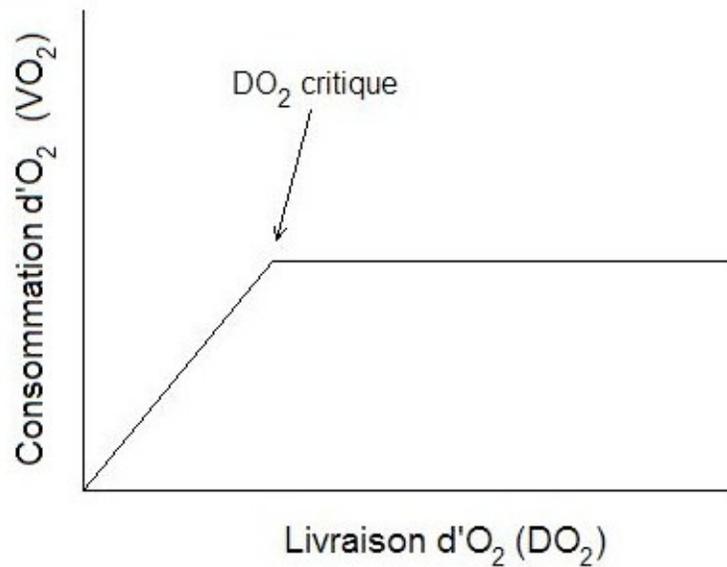


Figure 2. Relation entre la livraison d'O₂ (DO₂) et la consommation d'O₂ (VO₂)

Chez l'humain, une seule étude a pu identifier la DO₂ critique d'un patient et la [Hb] à laquelle elle a été atteinte. Van Woerkens *et al* ont présenté le cas d'un témoin de Jéhovah (qui refusait les transfusions sanguines pour des motifs religieux) de 84 ans anesthésié pour une chirurgie abdominale et qui, après hémodilution, a saigné massivement (4,5 L)¹⁴. L'hémodilution visait à diluer le sang du patient au début de la chirurgie avec une solution saline afin que la quantité d'Hb perdue via ses pertes sanguines (aussi diluées) soit réduite. Les mesures sériées de la DO₂ et de la VO₂ ont montré que, chez ce patient, la DO₂ critique correspondait à une [Hb] de 40 g/L (le patient est décédé quelques heures plus tard à une [Hb] de 16 g/L).

Weiskopf *et al* ont également tenté de déterminer expérimentalement la DO₂ critique et la [Hb] à laquelle elle est atteinte chez des sujets jeunes, sains et au repos qui ont été hémodilués¹⁵. Les auteurs ont montré que la DO₂ est maintenue jusqu'à des [Hb] d'au moins 65 g/L chez une femme de 20 ans et de 92 g/L chez un homme de 20 ans, et commence à diminuer en bas de ces valeurs. Une [Hb] de 50 g/L a été atteinte sans diminution de la VO₂.

Selon la formule de calcul de la DO_2 , avec un débit de 5 L/min, une saturation de 99 % et une [Hb] de 50 g/L, on obtient une DO_2 de 332 ml/min, ce qui est au-delà de la VO_2 au repos (200 à 300 ml/min)¹². Ceci vient corroborer les résultats retrouvés par van Woerkens *et al* et Weiskopf *et al*^{14,15}.

Si de telles [Hb] sont souvent atteintes chez des patients de soins intensifs, c'est rarement le cas après une arthroplastie de la hanche ou du genou. Ainsi, la notion de DO_2 critique n'est pas véritablement utile dans le contexte de chirurgie programmée. De plus, la DO_2 critique, qui est en fait une DO_2 critique globale, reste un concept théorique : tous les organes n'ont pas les mêmes VO_2 et DO_2 et ne répondent pas à l'anémie aiguë de la même façon. Ainsi, ils ne souffrent pas tous d'hypoxie au même moment. Il serait alors plus approprié de parler de plusieurs DO_2 critiques, chacune spécifique à un organe. Cependant, il est très difficile de mesurer la DO_2 critique de chaque tissu. L'évaluation de l'hypoxie doit donc être clinique.

1.3.2. Mécanismes de compensation

Comme démontré plus haut, une baisse de la [Hb], comme celle que l'on retrouve après une arthroplastie de la hanche ou du genou, diminue la DO_2 . Certes, un faible coefficient d'extraction permet aux tissus de tolérer une certaine baisse de la DO_2 avant l'atteinte de leur point critique mais, en plus de ce phénomène, le corps met en branle plusieurs mécanismes afin d'augmenter la DO_2 et la maintenir à son niveau initial.

D'abord, l'augmentation de la production de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) par les érythrocytes entraîne un décalage de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite avec diminution de l'affinité de l' O_2 pour l'Hb (Cf. Figure 1). Ceci facilite la relâche d' O_2 dans les tissus et son utilisation par les cellules. Une diminution de la température et du pH a aussi cet effet.

Au niveau hémodynamique, il y a augmentation du débit cardiaque, grâce à deux phénomènes. Premièrement, la stimulation du système sympathique via les barorécepteurs augmente la contractilité myocardique et, plus modérément, la fréquence cardiaque. Puis, la

baisse de la viscosité du sang, due à la perte érythrocytaire, augmente le retour veineux (donc le volume d'éjection) et diminue la résistance vasculaire périphérique.

On observe également une vasoconstriction périphérique et une vasodilatation coronarienne et cérébrale afin de redistribuer le flot sanguin vers les organes vitaux, ainsi qu'un recrutement capillaire qui permet d'augmenter d'avantage le coefficient d'extraction de l'O₂.

La restauration de la réserve érythrocytaire s'opère pour sa part sur une période beaucoup plus longue. En réponse à une baisse de la PaO₂, les reins produisent de l'EPO, stimulant ainsi l'érythropoïèse.

1.4. Manifestations cliniques

Tous les mécanismes énumérés ci-haut permettent au corps de pallier la baisse de la [Hb], afin de maintenir pour chaque organe la DO₂ à son niveau de base ou du moins à un niveau supérieur à la DO₂ critique. Plusieurs situations peuvent cependant entraîner l'atteinte de la DO₂ critique d'un tissu en particulier et ainsi causer de l'hypoxie. Par exemple, l'anémie peut être tellement sévère que les mécanismes de compensation sont insuffisants. Ceux-ci peuvent également être atteints par certaines pathologies qui les rendent inefficaces. De plus, plusieurs de ces mécanismes (par exemple la redistribution du sang aux organes vitaux) peuvent être nuisibles à certains tissus. Une augmentation importante de la VO₂ (lors d'un exercice intense par exemple) peut également précipiter une hypoxie. Les muscles, le cœur, le cerveau, etc. réagissent chacun à leur façon à l'anémie aiguë et il en ressort diverses manifestations cliniques.

1.4.1. Force musculaire

En réponse à une anémie aiguë, la redistribution du sang des organes non vitaux vers les organes vitaux est défavorable aux muscles squelettiques, leur perfusion diminuant au profit du cœur et du cerveau. Cette baisse de perfusion entraîne une hypoxie au niveau des myocytes qui peut être ressentie par de la faiblesse musculaire et de la fatigue. Une

étude de Toy *et al* effectuée chez huit volontaires d'environ 35 ans, en santé et au repos, a montré qu'une baisse de la [Hb] en dessous de 70 g/L était associée à une diminution du niveau d'énergie¹⁶. Cette faiblesse musculaire caractérise également l'anémie chronique. En effet, il a été observé chez une population gériatrique non chirurgicale que la force musculaire des membres inférieurs^{17,18} et la force de préhension^{17,19} étaient inférieures chez les individus souffrant d'anémie chronique (selon la définition de l'OMS). Plusieurs études ont également été menées chez des patients hémodialysés afin d'évaluer les effets d'un traitement à l'EPO recombinante (et donc d'une hausse de la [Hb] d'environ 65-70 à 100-105 g/L) sur la capacité physique²⁰⁻²². L'augmentation de la [Hb] secondaire au traitement s'est accompagnée d'une diminution de la perception subjective de fatigue²⁰, d'une augmentation de la force musculaire²⁰ incluant celle des quadriceps²¹, d'une augmentation de la capacité maximale d'exercice²² et de l'endurance²⁰ ainsi que d'une amélioration de la capacité fonctionnelle²⁰.

1.4.2. Fonction cardiovasculaire

Le cœur participe activement à la réponse physiologique à une anémie aiguë. La stimulation sympathique entraîne une augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque, ce qui augmente le débit cardiaque et donc la DO_2 . Cependant, ces changements physiologiques ont aussi des effets susceptibles d'accélérer l'atteinte de la DO_2 critique du cœur et de causer de l'hypoxie myocardique. En effet, l'augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque ont aussi comme conséquence d'augmenter la demande métabolique du cœur, soit la $VO_{2\text{ card}}$. De plus, l'augmentation de la fréquence cardiaque diminue le temps de remplissage ventriculaire (diastole) et donc le temps de perfusion coronaire, soit la $DO_{2\text{ card}}$.

Des états pathologiques peuvent également affecter la réponse du cœur à l'anémie aiguë. La maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) est l'un d'eux. En effet, contrairement aux autres organes, le cœur a déjà en situation physiologique un coefficient d'extraction d' O_2 élevé. Ainsi, la principale façon d'augmenter la livraison d' O_2 aux cardiomyocytes est d'augmenter le flot sanguin coronaire¹². Or, les sténoses des artères

coronaires qui caractérisent la MCAS limitent cette augmentation compensatrice du flot sanguin, prédisposant le patient à une ischémie myocardique et à des symptômes d'angine. Carson *et al* ont réalisé une étude rétrospective chez des patients refusant des transfusions pour des raisons religieuses et ont trouvé que le risque de mortalité à des [Hb] inférieures à 60 g/L était plus élevé chez les patients avec une maladie cardiovasculaire²³, surtout en association avec des pertes sanguines de plus de 500 mL.

L'insuffisance cardiaque est une autre pathologie qui affecte la réponse du cœur à l'anémie aiguë. En effet, une fonction systolique diminuée limite l'augmentation du débit cardiaque nécessaire au maintien de la DO_2 _{card}. De plus, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont souvent traités avec des bêtabloqueurs, qui ont pour effet de diminuer la contractilité et la fréquence cardiaque, ce qui va à l'encontre de la réponse normale à l'anémie²⁴. L'hypertension artérielle, en augmentant la résistance périphérique, pourrait également nuire à l'augmentation du débit cardiaque. Ces phénomènes peuvent se traduire cliniquement par de la fatigue, de la faiblesse et de la dyspnée.

1.4.3. Fonction cognitive

L'anémie aiguë pourrait également affecter les fonctions cognitives. Weiskopf *et al* ont montré dans une étude menée chez neuf individus en santé de 29 ans en moyenne que des [Hb] de 60 g/L et moins étaient associées à une augmentation du temps de réaction et à une atteinte de la mémoire²⁵. Une étude réalisée en chirurgie non cardiaque a montré une association entre une [Hb] postopératoire inférieure à 90 g/L et l'incidence de délirium²⁶.

1.5. Particularités de la population de chirurgie orthopédique majeure

L'anémie aiguë peut donc s'accompagner de plusieurs manifestations cliniques. La question est de savoir si ces manifestations sont plus apparentes en contexte postopératoire de chirurgie orthopédique majeure qu'elles ne le seraient dans d'autres contextes, chirurgicaux ou non. Plusieurs facteurs pourraient en effet rendre les patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou particulièrement vulnérables à l'anémie aiguë postopératoire.

1.5.1. Facteurs intrinsèques au patient

1.5.1.1. L'âge

Les patients qui subissent une arthroplastie de la hanche ou du genou sont âgés de 69 ans en moyenne⁵. Le vieillissement est associé à une diminution de la réserve hématopoïétique, de la production des facteurs de croissance hématopoïétiques et de la sensibilité des cellules progénitrices à l'EPO¹⁰. Les individus âgés pourraient donc être plus susceptibles de développer une anémie lors d'un stress hématopoïétique. Ainsi, les patients subissant une arthroplastie majeure, qui sont sujets à des saignements importants qui sollicitent fortement l'érythropoïèse en période postopératoire, pourraient avoir plus de difficulté à restaurer leur réserve érythrocytaire.

1.5.1.2. Les comorbidités

Comme nous l'avons vu, plusieurs pathologies peuvent compromettre les mécanismes de compensation mis en place suite à une diminution aiguë de la [Hb]. Près de la moitié des patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou serait hypertendue² et plus de 10 % des patients souffriraient d'une MCAS² ou d'insuffisance cardiaque²⁷, sans compter que ces maladies peuvent être sous-diagnostiquées dans la population âgée. Les pathologies pulmonaires sont également fréquentes dans la population chirurgicale. En réduisant les échanges gazeux et l'extraction d'O₂ dans les poumons, elles contribuent à diminuer le contenu artériel en O₂ et la DO₂. Ainsi, les patients souffrant de ce type de pathologie ressentiraient plus rapidement les effets d'une baisse de la [Hb].

Certains patients présentent également des pathologies affectant la fonction rénale, comme l'insuffisance rénale, l'hypertension et le diabète, qui peuvent ultimement réduire la production d'EPO par les reins²⁸ et, tout comme le vieillissement, ralentir la restauration de la réserve érythrocytaire.

La population de chirurgie orthopédique majeure aurait donc, à cause des pathologies qui l'affectent, une moins grande tolérance à l'anémie aiguë postopératoire et

pourrait présenter plus rapidement des manifestations cliniques, incluant de l'angine, de la fatigue et de la dyspnée.

1.5.2. Facteurs reliés au contexte chirurgical

1.5.2.1. Stress chirurgical

Une chirurgie constitue un stress pour le corps. La douleur, le stress, l'anxiété sont toutes des affections qui augmentent la demande métabolique des différents organes, incluant les muscles (soit la VO_2 _{musc}) et le cœur (soit la VO_2 _{card}), et qui peuvent accélérer l'atteinte de la DO_2 critique de ces organes. Les infections qui peuvent survenir suite à une arthroplastie peuvent également augmenter la VO_2 de ces organes.

1.5.2.2. Mobilisation rapide

Les patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou doivent se mobiliser rapidement suite à leur chirurgie, et ce pour plusieurs raisons. Comme pour tous les patients chirurgicaux, ceci permet de diminuer le risque de thrombophlébite et d'embolie pulmonaire, qui est élevé lors d'une immobilisation prolongée. Les patients de chirurgie orthopédique majeure se démarquent cependant par la physiothérapie intensive à laquelle ils sont soumis dès le lendemain de leur chirurgie. Cette mobilisation, d'abord passive puis active, permet d'éviter que les muscles s'atrophient, limite la raideur, améliore l'amplitude articulaire et diminue le besoin d'aller en centre de réadaptation²⁹.

De plus, afin de favoriser une meilleure utilisation des ressources hospitalières, les patients subissant une arthroplastie de la hanche au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) ont souvent leur congé aussi tôt que quatre jours après la chirurgie. Ceci contribue à la mobilisation rapide des patients.

1.6. Impact possible sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie

Les arthroplasties de la hanche et du genou sont parmi les chirurgies les plus pratiquées chez les 65 ans et plus³⁰. Elles sont destinées à soulager la douleur et à améliorer la capacité physique – et ultimement la qualité de vie – d'une personne atteinte d'une pathologie affectant les articulations, principalement l'arthrose. Les bénéfices de la chirurgie ne sont évidemment pas visibles immédiatement après celle-ci. En effet, la récupération fonctionnelle se fait en trois étapes³¹ : d'abord la guérison, puis la récupération des limitations fonctionnelles (force, fonctions neuromusculaire et cognitive, affect) et finalement la récupération des activités de la vie domestique (manger, se laver, s'habiller, etc.) et quotidienne (faire l'épicerie et le ménage, prendre ses médicaments, etc.). Si l'on assume que la récupération fonctionnelle à court terme reflète le succès de la chirurgie à long terme, il est important de corriger toute situation qui peut nuire à ces étapes afin de s'assurer que le patient bénéficie au maximum de sa chirurgie qui, rappelons-le, vise à améliorer son état fonctionnel et sa qualité de vie. L'anémie aiguë pouvant affecter la force musculaire, la fonction cardiovasculaire et la fonction cognitive des patients, plusieurs études ont cherché à étudier ses conséquences sur la récupération fonctionnelle et sur la qualité de vie des patients chirurgicaux.

La plupart des études de ce genre en chirurgie orthopédique majeure ont été menées chez des patients opérés pour une fracture de la hanche. Ainsi, dans une étude rétrospective de Lawrence *et al*, il y avait une relation linéaire entre la [Hb] (de 70 à ≥ 120 g/L) et la distance marchée au congé. Une analyse multivariée a montré, après ajustement pour diverses variables, une association significative entre des [Hb] plus élevées et une plus grande distance de marche au congé³². Une étude prospective de Foss *et al* a montré qu'une [Hb] postopératoire inférieure à 100 g/L diminuait les chances d'être capable de marcher sans assistance humaine pendant les trois premiers jours suivant la chirurgie³³. Halm *et al* n'ont cependant pas trouvé de corrélation entre la [Hb] postopératoire la plus basse et les scores fonctionnels³⁴. De même, les résultats préliminaires d'une importante étude

multicentrique menée par Carson *et al* montrent que l'anémie, jusqu'à une [Hb] de 80 g/L, n'augmente pas les incidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde et angine instable) ni la mortalité immédiatement après une chirurgie pour fracture de la hanche chez des patients avec des maladies ou facteurs de risque cardiovasculaires³⁵.

Les données probantes sur la récupération fonctionnelle sont plus rares pour les patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou. Cavenaghi *et al* n'ont trouvé chez ces derniers aucune association entre la [Hb] postopératoire et le résultat au test de marche de six minutes (six minute walk test ou 6MWT) postopératoire ou son évolution préopératoire *vs* postopératoire³⁶. Une étude randomisée effectuée chez 23 patients subissant une chirurgie orthopédique du membre inférieur n'a pas trouvé de différence entre les patients recevant un placebo et ceux recevant de l'EPO recombinante (qui avaient des [Hb] plus élevées) au niveau de l'amélioration de l'état fonctionnel³⁷. Cependant, les [Hb] du groupe placebo étaient au dessus de 100 g/L.

Les données sur la qualité de vie sont également peu disponibles en arthroplastie majeure. Chez des patients de plus de 65 ans ayant subi une arthroplastie de la hanche, une étude prospective a trouvé une corrélation positive entre la [Hb] au jour 8 et l'évolution de la qualité de vie préopératoire *vs* 2 mois postopératoire³⁸. Cependant, une autre étude en arthroplastie de la hanche n'a pas trouvé de corrélation entre les [Hb] préopératoire et à 4 et 8 semaines postopératoires et les résultats au questionnaire de qualité de vie Short Form 36 (SF-36) fait à ces mêmes moments³⁹. De la même façon, So-Osman *et al* n'ont pas trouvé d'association entre la qualité de vie et la [Hb] postopératoire ou la chute de la [Hb] après une arthroplastie de la hanche ou du genou ou une révision de prothèse²⁷.

L'impact de l'anémie postopératoire sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou est donc encore mal connu. De plus, la majorité des études citées sont rétrospectives ou observationnelles et de nombreux facteurs confondants persistent malgré les ajustements statistiques effectués.

2. Les transfusions sanguines

Les transfusions sanguines sont un moyen rapide et efficace de corriger l'anémie aiguë. Elles sont fréquemment utilisées en chirurgie orthopédique majeure : une revue de Spahn *et al* rapporte un taux de transfusion moyen de 45 % après une arthroplastie de la hanche ou du genou⁵.

2.1. Principe d'action

En augmentant la masse d'érythrocytes et la quantité d'Hb dans le sang, les transfusions sanguines ont pour objectif d'augmenter la DO₂ afin de permettre une meilleure oxygénation des tissus. Carson *et al* ont montré que la mortalité des témoins de Jéhovah grimpeait en flèche à des [Hb] inférieures à 50 g/L⁴⁰, concentration qui serait proche de la DO₂ critique.

2.2. Risques et évolution de la pratique

À une certaine époque, on transfusait les patients dès que leur [Hb] descendait en dessous de 100 g/L, seuil maintenant qualifié de « libéral »⁴¹. Cependant, la reconnaissance du risque de transmission de l'hépatite et du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) dans les années 1980 et 1990 a grandement remis en cause la sécurité des transfusions sanguines.

Maintenant que le risque infectieux a été considérablement réduit à cause de la sélection des donneurs et des tests de dépistage effectués, d'autres risques, immunologiques (réactions transfusionnelles hémolytiques, réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel [*transfusion-related acute lung injury* ou TRALI], baisse de l'immunité innée prédisposant à des infections, etc.) et non immunologiques (surcharge circulatoire [*transfusion associated circulatory overload* ou TACO], surcharge en fer) incitent les médecins à la prudence⁴².

De plus, des études récentes ont montré que les changements biochimiques et mécaniques subis par les érythrocytes pendant leur entreposage pourraient diminuer leur survie et affecter leur fonction^{43,44}. Ceci pourrait expliquer pourquoi certaines études ont montré que les transfusions sanguines ne s'accompagnaient pas toujours d'une augmentation de la DO₂ ni de la VO₂⁴⁵.

À cause de toute cette incertitude concernant la sécurité et l'efficacité des transfusions sanguines, certains ont suggéré l'utilisation d'un seuil transfusionnel plus bas, qualifié de « restrictif ». Nombre d'études ont alors cherché à comparer les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale dans différents contextes médicaux et chirurgicaux, afin de découvrir si les bénéfices d'une pratique restrictive (diminuer l'exposition aux risques transfusionnels) surpassent ses risques (maintenir les patients à une [Hb] plus basse).

L'étude qui a le plus marqué la pratique transfusionnelle dans cette optique est sans contredit l'étude TRICC (*Transfusion Requirements in Critical Care*), un important essai randomisé incluant 838 patients aux soins intensifs. L'étude TRICC, dont les résultats ont été publiés en 1999, a montré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive (soit l'utilisation d'un seuil d'Hb de 70 g/L) n'augmentait pas la mortalité ni la morbidité par rapport à une stratégie transfusionnelle libérale (soit l'utilisation d'un seuil d'Hb de 100 g/L), sauf peut-être en présence d'un syndrome coronarien aigu⁴⁶.

Cette étude a grandement influencé la pratique transfusionnelle aux soins intensifs. Netzer *et al* ont en effet montré que, depuis 10 ans, le pourcentage de patients transfusés, le nombre moyen d'unités transfusées et la [Hb] moyenne précédant une transfusion aux soins intensifs avaient tous trois diminué⁴⁷.

Selon une méta-analyse récente d'études randomisées, il semblerait qu'une stratégie restrictive soit sécuritaire au point de vue de la mortalité et de la morbidité, chez des patients qui n'ont pas de maladie coronarienne avancée, non seulement aux soins intensifs

mais aussi en contexte chirurgical, notamment en orthopédie⁴⁸. La popularité de la stratégie transfusionnelle restrictive s'étend donc à d'autres domaines que les soins intensifs.

2.3. Transfusions sanguines après une arthroplastie majeure

Pourtant, seulement quatre études randomisées comparant les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale ont été réalisées en chirurgie orthopédique majeure (deux en fracture de la hanche et deux en arthroplastie).

Carson *et al* ont effectué une étude pilote chez 84 patients opérés pour une fracture de la hanche dont la [Hb] est descendue en dessous de 100 g/L⁴⁹. Les patients randomisés au groupe « symptomatique » étaient transfusés quand ils présentaient des symptômes ou quand leur [Hb] descendait en dessous de 80 g/L (seuil restrictif), alors que ceux randomisés au groupe « seuil de transfusion » se voyaient transfuser une unité au moment de la randomisation et autant que nécessaire pour maintenir leur [Hb] au dessus de 100 g/L (seuil libéral). Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les groupes pour la mortalité à 60 jours ou la capacité à 60 jours à traverser une pièce ou à marcher 10 pieds sans assistance humaine. Ils recommandent donc la tenue d'un essai à plus grande échelle.

Foss *et al* ont étudié la récupération fonctionnelle de 120 patients opérés pour une fracture de la hanche selon leur randomisation à un groupe restrictif (seuil de 80 g/L) ou libéral (seuil de 100 g/L)⁵⁰. Il n'y a pas eu de différence significative dans les scores de récupération fonctionnelle ni dans la durée d'hospitalisation entre les deux groupes. Cependant, les auteurs ont noté un nombre plus élevé de complications cardiovasculaires et de décès dans le groupe restrictif. Ils concluent qu'il faut être prudent en utilisant une stratégie transfusionnelle restrictive chez des patients à risque.

Lotke *et al* ont comparé l'incidence de complications chez 152 patients ayant subi une arthroplastie du genou après randomisation dans un groupe libéral ou restrictif⁵¹. Les patients du groupe libéral se faisaient réinfuser du sang autologue immédiatement après leur chirurgie alors que ceux du groupe restrictif ne le recevaient que si leur [Hb] atteignait 90 g/L. Une augmentation significative du nombre de complications (dont un infarctus du

myocarde et une arythmie) et une tendance non significative à progresser plus lentement en physiothérapie ont été notées dans le groupe restrictif. Les [Hb] moyennes des deux groupes sont cependant restées supérieures ou égales à 100 g/L pendant les trois premiers jours postopératoires (les concentrations subséquentes ne sont pas fournies).

Finalement, Grover *et al* ont étudié 260 patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou afin de déterminer si une stratégie restrictive augmentait le risque d'ischémie myocardique silencieuse par rapport à une stratégie libérale, en absence d'antécédents cardiaques⁵². L'utilisation d'un seuil restrictif (80 g/L) n'a pas augmenté la charge ischémique ni la durée d'hospitalisation par rapport à un seuil libéral (100 g/L).

Ces études sur les stratégies transfusionnelles en chirurgie orthopédique majeure ne font pas consensus et comportent trop peu de patients pour démontrer la sécurité des [Hb] basses auxquelles sont soumis les patients subissant une arthroplastie majeure au CHUM. Rappelons que ces patients, qui ont des comorbidités pouvant compromettre leur réponse à l'anémie, doivent de plus se mobiliser rapidement après leur chirurgie, et que des [Hb] basses pourraient diminuer leur vigueur postopératoire.

Cette absence de données probantes et de recommandations spécifiques à la chirurgie orthopédique majeure se manifeste par une grande variabilité dans la pratique transfusionnelle. En effet, un sondage national réalisé auprès des anesthésiologistes et des chirurgiens orthopédiques du Royaume-Uni a rapporté une variation importante au niveau du seuil d'Hb utilisé pour transfuser (en fonction de la présence ou de l'absence de symptômes ou d'un historique de MCAS) et du nombre d'unités transfusées⁵³. Au Canada, un sondage basé sur des scénarios chirurgicaux (incluant des arthroplasties) faisant varier l'âge et les comorbidités des patients a montré des résultats similaires⁵⁴. Ainsi, si certains médecins utilisent encore une stratégie transfusionnelle libérale, d'autres ont adopté la stratégie transfusionnelle restrictive prônée par l'étude TRICC et l'appliquent chez des patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou.

Certes, l'utilisation d'un seuil restrictif permet de diminuer l'exposition des patients aux risques transfusionnels et d'économiser du sang, dans un contexte où les banques de

sang peinent à fournir la demande, mais il faut s'assurer d'abord et avant tout que cette pratique n'est pas nuisible au patient.

3. Rationnelle

En raison des pertes sanguines importantes associées aux arthroplasties de la hanche et du genou, les patients se retrouvent souvent anémiques suite à leur chirurgie. La façon usuelle de corriger cette anémie aiguë est la transfusion sanguine. Néanmoins, les indications pour transfuser demeurent imprécises malgré les recommandations disponibles. La tendance actuelle, dans plusieurs contextes médicaux et chirurgicaux, est d'utiliser une stratégie transfusionnelle restrictive, suite à la publication de plusieurs études qui ont démontré sa sécurité pour les patients tout en diminuant l'exposition aux risques transfusionnels. Certains remettent cependant en cause la validité de cette pratique chez des patients âgés qui doivent se mobiliser rapidement en période postopératoire, comme ceux ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou. En effet, l'anémie pourrait diminuer la vigueur postopératoire et nuire à la récupération fonctionnelle et à la qualité de vie. Il pourrait alors être plus approprié chez ces patients de cibler une [Hb] plus élevée, entre autres par l'utilisation d'une stratégie transfusionnelle plus libérale. Le projet TRIOS, pour *Transfusion Requirements In Orthopedic Surgery* (besoins transfusionnels en chirurgie orthopédique), avait pour but d'étudier cette question.

4. Hypothèses et objectifs

Dans la première phase du projet TRIOS, nous avons cherché à dresser un portrait de la pratique transfusionnelle au CHUM. Notre hypothèse était que, devant l'imprécision des recommandations pour transfuser en chirurgie orthopédique majeure, la pratique transfusionnelle allait varier à l'intérieur du CHUM.

Dans la deuxième phase du projet TRIOS, à partir des résultats de la première étude qui montraient que les médecins du CHUM utilisent une stratégie transfusionnelle restrictive suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou, nous avons cherché à savoir

si cette pratique, qui maintient les patients anémiques après la chirurgie, était appropriée. Nous avons donc évalué de façon prospective ses conséquences sur la récupération fonctionnelle et sur la qualité de vie des patients en période postopératoire immédiate. Notre hypothèse était qu'il existe, chez les patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou, une [Hb] en dessous de laquelle la récupération fonctionnelle et la qualité de vie sont affectées.

Chapitre 2. Premier article

Red cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicentre cohort study

Élise Vuille-Lessard, Daniel Boudreault, François Girard, Monique Ruel, Miguel Chagnon*, Jean-François Hardy

Département d'anesthésiologie, CHUM Notre-Dame, Université de Montréal

* Département de mathématiques et statistiques de l'Université de Montréal

Transfusion 2010 Oct;50(10):2117-24

Contributions spécifiques des auteurs :

Jean-François Hardy, Daniel Boudreault et François Girard ont élaboré l'hypothèse ainsi que le protocole de recherche. Monique Ruel et Daniel Boudreault (ainsi qu'une stagiaire) ont effectué la collecte de données. J'ai effectué les analyses, en collaboration avec le statisticien Miguel Chagnon, et ai rédigé l'article en collaboration avec Jean-François Hardy, lequel était l'auteur responsable de la publication auprès de la revue TRANSFUSION.

ABSTRACT

BACKGROUND: The indications for red blood cell (RBC) transfusions remain unclear despite published guidelines. Our hypothesis was that the transfusion practice varies inside the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

STUDY DESIGN AND METHODS: A total of 701 charts of patients who underwent a knee or hip arthroplasty or prosthesis revision in three hospitals of the CHUM were reviewed. Demography, hemoglobin (Hb) concentrations, details on transfusions and postoperative adverse events (AE) were collected up until discharge. The primary outcome was the presence or absence of RBC transfusion. Secondary outcomes were the nadir Hb, number of units transfused, discharge Hb, blood losses and postoperative AEs.

RESULTS: The rate of postoperative transfusion was 29%. We found no significant difference between odds ratios of each site for gender, coronary artery disease, chronic heart failure, type of procedure, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status, weight, height, body mass index, body surface area and estimated blood volume. Overall, patients were transfused at a Hb between 75 and 80 g/L. Eighty-five percent of postoperative transfusions could be predicted using only nadir Hb and adding patient characteristics did not substantially improve the model (86.1%). Discharge Hb was below 100 g/L in 66% of patients.

CONCLUSION: There was no difference among hospitals regarding the way RBC transfusions are used. Our data suggest that physicians mainly based their decision to transfuse on a single variable, the Hb concentration, with the use of a restrictive strategy. Future trials should focus on the optimal transfusion trigger to adopt in major orthopedic surgery.

KEY WORDS: Transfusion, erythrocyte, hemoglobin, blood, variation, anemia, orthopedic surgery

LIST OF ABBREVIATIONS

AE: adverse event

ANOVA: analysis of variance

ASA: American Society of Anesthesiologists

AUC: area under the curve

BMI: body mass index

BSA: body surface area

CAD: coronary artery disease

CHF: congestive heart failure

CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Hb: hemoglobin

OR: odds ratio

RBC: red blood cell

RCT: randomized controlled trial

ROC: receiver operating characteristic

SD: standard deviation

TKR: total knee replacement

THR: total hip replacement

TRICC: Transfusion Requirements In Critical Care

INTRODUCTION

Many strategies have been proposed regarding the treatment of postoperative anemia, one of them being the transfusion of allogeneic red blood cells (RBC). Because of concerns about safety of blood and increasing awareness regarding infectious, immunologic and non-immunologic risks associated with RBC transfusions, physicians have come to question the true benefits of the latter.¹ An important randomized controlled trial (RCT) in the critical care setting recommends the use of a restrictive strategy, unless the patient has an active coronary ischemic syndrome.² However, in other clinical settings such as orthopedic surgery, where patients may undergo important blood losses, evidence supporting the use of such a strategy is lacking. Consequently, physicians do not have definitive indications or guidelines to support the need for transfusion of RBC after major orthopedic surgery, leading ultimately to variation in transfusion practice.

Since publication of the Transfusion Requirements In Critical Care (TRICC) trial, a few scenario-based surveys have assessed this phenomenon.^{3,4} Young et al.⁴ documented considerable variation in transfusion practice among orthopedic surgeons and anesthesiologists in the United Kingdom, while Turgeon et al.³ obtained similar results among Canadian anesthesiologists in an orthopedic surgery scenario. However, to our knowledge, only one recent observational study has actually characterized the existing variation in transfusion practice.⁵ Nevertheless, this study did not focus on the transfusion trigger and only included total hip arthroplasties. Our hypothesis was that transfusion practice varies among hospitals due to uncertainty. To document this variability, we retrospectively studied transfusion practice in three major hospitals at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) in 701 patients who underwent major orthopedic surgery between 2002 and 2006.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patient population

We performed a retrospective cohort study of transfusion practice after major orthopedic surgery in the three hospitals of the CHUM (Hôtel-Dieu, Notre-Dame and St-Luc). A total of 701 consecutive charts from patients operated between March 2002 and October 2006 was reviewed. During that period, the three hospital services functioned as independent entities. Surgery included total hip and knee replacement and revision surgeries. There were no exclusion criteria. The study protocol was approved by the institutional review board and written patient consent was waived by the ethics' committee.

Data collection

Trained abstractors reviewed the medical records using explicit abstraction instruments. Only three abstractors were used, in order to reduce the error due to individual variability. Data extracted included demographic characteristics, comorbid conditions, type of surgery, medication before, during and after the operation, blood losses, perioperative and postoperative blood transfusions, number of units transfused, laboratory data, adverse events (AEs) and death. Detailed information on hemoglobin (Hb) concentrations and timing of transfusion was also extracted. Data were collected up to hospital discharge.

Comorbid conditions were defined as known anemia, hemostatic defect, cancer, chronic bleeding condition, coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF).

Postoperative AEs and death until discharge were recorded. AEs were categorized as cardiac, respiratory and infectious, as well as non specific symptoms of anemia.

Outcome variables

The primary outcome variable was the presence or absence of a RBC transfusion.

The secondary outcome was the nadir Hb. It was defined, for those patients who were transfused, as the Hb value recorded just before transfusion (pre-transfusion Hb). If the patient was transfused more than once, the pre-transfusion Hb concentration of the first

transfusion was used. If there was no value for the first transfusion however, we took the value used for the second transfusion. We included transfusions made in the Post Anesthesia Care Unit but excluded all intraoperative transfusions from our analysis as the decision to transfuse is generally taken in a context of emergency and is not always based on a Hb value. For those patients who were not transfused, the nadir Hb was defined as the lowest Hb concentration reached after surgery until discharge.

Other secondary outcomes were the number of units transfused, discharge Hb, blood losses and postoperative AEs. To calculate total blood losses, we used a formula published in previous studies (see Appendix 1)⁶⁻⁸ and 350 ml as the volume of one RBC unit.

Statistical analysis

Characteristics of patients who were transfused were compared to those of patients who were not using chi-square test, Fisher's exact probability test and Student-t test. We performed descriptive analyses comprised of means \pm standard deviation (SD) for continuous variables and relative frequencies for categorical variables. We compared patient characteristics among hospitals using analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey contrast if necessary. A receiver operating characteristic curve (ROC) was constructed to determine the Hb concentration which had the best combination of sensitivity and specificity in predicting transfusion. A multivariate stepwise logistic regression was used to examine the impact of some variables (nadir Hb, gender, CAD, CHF, type of procedure, age, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status, weight, height, body mass index (BMI), body surface area (BSA) and estimated blood volume) on the decision to transfuse. Another stepwise multivariate logistic regression, including interaction terms between these variables and the hospital site, was used to examine if the regression models performed in a similar fashion depending on the hospital site. If the interaction term was not significant, it meant that there was no significant difference between the odds ratios (OR) of the three hospital sites, i.e. the variables were used in a similar fashion in all three hospital sites. All analyses used significance levels of $p < 0.05$ and were performed with SPSS for Windows version 15.0 (Chicago, IL).

RESULTS

The study cohort comprised 701 patients, predominantly women (65.3%), with a mean age of 66.5 ± 12.1 years and overweight (mean BMI, 30.0 ± 6.2 kg/m²). The majority of patients (94.4%) had an ASA physical status of 2 or 3; 21.5% had CAD and 2.6% presented CHF. Patients were operated mainly for total replacement surgery (83.3%), knee and hip in almost equal proportions (44.1% and 39.2% respectively).

Patients were grouped according to their postoperative transfusion status (Tables 1 and 2). Five patients were transfused only intraoperatively and were, thus, analyzed in the non transfused group. Those who received postoperative transfusions (28.8%) were older, were women in a greater proportion, had a smaller BMI and a lower estimated blood volume ($p < 0.001$) and presented a higher incidence of CAD ($p = 0.004$) (Table 1). Transfused patients had lower preoperative Hb concentrations, had almost twice as much blood losses compared to those who were not transfused, had lower nadir Hb concentrations and had a longer length of stay ($p < 0.001$) (Table 2).

Patients' demographic characteristics were compared among hospitals (Table 3). Characteristics were similar regarding age, gender, weight, height, BSA, BMI, estimated blood volume, ASA physical status, comorbidities and preoperative Hb. Prevalence of preoperative anemia was 18%. There were significant differences among hospitals in the distribution of procedures, nadir Hb and blood losses, as well as discharge Hb and length of stay. The pre-transfusion Hb, as well as the number of units transfused during the first transfusion episode, did not differ significantly among hospitals ($p = 0.376$).

Mean Hb concentration before transfusion (or nadir Hb for non transfused patients) was 75 ± 9 g/L, 75% of patients being transfused when their Hb concentration fell below 80 g/L. Mean number of transfusions per patient was 1.37 ± 0.67 (median, 1). Mean number of units transfused during the first transfusion episode was 1.5 ± 0.5 , 50% of transfused patients receiving only one unit.

Using a ROC curve analysis, nadir Hb was a significant predictor of postoperative transfusion status (area under the curve or AUC, 0.896; CI 95%: 0.870, 0.922) (Fig. 1). A logistic regression showed that the Hb concentration at which the risk of a patient of being transfused became greater than 50% was 78.5 g/L. Considering this value as the transfusion

trigger, the model was able to predict if a patient was transfused 85.0% of the time, with a sensitivity of 70.8% and specificity of 90.8%. The associated OR was 0.84 (CI 95%: 0.81, 0.86).

Patients' characteristics were then added to try to improve the model. Age, included as a continuous variable, improved the model somewhat (OR, 1.04; CI 95%: 1.02, 1.06) with an increase in the percentage of patients who were classified correctly from 85.0% to 86.1%. This percentage increased again, to 88.1%, when hospital site was included in the model. Gender, CAD, CHF, type of procedure, ASA physical status, weight, height, BMI, BSA and estimated blood volume were not included in the model by the stepwise selection (Table 4). However, even though there was an additive hospital effect, we found no significant difference between ORs of each site for every parameter we studied. Thus, the OR for Hb concentration is the same between hospital sites ($p = 0.751$), as well as gender, CAD, CHF, type of procedure, age, ASA physical status, weight, height, BMI, BSA and estimated blood volume ($p > 0.05$).

The complete model (nadir Hb, age and hospital site) made the AUC increase only slightly, from 0.896 to 0.920 (CI 95%: 0.897, 0.943). Thus, nadir Hb was the strongest predictor of postoperative transfusion and patient characteristics were little taken in account in the decision to transfuse. We were not able to explain the remaining 11.9% of transfusions or 0.080 of AUC.

A visual determination of the pre-transfusion Hb between 75 g/L and 80 g/L confirms the findings of the ROC curve analysis (Fig. 2). The pre-transfusion Hb can also be visualized in the distribution of discharge Hb concentrations: only 6.7% of patients were discharged with Hb concentrations less than 80 g/L (Fig. 3). Mean discharge Hb concentration was 95.6 ± 12 g/L, ranged from 61 g/L to 141 g/L and was below 100 g/L in 66% of patients (Fig. 3).

No matter the postoperative transfusion status, there were few AEs during the entire hospital stay: 0.3% deaths; 1.1% cardiac events; 1.1% respiratory events, 1.6% infectious events and 13.7% presented symptoms of anemia; there were significantly more cardiac and respiratory AEs and symptomatic anemia in transfused patients ($p < 0.05$). However,

sample size was too small to determine if mortality as well as infectious AEs were also more prevalent in this group of patients.

DISCUSSION

Contrary to our hypothesis, transfusion practice (i.e. the way RBC transfusions are used) after major arthroplasties did not vary among hospitals of the CHUM. More importantly, as 85.0% of transfusions could be predicted using only nadir Hb, our data suggest that the decision to transfuse is mainly based on a single variable, the Hb concentration, and that the patients' characteristics are not – or little – considered. Finally, our study shows that a restrictive approach is used, with a pre-transfusion Hb ranging between 75 g/L and 80 g/L and that two thirds of patients are anemic (Hb < 100 g/L) at the time of discharge.

Indeed, although we could observe a variation in the percentage of transfused patients between hospitals, we could not find any difference in the use of RBC transfusions between hospitals when studying each variable potentially involved in the decision to transfuse. This hospital effect could be due to a higher mean preoperative Hb and smaller total blood losses at St-Luc Hospital compared to the other two sites (Table 3). It should be noted that total blood losses were not included in the logistic regression because it was impossible to determine blood losses at the time the decision to transfuse was made. All this being said, despite being statistically significant, the difference due to hospital site was small (the AUC increased by 2% when hospital site was added to the model).

It is well accepted that the decision to transfuse should be based on both Hb concentration and the capacity of the patient to compensate for anemia. However, despite all the intricacies and nuances of transfusion guidelines, surveys have highlighted the importance attributed to Hb concentration when transfusing.⁹ In our study, we have shown that, clearly, physicians mainly base their decision to transfuse on a single variable, the Hb concentration. We were unable to find any other studies which quantified, as precisely as we did, the role of Hb concentration in the decision to transfuse. Furthermore, although age had a modest influence, some patients' characteristics which should have been likely to

influence the decision to transfuse, such as CAD and CHF, were not taken into account. This observation is contrary to what has been documented in other studies, where the presence of comorbid conditions did have an influence.^{10,11}

No matter the criteria which are taken into account in the decision to transfuse, there is an extensive body of literature reporting inter-institutional variability in the transfusion practice. This variation, described through transfusion rates and transfusion triggers, has been documented in various clinical settings,¹²⁻¹⁴ in critical care,^{9,15} coronary artery bypass grafting,¹⁶⁻¹⁸ orthopedic surgery^{5,19,20} and hip fracture surgery,²¹ and sometimes through scenario based surveys.^{3,15,17} These studies mainly attribute the variability observed to the conflicting evidence existing in transfusion medicine. In our study, we did not find any variation in the use of RBC transfusions among hospitals. This could be explained by the rallying of physicians around the conclusions of a major RCT, the TRICC trial, which suggests that a restrictive transfusion strategy is safe.² Indeed, the trend emerging from our results indicates the use of a restrictive strategy,²² most of our patients having been transfused at Hb concentrations between 70 g/L and 80 g/L (first and third quartiles) and with few RBC units.

The ASA guidelines strongly recommend to transfuse when the Hb concentration falls below 60 g/L and consider it usually unnecessary over 100 g/L.²³ In our study, all patients whose Hb concentration dropped below 60 g/L were transfused. However, despite a detailed review of the data, we are unable to explain the transfusions which occurred at Hb concentrations above 100 g/L. Thus, pre-transfusion Hb concentrations did cover a large interval, overall, despite the predominance of a restrictive strategy. As a result of this practice, patients were anemic at the time of discharge. It is interesting to note that two patients left the hospital with a Hb concentration below 70 g/L. One had to come back two days after discharge to be transfused. This situation, as well as the transfusions ordered in patients with a Hb concentration above 100 g/L, raises questions on the awareness of physicians regarding the use of RBC transfusions. This possible inappropriateness of the practice could explain the 11.9% of transfusions that defy our logistic regression model.

The use of a restrictive strategy also raises questions on the impact of low Hb concentrations on patients having undergone major arthroplasty. While such a practice is

not expected to have any effect on morbidity and mortality,² it remains unclear whether a lowered transfusion threshold allows optimal functional recovery and quality of life. The latter concerns are particularly important in the orthopedic context and, as highlighted previously, we should be “careful in extrapolating the findings of the TRICC study ... to patients outside critical care”.²⁴ Indeed, while critical care patients remain relatively inactive, patients having undergone a major arthroplasty have to mobilise and undertake rehabilitation as soon as possible. Thus, assuming a higher Hb concentration results in a higher “energy level”, these patients might gain from a more liberal transfusion threshold compared to other, less active, populations, such as critical care patients. A restrictive strategy might even be detrimental to these elderly and often anemic patients, not only by not allowing them to derive maximal benefits from their surgery, but also by being responsible for AEs. In fact, Foss et al. showed recently that a restrictive transfusion strategy was associated with increased cardiac events and mortality.²⁵ Thus, the more rapid recovery possibly induced by a liberal strategy might outweigh the risks associated with transfusions. Conlon et al. found a positive correlation between discharge Hb concentration and quality of life after primary hip arthroplasty.²⁶ Higher Hb concentrations have also been associated with better early functional outcome after hip fracture repair.^{27,28} Moreover, Halm et al. showed that transfusions were associated with lower odds of readmission after hip fracture surgery for patients with a trigger Hb concentration less than 100 g/L, and those with a trigger Hb concentration of at least 100 g/L had better risk-adjusted functional mobility scores.²⁹ However, Carson et al. did not find any difference in the ability to walk at discharge between the symptomatic transfusion group and the threshold transfusion group.³⁰ Thus, the benefits, or lack thereof, of a more liberal strategy remain unclear, particularly in the context of major joint replacement surgery, where few studies have been conducted.

A 2600-patient, multicenter clinical trial is now being conducted by Carson et al. to determine whether a more aggressive transfusion strategy in patients with cardiovascular disease or cardiovascular risk factors undergoing surgical hip fracture repair is associated with improved functional recovery and decreased risk of adverse postoperative outcomes.³¹

The conclusions of this RCT could provide evidence on the benefits of a higher transfusion trigger on functional recovery.

Strengths of our study include the large number of charts reviewed and the efforts made to determine as precisely as possible the relationship between nadir Hb and transfusion status. Weaknesses include the retrospective nature of the study and, as this was an observational study subject to uncontrolled confounding, the fact that we could not evaluate the effects of RBC transfusion. Although those who were transfused had more AEs, we could not determine if the latter were due to transfusion *per se* or to the existing comorbidities of transfused patients.

In conclusion, we have shown that, at present, physicians rely on the Hb concentration to guide transfusion practice and that they have adopted a restrictive strategy, resulting in persistent postoperative anemia in 66% of patients. Whether patients would benefit from a more liberal transfusion strategy after major arthroplasty requires further study. Equipoise, a “state of genuine uncertainty within the expert medical community regarding the comparative therapeutic merits of each arm in a trial”,³² is required by the ethics of clinical research when planning a RCT. It appears that, in the management of anemia after a major arthroplasty in an elderly patient population, equipoise does exist and that a RCT is justified to determine the optimal transfusion strategy. *In fine*, such a study will allow patients to make an informed consent regarding the benefits and the risks of transfusion after total hip or knee arthroplasty.

AKNOWLEDGMENTS

We thank Roger Perron, for the database management, François Hélie, for the scientific advice and Rachel McGraw, for the data collection.

REFERENCES

1. Hebert PC, Schweitzer I, Calder L, Blajchman M, Giulivi A. Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion. *Can Med Assoc J* 1997;**156**: S9-S26.
2. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;**340**: 409-17.
3. Turgeon AF, Fergusson DA, Doucette S, Khanna MP, Tinmouth A, Aziz A, Hebert PC. Red blood cell transfusion practices amongst Canadian anesthesiologists: a survey. *Can J Anaesth* 2006;**53**: 344-52.
4. Young SW, Marsh DJ, Akhavan MA, Walker CG, Skinner JA. Attitudes to blood transfusion post arthroplasty surgery in the United Kingdom: a national survey. *Int Orthop* 2008;**32**: 325-9.
5. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Moller B, Johnsen SP. [Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery]. *Ugeskr Laeger* 2009;**171**: 973-7.
6. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997;**37**: 1070-4.
7. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996;**13**: 465-78.
8. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;**43**: 459-69.
9. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, Pagliarello G, Sandham D, Schweitzer II, Boisvert D, Calder L. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999;**3**: 57-63.
10. Brown RL, Edwards JA, Nutz JF. Variation in a medical faculty's decisions to transfuse. Implications for modifying blood product utilization. *Med Care* 1992;**30**: 1083-96.
11. Shehata N, Wilson K, Mazer CD, Tomlinson G, Streiner D, Hebert P, Naglie G. Factors affecting perioperative transfusion decisions in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2006;**105**: 19-27.
12. Baele PL, De Bruyere M, Deneys V, Dupont E, Flament J, Lambermont M, Latinne D, Steensens L, Van Camp B, Waterloos H. Results of the SAnGUIS study in Belgium. A concerted action of the Commission of the European Communities IVth

- Medical and Health Research Programme. The Belgium SAnGUISt Study Group. Safe AND Good Use of blood In Surgery. *Acta Chir Belg* 1994;**94 Suppl**: 1-61.
13. Hasley PB, Lave JR, Hanusa BH, Arena VC, Ramsey G, Kapoor WN, Fine MJ. Variation in the use of red blood cell transfusions. A study of four common medical and surgical conditions. *Med Care* 1995;**33**: 1145-60.
 14. Hutton B, Fergusson D, Tinmouth A, McIntyre L, Kmetz A, Hebert PC. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. *Can J Anaesth* 2005;**52**: 581-90.
 15. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, Pagliarello G, Schweitzer I, Calder L. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1998;**26**: 482-7.
 16. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA* 1991;**265**: 86-90.
 17. Shehata N, Wilson K, Mazer CD, Tomlinson G, Streiner D, Hebert P, Naglie G. The proportion of variation in perioperative transfusion decisions in Canada attributable to the hospital. *Can J Anaesth* 2007;**54**: 902-7.
 18. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998;**88**: 327-33.
 19. Audet AM, Andrzejewski C, Popovsky MA. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopedic surgery: a multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998;**21**: 851-8.
 20. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, Hao SH, Chapman RH, Poss R. Red cell transfusions in total knee and total hip replacement surgery. *Transfusion* 1991;**31**: 531-7.
 21. Poses RM, Berlin JA, Noveck H, Lawrence VA, Huber EC, O'Hara DA, Spence RK, Duff A, Strom BL, Carson JL. How you look determines what you find: severity of illness and variation in blood transfusion for hip fracture. *Am J Med* 1998;**105**: 198-206.
 22. Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *JAMA* 1995;**273**: 1439-44.
 23. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;**105**: 198-208.
 24. Wallis JP. Red cell transfusion triggers. *Transfus Apher Sci* 2008;**39**: 151-4.

25. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009;**49**: 227-34.
26. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg* 2008;**106**: 1056-61.
27. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008;**37**: 173-8.
28. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003;**43**: 1717-22.
29. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003;**43**: 1358-65.
30. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bunce G, McClelland B, Duff A, Noveck H. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;**38**: 522-9.
31. Carson JL, Terrin ML, Magaziner J, Chaitman BR, Apple FS, Heck DA, Sanders D. Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS). *Transfusion* 2006;**46**: 2192-206.
32. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;**317**: 141-5.

FIGURES AND LEGENDS

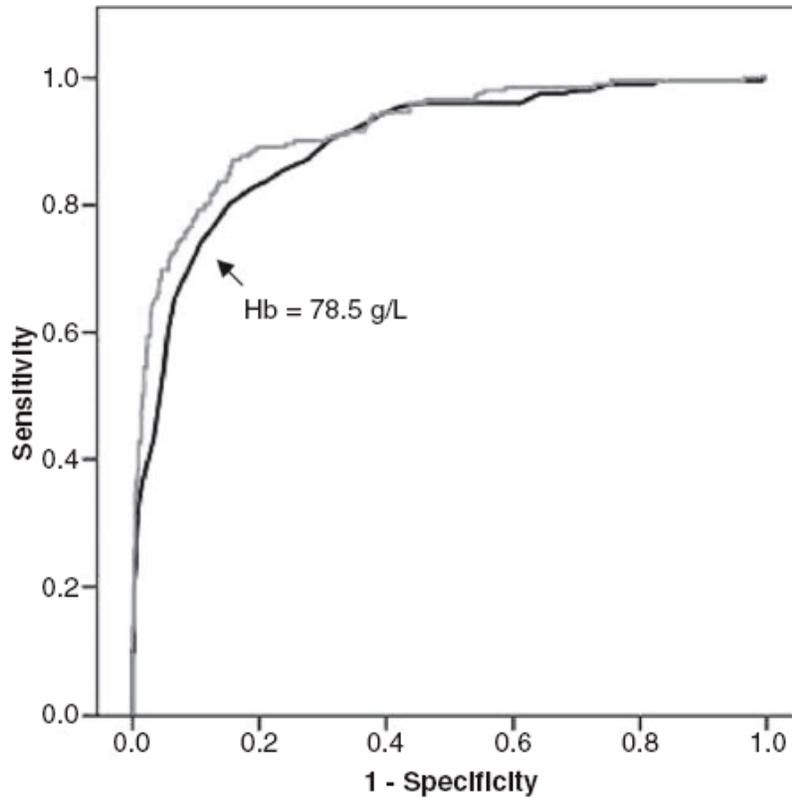


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves resulting from logistic regression modelling predicting postoperative transfusion status for various hemoglobin (Hb) values. The black curve includes only nadir Hb (area under the curve or AUC = 0.896). The risk of a patient of being transfused reaches 50% at 78.5 g/L of Hb, and is multiplied by 0.836 (i.e. decreases) for each increase in 1 g/L of Hb. The grey curve (AUC = 0.920) includes all patient characteristics that significantly improve the model (age and hospital; see text for more details).

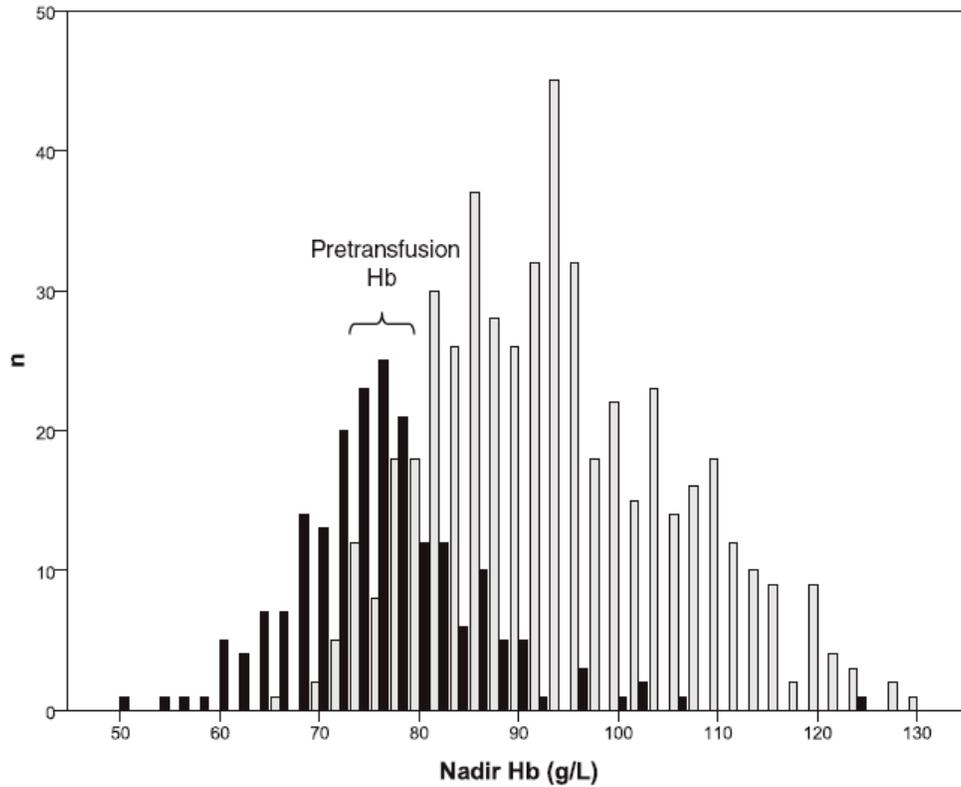


Fig. 2. Visual determination of the transfusion trigger. Dark bars represent patients who were transfused and pale bars those who were not. Visually, the transfusion trigger lies between 75 and 80 g/L. Hb: hemoglobin

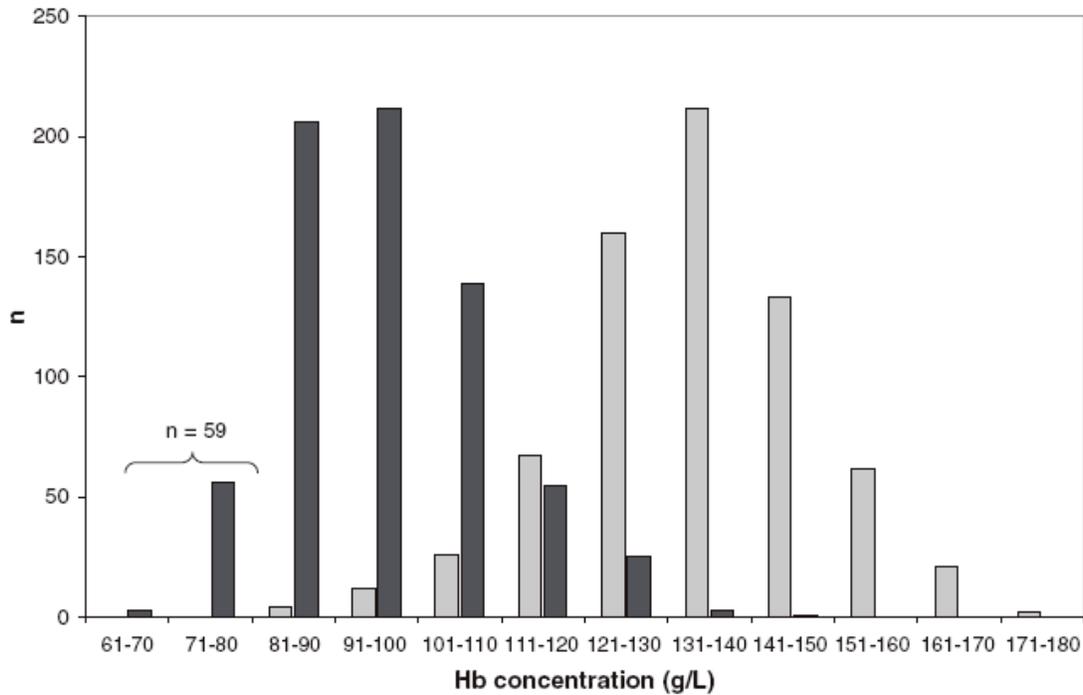


Fig. 3. Distribution of patients according to their preoperative (pale bars) and discharge (dark bars) hemoglobin (Hb) concentrations. Prevalence of preoperative anemia was 18%. A small number of patients was discharged with Hb concentrations less than 80 g/L, suggesting that patients are transfused to maintain a Hb concentration over 71-80 g/L.

TABLE 1. Demography by postoperative transfusion status (N=701)

Characteristic	Transfused n=202	Not transfused n=499	p value
Age (years)	69.7 ± 11.8	65.2 ± 12.0	<0.001
Gender			
Male	50 (24.8)	193 (38.7)	<0.001
Female	152 (75.2)	306 (61.3)	
Weight (kg)	71.6 ± 16.3	81.7 ± 17.2	<0.001
Height (m)	1.61 ± 0.11	1.63 ± 0.10	0.016
BMI (kg/m ²)	27.7 ± 5.9	30.8 ± 6.2	<0.001
Estimated blood volume* (mL)	4414 ± 625	4784 ± 624	<0.001
ASA			0.152
1	9 (4.5)	28 (5.6)	
2	122 (60.4)	328 (65.9)	
3	70 (34.7)	142 (28.5)	
4	1 (0.5)	0 (0.0)	
Type of surgery			0.038
TKR	88 (43.6)	221 (44.3)	
TKR revision	12 (5.9)	57 (11.4)	
THR	82 (40.6)	193 (38.7)	
THR revision	20 (9.9)	28 (5.6)	
CAD			0.006
Yes	57 (28.4)	94 (18.9)	
No	144 (71.6)	404 (81.1)	
CHF			0.926
Yes	5 (2.5)	13 (2.6)	
No	196 (97.5)	485 (97.4)	

* Calculated with the formula described in Appendix 1.

Data are reported as mean ± standard deviation (SD) for continuous variables and as number (%) for categorical variables.

BMI = body mass index; ASA = preoperative physical status according to the American Society of Anesthesiologists; TKR = total knee replacement; THR = total hip replacement; CAD = coronary artery disease; CHF = chronic heart failure.

TABLE 2. Postoperative characteristics of patients by postoperative transfusion status (N=701)

Characteristic	Transfused n=202	Not transfused n=499	p value
Preoperative Hb (g/L)	126 ± 15	137 ± 14	<0.001
Nadir Hb (g/L)	75 ± 9	94 ± 12	<0.001
Total blood losses* (mL)	1047 ± 390	583 ± 216	<0.001
Discharge Hb (g/L)	93 ± 11	97 ± 13	<0.001
Length of stay (days)	10.0 ± 12.8	6.6 ± 3.5	<0.001
Adverse events†			
Cardiac	6 (3.0)	2 (0.4)	0.009
Respiratory	5 (2.5)	3 (0.6)	0.048
Infectious	6 (3.0)	5 (1.0)	0.087
Symptoms of anemia	63 (31.2)	33 (6.6)	<0.001
Death	2 (1.0)	0 (0.0)	0.083

* Calculated with the formula described in Appendix 1.

† Fisher exact probability test

Hb = hemoglobin

TABLE 3. Comparison of patients between the three sites

	Hôtel-Dieu N = 193	Notre-Dame n = 138	St-Luc n = 370	P value
DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS				
Age (years)	65.4 ± 12.5	66.4 ± 13.4	67.0 ± 11.3	0.319
Females (%)	130 (67.4)	78 (56.5)	250 (67.6)	0.052
BMI (kg/m ²)	30.5 ± 6.4	27.8 ± 6.0	30.3 ± 6.1	0.002
Estimated blood volume* (mL)	4671 ± 588	4617 ± 636	4710 ± 669	0.458
Preoperative Hb (g/L)	133 ± 14	132 ± 16	135 ± 14	0.033
ASA (% 1/2/3/4)	4/65/30/1	6/66/28/0	5/63/32/0	0.662
Type of surgery (knee/hip)	115/78	31/107	232/138	<0.001
CAD (%)	39 (20.2)	40 (29.4)	72 (19.5)	0.047
CHF (%)	3 (1.6)	1 (0.7)	14 (3.8)	0.091
POSTOPERATIVE CHARACTERISTICS				
Patients transfused (%)	77 (39.9)	64 (46.4)	61 (16.5)	<0.001
Pre-transfusion Hb (g/L)	76 ± 10	76 ± 8	74 ± 10	0.376
Nadir Hb (g/L)	85 ± 13	87 ± 14	91 ± 14	<0.001
Total blood losses* (mL)	789 ± 350	841 ± 448	639 ± 287	<0.001
Number of units transfused during the first transfusion episode	1.51 ± 0.53	1.53 ± 0.50	1.51 ± 0.54	0.955
Discharge Hb (g/L)	93 ± 11	97 ± 11	96 ± 13	0.005
Length of stay (days)	7.9 ± 4.1	10.5 ± 15.6	6.3 ± 2.3	<0.001

* Calculated with the formula described in Appendix 1.

Data are reported as mean ± standard deviation (SD) for continuous variables and as number (%) for categorical variables.

BMI = body mass index; Hb = hemoglobin; ASA = preoperative physical status according to the American Society of Anesthesiologists; CAD = coronary artery disease; CHF = chronic heart failure.

TABLE 4. Final logistic regression on the probability of being transfused

Variable	OR	CI (95%)	p value
Nadir Hb (g/L)	0.82	[0.79, 0.85]	<0.001
Age (years)	1.05	[1.02, 1.08]	<0.001
Hospital			<0.001
Hôtel-Dieu	3.91*	[2.14, 7.17]	<0.001
Notre-Dame	8.91*	[4.09, 19.45]	<0.001

* Reference hospital is St-Luc.

CI = confidence intervals; OR = odds ratio; Hb = hemoglobin

There was no significant difference between the odds ratios (OR) of the three hospital sites for all variables ($p > 0.05$).

Appendix 1**Total blood loss formulas**

Total blood loss was calculated using the following formulas:⁶⁻⁸

Total RBC loss (mL) = [Uncompensated RBC loss (mL)] + [Compensated RBC loss (mL)]

[Uncompensated RBC loss (mL)] = [Initial RBC (mL)] – [Final RBC (mL)]

[Compensated RBC loss (mL)] = [Sum of RBCs received from the various sources of transfusion]

Initial RBC = [Estimated blood volume (mL)] × [Initial Hct level (%)] (preoperative)

Final RBC (mL) = [Estimated blood volume (mL)] × [Final Hct level (%)] (at discharge)

Estimated blood volume (mL) = Women: [Body surface area (m²)] × 2430

Men: [Body surface area (m²)] × 2530

Body surface area (m²) = $0.0235 \times [\text{height (cm)}]^{0.42246} \times [\text{weight (kg)}]^{0.51456}$.

RBC: red blood cell; Hct: hematocrit.

Chapitre 3. Deuxième article

Postoperative anemia does not impede functional outcome and quality of life early after hip and knee arthroplasties

Élise Vuille-Lessard, Daniel Boudreault, François Girard, Monique Ruel, Miguel Chagnon*, Jean-François Hardy

Département d'anesthésiologie, CHUM Notre-Dame, Université de Montréal

* Département de mathématiques et statistiques de l'Université de Montréal

Transfusion 2011 Aug 2. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03272.x.

Contributions spécifiques des auteurs :

Jean-François Hardy, Daniel Boudreault et François Girard ont élaboré l'hypothèse ainsi que le protocole de recherche. Monique Ruel a coordonné et effectué la collecte de données (avec l'aide de stagiaires). J'ai participé à la collecte de données, effectué les analyses, en collaboration avec le statisticien Miguel Chagnon. J'ai rédigé l'article en collaboration avec Jean-François Hardy, lequel était l'auteur responsable de la publication auprès de la revue TRANSFUSION.

ABSTRACT

BACKGROUND: Clinicians have adopted a restrictive transfusion threshold (75-80 g/L) after major orthopedic surgery. Anemia may be associated with a decrease in postoperative vigor. We hypothesize that, in these patients, a threshold hemoglobin (Hb) concentration exists below which functional recovery and quality of life (QoL) become difficult.

STUDY DESIGN AND METHODS: A prospective, observational cohort study in 305 patients ≥ 60 years undergoing a total hip or knee arthroplasty was conducted. Major outcome variables were distance walked in 6 minutes (6MWT), score on the Borg Scale for perception of effort, maximal dominant hand strength and Short Form 36 (SF-36) QoL assessment in the preoperative and early postoperative periods. Patients were categorized according to their Hb the day of the postoperative 6MWT (≤ 80 , 81-90, 91-100, and > 100 g/L).

RESULTS: There was no difference between Hb groups in the decrease of the distance walked preoperatively versus postoperatively. For both moments of observation, the 6MWT was not significantly different between Hb groups ($p = 0.190$). Similar results were found with perception of effort, maximal dominant hand strength and SF-36 QoL assessment scores. In a regression model, the fall in Hb concentration could explain only 1.9% of the total variation observed in the 6MWT ($p = 0.008$).

CONCLUSION: Moderate anemia is not associated with an impaired functional recovery or QoL in the immediate postoperative period following major arthroplasties. Further studies will be required to determine the long term consequences of a restrictive transfusion strategy in these patients.

KEY WORDS: Anemia, red blood cell transfusion, orthopedic surgery, functional recovery, quality of life

LIST OF ABBREVIATIONS

6MWT: 6 minute walk test
AE: adverse event
ANOVA: analysis of variance
ASA: American Society of Anesthesiologists
BMI: body mass index
CAD: coronary artery disease
CAS: cumulated ambulation score
CHF: congestive heart failure
CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CLAS: cancer linear assessment score
CR: category ratio
FACT-Anemia: functional assessment of cancer therapy-anemia
FIM: functional independence measure
FSI: functional status index
Hb: hemoglobin
LOS: length of stay
MCS: SF-36 mental component score
N/A: not available
PCS: SF-36 physical component score
QoL: quality of life
RBC: red blood cell
RCT: randomized controlled trial
SD: standard deviation
SED: standard error of the mean
SF-36: Short Form 36
THA: total knee arthroplasty
TKA: total hip arthroplasty
TRICC: Transfusion Requirements In Critical Care
VAS: visual analogue score

INTRODUCTION

Anemia is frequent after hip and knee replacement surgeries. Transfusion of allogeneic red blood cells (RBC) is one of the many strategies used to treat this condition. An important randomized controlled trial (RCT) in the critical care setting, the Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) trial, recommended the use of a restrictive transfusion strategy, unless the patient has an active coronary ischemic syndrome.¹ Since then, physicians have adopted a more restrictive approach to transfusion not only in the critical care setting² but also in other settings where patients may undergo important blood losses, such as orthopedic surgery,³ keeping patients anemic in the early postoperative period. While such a practice is not expected to have any effect on morbidity and mortality,¹ it remains unclear whether a lowered transfusion threshold allows optimal functional recovery and quality of life (QoL) following major orthopedic surgeries. Patients undergoing hip and knee replacement surgeries are often elderly and have several comorbidities that can lower their tolerance to anemia. They are asked to mobilize as soon as possible after surgery and this increases their metabolic demand. It has been shown that anemia could affect functional recovery after hip fracture surgery^{4,5} and hip arthroplasty⁶ by decreasing postoperative vigor and QoL. However, most studies are retrospective (or prospective but include few patients), do not include knee arthroplasties or look only at functional outcome or QoL but not both.

The objective of our study was to evaluate the relationship between hemoglobin (Hb) concentration and functional recovery and QoL following major arthroplasties in order to determine the Hb threshold concentration below which these outcomes are impaired. We evaluated the effects of anemia on functional outcome and QoL in 305 patients who underwent major hip or knee replacement surgery between May 2008 and August 2010 in a major teaching hospital of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

MATERIALS AND METHODS

Study design and patient population

We conducted a prospective, observational cohort study examining the effects of anemia on functional recovery and QoL in the immediate postoperative period following hip and knee replacement surgery. Inclusion criteria were age ≥ 60 years, isolated total hip (THA) or total knee (TKA) arthroplasty or revision surgery, non-malignant condition, elective surgical procedure and ability to walk prior to surgery. The study protocol was approved by the institutional review board and written patient consent was obtained.

Outcome variables

The primary outcome variable was distance walked in 6 minutes. Three other important outcomes were evaluated: scoring on the Borg Category Ratio 10 (CR10) Scale for perception of effort, maximal dominant hand strength and Short Form 36 (SF-36) QoL assessment before and 1-10 days after the operation. These four outcomes are referred to as our major outcome measures. We also examined the incidence of pain, nausea, dyspnea and dizziness during the 6 minute walk test (6MWT), delay between surgery and postoperative 6MWT, length of stay (LOS; all 305 patients including those waiting for transfer in a rehabilitation facility), prolonged hospital stay (those patients staying over 8 days for a medical condition – a surrogate marker for AEs), major adverse events (AEs) and death. Hb levels and perioperative and postoperative blood transfusions including the number of units transfused were recorded during the hospital stay.

Data collection

Trained abstractors reviewed the medical records using explicit abstraction instruments. Data extracted included demographic characteristics; comorbid conditions; diagnosis; type of surgery; medication before, during and after the operation; type of anesthesia; blood losses; perioperative and postoperative blood transfusions including the number of units transfused; laboratory data, including Hb concentration the day of the 6MWT; LOS; AEs; and death. Data were collected up to the 6MWT, the latter being done

as soon as the patient was able to. There was no standard time period for all patients. Only data regarding discharge (day and reason for prolonged hospital stay) were collected after the 6MWT.

Comorbid conditions were defined as known anemia, hemostatic defect, cancer, chronic bleeding condition, coronary artery disease (CAD), and congestive heart failure (CHF). AEs were categorized as cardiac, respiratory, neurological, infectious, as well as non specific symptoms of anemia. Reasons for a hospital stay longer than 8 days were also recorded.

Data on functional capacity and QoL were obtained preoperatively (in the preadmission clinic) and postoperatively (one to 10 days after surgery). The 6MWT was conducted under the supervision of a physiotherapist in a straight, flat corridor, with the patient's usual assistance for preoperative measurements and with the help of a walker for postoperative measurements. Patients were allowed to stop during the test. Factors that limited the patient's performance during the 6MWT, such as pain, fatigue, nausea, dyspnea and dizziness, were recorded. The patient was asked to score the effort required during the 6MWT using the 12 point Borg CR10 Scale⁷ (see Appendix 1). The maximal dominant hand strength (three consecutive measurements using a dynamometer; 5 sec intervals) was obtained at the same time periods. SF-36 QoL assessments (version 2) were filled out by patients alone or with the help of one of the research assistants pre and postoperatively. SF-36 scores [Physical Component Score (PCS) and Mental Component Score (MCS)] were calculated using QualityMetric Inc. SF Health Outcomes™ Scoring Software (Lincoln, RI).

Statistical analysis

Data were analyzed in view of determining a Hb concentration below which functional recovery and QoL are impaired. Patients were categorized in four groups according to their Hb concentration the day of the postoperative 6MWT: ≤ 80 , 81-90, 91-100, and > 100 g/L. Sample size calculation was based on an estimated difference of 6MWT mean distances of 5 metres between each of the four groups and a standard deviation of 10 metres. The analysis was based on three comparisons (≤ 80 versus 81-90, 81-90 versus 91-100, and 91-100 versus > 100) thus giving an alpha of 0.0166. The power

was set at 80%. With these assumptions, we required 86 patients per group or 344 overall. This assumed that there was equal enrolment across the groups, which was not the case so the final analysis was conducted on 305 patients (see Discussion). The characteristics of patients in different Hb groups were compared using one way analysis of variance (ANOVA) followed if necessary by Tukey contrast and chi-square test or Fisher's exact probability test when appropriate. Repeated measures ANOVA were performed to evaluate the effect of time (preoperative versus postoperative) on the major outcome measures (within-subject effect) and the effect of Hb group on the same measures (between-subject effect), as well as the interaction between those two effects. The associations with postoperative Hb concentration and difference in Hb concentration preoperatively versus postoperatively as continuous variables were studied with Pearson correlation for continuous variables and Student's t-test for categorical variables. To study the impact of sex and surgery variables on significant associations found, a hierarchical regression was performed with sex and surgery variables in the first block and other variables, including the postoperative day the 6MWT was performed as well as transfusions and number of units transfused, one at time, in the second block. All analyses used significance levels of $p < 0.05$ and were performed with SPSS for Windows version 17.0 (Chicago, IL).

RESULTS

From May 2008 to August 2010, all patients who were candidates for a hip or knee replacement or revision surgery at CHUM Notre-Dame hospital were evaluated ($n = 658$; Fig. 1). Patients were excluded if they were less than 60 years of age; were not able to walk prior to surgery; had a language barrier; had cognitive impairment; had already been recruited for this study; or presented a malignant disease. Three hundred and seventy three patients were eligible for consent and 356 consented. Following consent, data were available for 305 patients, among whom 22 had missing data for primary outcomes due to either mobilization restrictions, refusal to participate in physical therapy or because they were lost to follow-up (patient went home without completing all tests). A detailed flow chart of patient assessment and enrolment is presented in Figure 1.

The study cohort comprised 305 patients, predominantly women (63.6%). Patients had a mean age of 71.9 ± 7.0 years and were obese, with a mean body mass index (BMI) of 30.7 ± 6.3 kg/m². The majority of patients (94.4%) had an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status of 2 or 3; 19.5% had CAD and 2.0% presented CHF. The prevalence of preoperative anemia, defined according to the World Health Organization criteria,⁸ was 19.0%. Eighty patients (26.2%) were transfused postoperatively. Patients were operated mainly for total replacement surgery (87.9%), with somewhat more knee than hip surgeries (51.1% and 36.7%, respectively).

Patients were grouped according to the Hb concentration on the day of the postoperative 6MWT: ≤ 80 , 81-90, 91-100, and > 100 g/L. Patient characteristics were similar regarding age, weight, height, BMI, ASA physical status and comorbidities (Table 1). There was no difference in the postoperative day the 6MWT was performed ($p = 0.651$; Table 4). There were significant differences among Hb groups in the distribution of sex ($p = 0.017$) and surgery ($p = 0.013$; Table 1), as well as preoperative Hb ($p < 0.001$; Table 2) and postoperative transfusions ($p = 0.015$) but not in the number of units transfused ($p = 0.118$; Table 4). Higher Hb groups had proportionately more male patients and hip surgeries. Patients in the higher Hb groups had also higher preoperative Hb concentrations, a lower fall in Hb and were transfused less compared to patients in the lower Hb groups (Tables 2 and 4).

Preoperative Hb and preoperative distance walked in 6 minutes, scoring on the Borg CR10 Scale and SF-36 PCS and MCS did not differ significantly among Hb groups (Table 2). There were significant differences among Hb groups regarding preoperative maximal hand strength ($p = 0.002$; Table 2). As these outcome measures were repeated for each patient preoperatively (time 1) and postoperatively (time 2), repeated measures ANOVA were performed (Table 3) in order to evaluate the effect of “time”, thus the effect of surgery, on major outcome variables (within-subjects effect). They also evaluated the effect of “Hb group” on the same measures (between-subjects effect), as well as the interaction between those two effects (“Time*Hb group”).

For the 6MWT (Table 3, Fig. 2A.), no significant interaction between time and Hb group was found ($p = 0.833$), that is, the decrease in distance walked was similar between

the four Hb groups. A significant time effect was observed: patients walked significantly less after surgery (mean distance of 91 ± 63 m) than before surgery (mean distance of 292 ± 117 m; $p < 0.001$). Finally, for both times, or moments of observation, the distance walked in 6 minutes was not significantly different between Hb groups ($p = 0.190$). This result could not be influenced by the postoperative day the 6MWT was performed as, as mentioned earlier, there was no difference between Hb groups regarding this variable (Table 4).

Similar results were obtained with scoring on the Borg CR10 Scale (Table 3, Fig. 2 B.). The increase in the perception of effort was similar between the four Hb groups ($p = 0.349$). Patients found the 6MWT more difficult after surgery (mean Borg CR10 score of 4.6 ± 2.0) than before surgery (mean Borg CR10 score of 3.9 ± 1.9 ; $p < 0.001$). For both moments of observation, scoring on the Borg CR10 Scale was not significantly different between Hb groups ($p = 0.108$).

As for distance walked in 6 minutes and scoring on the Borg CR10 Scale, the evolution of maximal hand strength preoperatively versus postoperatively was similar for all four Hb groups ($p = 0.332$; Table 3, Fig. 2 C.). Mean preoperative hand strength (24.9 ± 11.0 kg) was not significantly different from mean postoperative hand strength (24.3 ± 11.4 kg; $p = 0.361$). There was a difference in hand strength between the four Hb groups ($p = 0.002$), however, one way ANOVA showed that this difference was already present preoperatively ($p = 0.002$; Table 2).

As for our primary and other major outcome variables, changes in SF-36 PCS, an indicator of physical health, and SF-36 MCS, an indicator of mental health, were similar between Hb groups ($p = 0.193$ and $p = 0.982$, respectively; Table 3, Fig. 2 D. and E., respectively). PCS was lower after surgery ($p < 0.001$), whereas MCS was higher ($p = 0.036$). Finally, for both moments of observation, both PCS and MCS were not significantly different between Hb groups ($p = 0.336$ and $p = 0.507$, respectively).

No matter the Hb group, there were few AEs during the early postoperative period: 4.3% cardiac, 6.9% respiratory, 1.3% infectious and no death. Sixty seven point nine percent of patients presented non-specific symptoms of anemia. There were no significant differences among Hb groups regarding AEs as well as LOS and prolonged hospital stay

(Table 4). Factors which could have limited the 6MWT (pain, fatigue, nausea, dyspnea and dizziness) did not differ significantly among Hb groups postoperatively (data not shown).

Correlation analyses were conducted to examine if patients who had a more important fall in Hb (postop – preop, as a continuous variable) had also a more important decrease in the distance walked in 6 minutes, scoring on the Borg CR10 Scale, hand strength and SF-36 scores. Thus, we looked at Hb concentrations in the form of two continuous variables, postoperative Hb concentration and difference in Hb concentration preoperatively versus postoperatively.

The only correlation that was found significant was between the evolution of the distance walked in 6 minutes and the fall in Hb concentration ($r = 0.280$; $p < 0.001$). We assessed the importance of the fall in Hb concentration while the other characteristics that could influence the correlation were controlled. Age, height, surgery, BMI, ASA and known cancer variables explained 27.6% of the variation in the distance walked in 6 minutes ($p < 0.001$). The fall in Hb concentration, when added to the regression model, could only explain 1.9% more of the total variation ($p = 0.008$).

DISCUSSION

Contrary to our initial hypothesis and "common knowledge", we did not find a Hb concentration below which functional outcomes or QoL are impaired in the immediate postoperative period. Functional outcomes were evaluated systematically, using three different tests: the 6MWT, scoring on the Borg CR10 Scale and maximal dominant hand strength, while QoL was evaluated with the well known SF-36. Overall, our data suggest that the use of a restrictive transfusion strategy does not impair functional recovery or QoL in the immediate postoperative period following major arthroplasties. Thus, moderate anemia does not appear to be detrimental to patients undergoing a THA or TKA, at least in the immediate postoperative period.

It is essential to compare each patient to himself or herself and to interpret postoperative performance in regard of preoperative performance. Repeated measures ANOVA allowed us to measure the evolution of our major outcome measures

preoperatively versus postoperatively instead of looking only at postoperative measures. Our conclusion is that Hb concentration had no overall effect on the evolution of the major outcome measures. We also performed correlation analyses with hierarchical regression to ensure that categorizing patients into groups according to their postoperative Hb concentration did not change the final interpretation. The results of these analyses point to the same conclusions.

In a contemporary review, Spahn described the characteristics of perioperative anemia in hip and knee surgery and the effects of patient blood management on clinical outcomes in patients undergoing major orthopedic surgery.⁹ In patients undergoing THA/TKA and hip fracture surgery, preoperative anemia is highly prevalent: $24 \pm 9\%$ and $44 \pm 9\%$, respectively. The incidence observed in our study (19%) is similar to that reported by Spahn.

The incidence of postoperative anemia reported by Spahn was even more frequent: 51% for THA/TKA patients and $87 \pm 10\%$ for hip fracture surgery patients. Perioperative anemia was associated with blood transfusion rates approaching 50% and an increase in postoperative adverse outcomes. However, high quality prospective studies are required to confirm these findings and to establish evidence-based clinical guidelines.⁹

Several studies have attempted to evaluate the impact of anemia on outcomes in orthopedic surgery. The results of these investigations have yielded conflicting results but, overall, the impact of anemia on functional and QoL outcomes appears to be limited (Table 5). Intuitively, one would postulate that anemia and the associated fatigue and lack of vigor could limit the patient's ability to participate in postoperative rehabilitation, thus prolonging rehabilitation and possibly jeopardizing long-term functional recovery.¹⁰ While this may be true in individual patients, our results (98% of patients were anemic postoperatively) and our review of the literature suggest that, overall, postoperative anemia has little or no significant impact on postoperative recovery, whether immediate or long-term (Table 5).

Strengths of our study include its prospective design and the systematic evaluation of postoperative functional outcomes with three different tests, in addition to the SF-36 QoL evaluation. Physiotherapists unaware of the patient's Hb concentration evaluated the 6MWT, scoring on the Borg CR10 Scale and maximal dominant hand strength, ensuring a

maximal objectivity of the results. Contrary to several studies published previously, Hb concentration was obtained on the same day the functional outcomes tests were conducted. We believe this is important since anemia recovers quite rapidly in the postoperative period¹¹ and the relationship of anemia to recovery may vary accordingly. In principle, transfusion could have modified patients' outcomes. However, this variable as well as the number of units transfused was not retained in the regression analyses, excluding transfusions as a possible confounder.

Even though there was no standard time period for all patients to perform the 6MWT, the postoperative day on which the test was performed was similar for all four Hb groups. Again, adding this variable in the hierarchical regression did not change our conclusions.

We used a well-validated QoL score, the SF-36 and, like others,¹¹ we observed that patients found that many of the questions of the SF-36 score were of limited relevance to the immediate postoperative setting. Separating the physical from the mental component score did not improve our results.

Weaknesses of the study include its observational nature and an observation period limited to the immediate postoperative period (hospital stay). One should remember that our primary objective was to determine a threshold below which functional recovery becomes difficult in the immediate postoperative period. This threshold was to be used in a subsequent, randomized controlled study on transfusion requirements in orthopedic surgery. Our initial hypothesis was that there is a Hb level below which immediate recovery is impaired and that this impairment would affect long-term rehabilitation. Based on the work of Foss et al⁵ and Lawrence et al,⁴ we were confident that we would be able to determine such a threshold. Yet, our results show that immediate recovery is not affected by postoperative Hb concentrations. We must now postulate that if the effects of anemia are not apparent at a time of maximal stress, there should be no reason for anemia to impact long-term rehabilitation, especially when we know that recovery from anemia is relatively rapid.

Another possible limitation of the study is that we included a smaller number of patients than what had been planned initially. We were unable to recruit the planned

number of patients in the Hb < 80g/L group and the final analysis was conducted on 305 patients. In retrospect, this was not totally unexpected since this was an observational study and we had shown previously that, in our institution, the Hb concentration that triggers a transfusion ranges between 75 and 80 g/L.³ The 21 patients included in the lowest Hb group did as well as those in the 81-90 g/L group (Tables 2 and 3). We speculate that it is because these patients were doing well clinically that Hb concentrations were allowed to drop below 80 g/L. Finally, the absence of any significant differences between groups and the minute (1.9%) contribution of the fall in Hb concentration to the decrease in the 6MWT suggest that the addition of patients to the < 80 g/L group would not have modified our results. Nevertheless, given the small number of patients in the lowest Hb group, we are unable to draw any firm conclusions for this patient population. Based on our observations, we calculated *a posteriori* that 2232 patients would have been required to detect a significant difference in mean distance walked among Hb groups. In view of the small differences observed in the distance walked in 6 min and in its decrease in the postoperative period, it is not clear that such differences would have been clinically relevant. Table 3 shows us that, contrary to our hypothesis, the decrease in distance walked in 6 min (“evolution”) was *less* in patients with the lowest hemoglobins compared to patients with a hemoglobin of more than 80 g/L.

A 2016-patient, multicenter clinical trial is being conducted by Carson and coworkers to determine whether a more aggressive transfusion strategy in patients with cardiovascular disease or cardiovascular risk factors undergoing surgical hip fracture repair is associated with improved functional recovery and decreased risk of adverse postoperative outcomes.¹² The preliminary results suggest that anemia does not affect cardiovascular outcomes in the immediate postoperative period.¹³ Results for the first 6 months after operation should become available soon. The final conclusions of this RCT will provide high quality evidence on the benefits (or lack thereof) of a higher transfusion trigger on functional recovery.

In conclusion, our data obtained in a prospective, systematic fashion in 305 patients ≥ 60 years of age undergoing THA or TKA surgery show that Hb concentrations down to 81 g/L are not associated with impaired functional outcomes or a decrease in QoL in the

immediate postoperative period. Whether these conclusions apply to longer term recovery remains to be determined.

ACKNOWLEDGMENTS

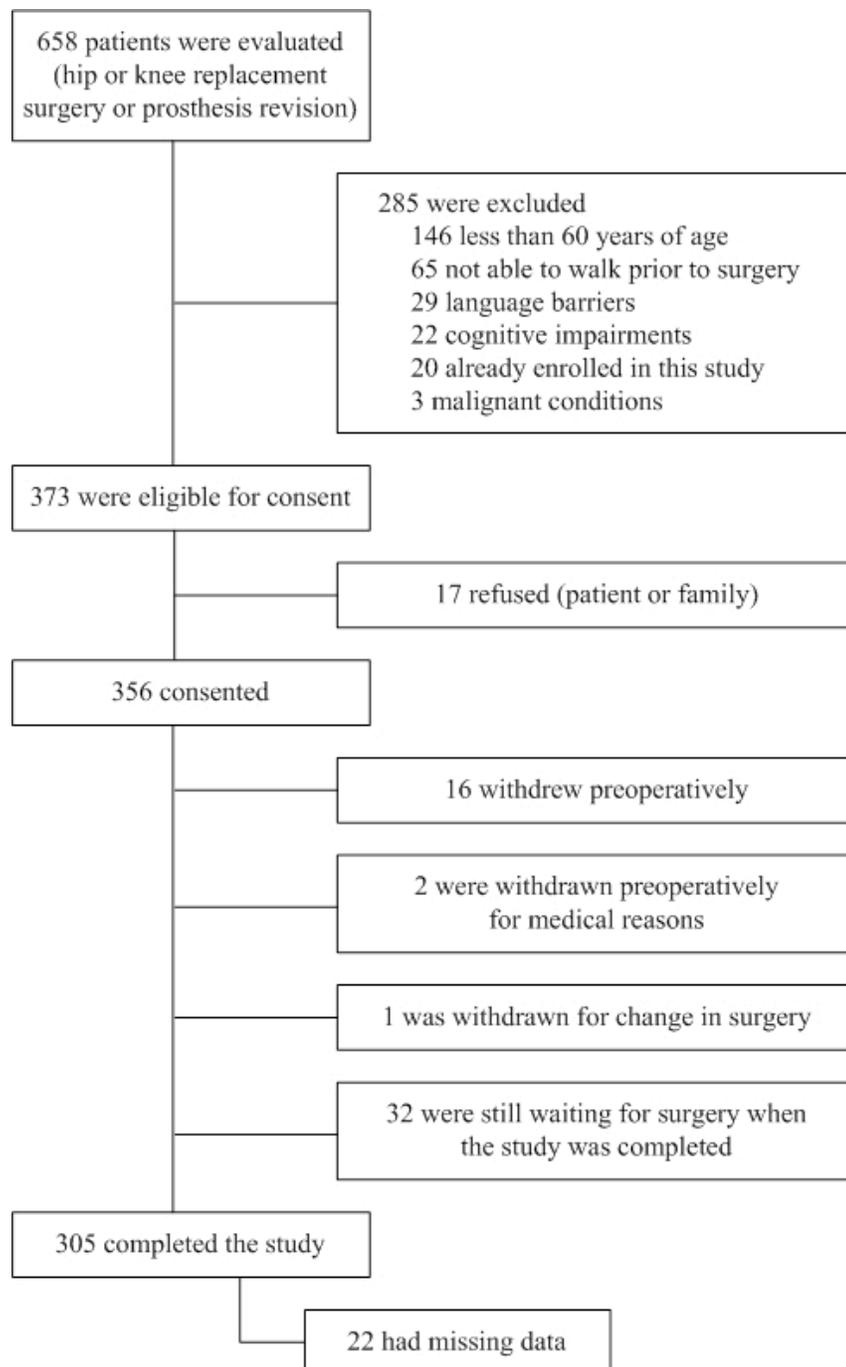
We thank Roger Perron, for the database management, Valérie Ouellette, Régine Merveille, Olga Hennion-Tscheltzoff, Mark Barbari, Sarah Louise Villota-Nault, Émilie Tulk and Tuong-Linh Nguyen as well as the physiotherapy team (Denis Lévesque, Luc Duchesne, Céline Desrosiers and Francis Turmel) for the data collection and Marianne Rompré for patient management.

REFERENCES

1. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;**340**: 409-17.
2. Netzer G, Liu X, Harris AD, Edelman BB, Hess JR, Shanholtz C, Murphy DJ, Terrin ML. Transfusion practice in the intensive care unit: a 10-year analysis. *Transfusion* 2010.
3. Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicenter cohort study. *Transfusion* 2010;**50**: 2117-24.
4. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003;**43**: 1717-22.
5. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008;**37**: 173-8.
6. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg* 2008;**106**: 1056-61, table of contents.
7. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;**14**: 377-81.
8. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organization Technical Report Series 1968;**405**: 5-37.

9. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;**113**: 482-95.
10. Diamond PT. Severe anaemia: implications for functional recovery during rehabilitation. *Disability and Rehabilitation* 2000;**22**: 574-6.
11. Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med* 2005;**15**: 413-8.
12. Carson JL, Terrin ML, Magaziner J, Chaitman BR, Apple FS, Heck DA, Sanders D. Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS). *Transfusion* 2006;**46**: 2192-206.
13. Carson JL. *No significant cardiovascular differences between liberal and restrictive blood transfusion strategies in surgical hip repair patients. [monograph on the internet]*. NHLBI; 2009. Available from: <http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2676>
14. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009;**49**: 227-34.
15. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003;**43**: 1358-65.
16. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma* 2004;**18**: 369-74.
17. Su H, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ. The relation between discharge hemoglobin and outcome after hip fracture. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2004;**33**: 576-80.
18. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002;**16**: 39-44.
19. Myers E, O'Grady P, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2004;**124**: 699-701.
20. Cavenaghi F, Cerri C, Panella L. Association of hemoglobin levels, acute hemoglobin decrease and age with Rehabilitation outcomes after total hip and knee replacement. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;**45**: 319-25.
21. So-Osman C, Nelissen R, Te Slaa R, Coene L, Brand R, Brand A. A randomized comparison of transfusion triggers in elective orthopaedic surgery using leucocyte-depleted red blood cells. *Vox Sang* 2010;**98**: 56-64.
22. So-Osman C, Nelissen R, Brand R, Brand A, Stiggelbout AM. Postoperative anemia after joint replacement surgery is not related to quality of life during the first two weeks postoperatively. *Transfusion* 2010.

FIGURES AND LEGENDS

**Fig. 1. Patients assessed and enrolled in the study**

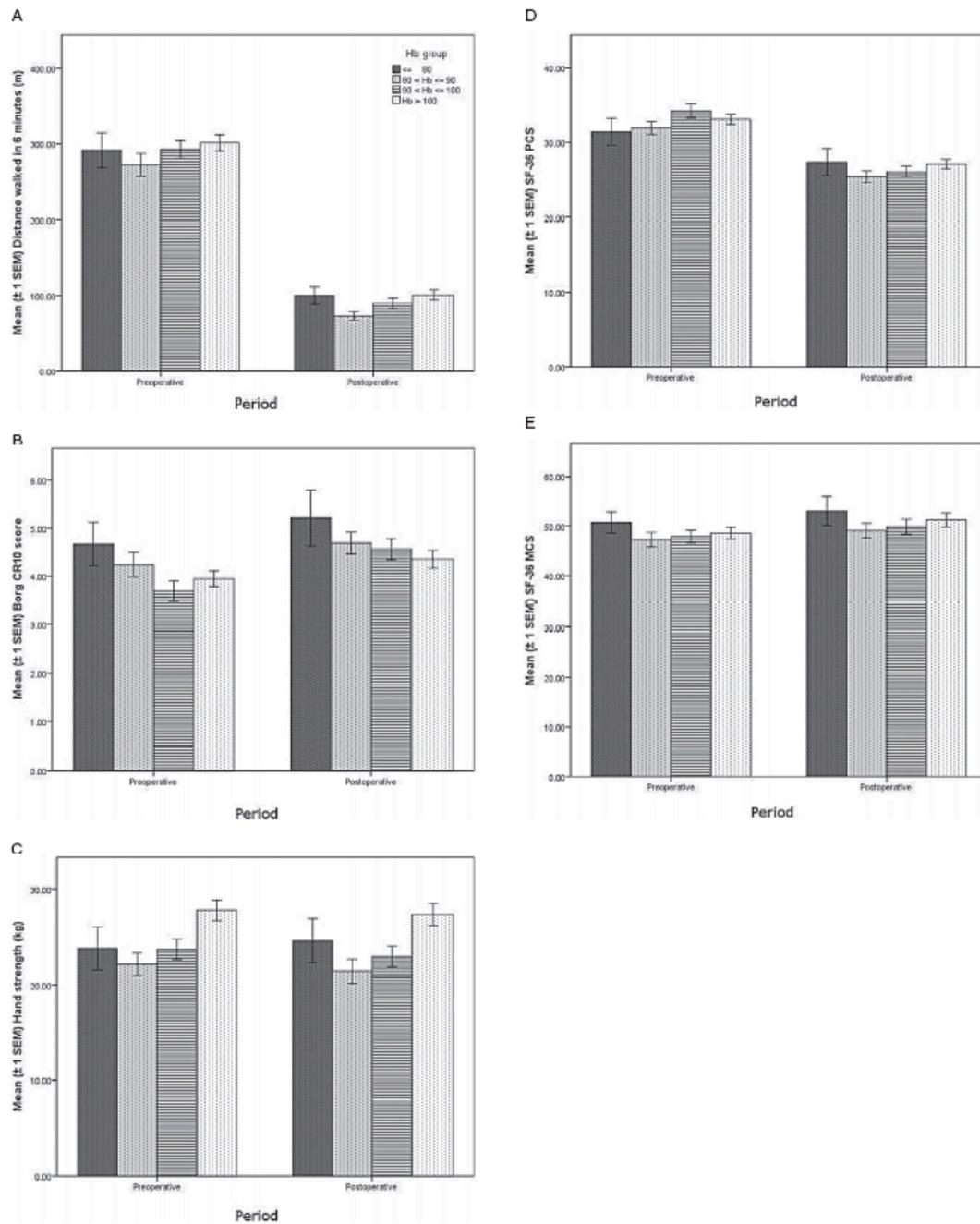


Fig. 2. Evolution of major outcome measures with time and by Hb group resulting from repeated measures ANOVA. (A) Distance walked in 6 minutes; (B) Borg CR10 Scale score; (C) Hand strength; (D) SF-36 PCS; (E) SF-36 MCS. The different patterns in the bars represent the different Hb groups: ≤ 80 g/L; 81-90 g/L; 91-100 g/L and > 100 g/L.

TABLE 1. Patient characteristics by Hb group (n = 305)*

Characteristics	Hb group				p value
	≤ 80 g/L (n = 21)	81-90 g/L (n = 72)	91-100 g/L (n = 98)	> 100 g/L (n = 114)	
Postoperative Hb (g/L)	78 ± 2	86 ± 2	95 ± 3	111 ± 8	< 0.001
Age (years)	69.6 ± 5.5	72.5 ± 7.3	72.7 ± 6.8	71.9 ± 7.0	0.149
Sex					0.017
Male	6 (28.6)	19 (26.4)	32 (32.7)	54 (47.4)	
Female	15 (71.4)	53 (73.6)	66 (67.3)	60 (52.6)	
Weight (kg)	79.6 ± 18.4	76.6 ± 19.7	78.3 ± 16.0	81.7 ± 17.1	0.248
Height (m)	1.59 ± 0.08	1.59 ± 0.10	1.60 ± 0.09	1.62 ± 0.09	0.159
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 7.8	30.1 ± 6.7	30.4 ± 6.0	31.1 ± 6.0	0.637
ASA					0.634
1	0 (0.0)	3 (4.2)	7 (7.1)	7 (6.1)	
2	13 (61.9)	44 (61.1)	60 (61.2)	78 (68.4)	
3	8 (38.1)	25 (34.7)	31 (31.6)	29 (25.4)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Surgery					0.013
Knee	15 (71.4)	49 (68.1)	52 (53.1)	53 (46.5)	
Hip	6 (28.6)	23 (31.9)	46 (46.9)	61 (53.5)	
CAD					0.453
Yes	2 (9.5)	17 (23.6)	20 (20.4)	20 (17.5)	
No	19 (90.5)	55 (76.4)	78 (79.6)	92 (80.7)	
CHF					0.664
Yes	1 (4.8)	2 (2.8)	1 (1.0)	2 (1.8)	
No	20 (95.2)	70 (97.2)	93 (99.0)	109 (98.2)	

*Data are reported as mean ± SD for continuous variables and as number (%) for categorical variables.

ASA = preoperative physical status according to the American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; CHF = chronic heart failure; Hb = hemoglobin.

TABLE 2. Preoperative major outcome measures by Hb group (n = 305)*

Characteristics	Hb group				p value
	≤ 80 g/L (n = 21)	81-90 g/L (n = 72)	91-100 g/L (n = 98)	> 100 g/L (n = 114)	
Preoperative Hb (g/L)	128 ± 14	129 ± 11	132 ± 12	141 ± 14	<0.001 [†]
Distance walked in 6 min (m)	292 ± 106	272 ± 128	295 ± 114	303 ± 114	0.387
Borg score (12-Point scale)	4.7 ± 2.1	4.2 ± 2.1	3.7 ± 2.0	4.0 ± 1.7	0.101
Maximal hand strength (kg)	23.8 ± 10.3	22.1 ± 10.1	23.6 ± 10.4	27.9 ± 11.6	0.002 [‡]
SF-36 PCS	31.5 ± 8.3	31.9 ± 7.3	34.2 ± 9.2	33.1 ± 7.0	0.236
SF-36 MCS	50.8 ± 9.8	47.3 ± 12.5	47.8 ± 12.4	48.6 ± 12.4	0.676

* Data are reported as mean ± SD for continuous variables and as number (%) for categorical variables.

[†] Hb group > 100 g/L was significantly different from all other Hb groups (p < 0.001).

[‡] Hb group > 100 g/L was significantly different from Hb group 81-90 g/L (p = 0.002) and from Hb group 91-100 g/L (p = 0.021).

Hb = hemoglobin; PCS = physical component score; MCS = mental component score; SF-36 = Short Form 36 quality of life assessment.

TABLE 3. Postoperative major outcome measures and their evolution with time by Hb group (n = 305)* and results of repeated measures ANOVA

Hb group		Primary outcome variable				
		Distance walked in 6 minutes (m)	Borg score (12-Point scale)	Hand strength (kg)	SF-36 PCS	SF-36 MCS
≤ 80 g/L	Postoperative	100 ± 48	5.2 ± 2.5	24.6 ± 10.4	27.3 ± 8.3	53.1 ± 13.3
	Evolution†	-182 ± 86	0.6 ± 2.1	0.9 ± 3.7	-4.1 ± 10.4	2.3 ± 15.4
81-90 g/L	Postoperative	73 ± 45	4.7 ± 1.8	21.4 ± 10.4	25.4 ± 6.5	49.1 ± 12.4
	Evolution	-206 ± 125	0.6 ± 2.6	-0.6 ± 4.1	-6.6 ± 8.6	1.8 ± 13.0
91-100 g/L	Postoperative	90 ± 66	4.6 ± 2.0	22.9 ± 10.7	26.1 ± 7.1	49.9 ± 14.9
	Evolution	-207 ± 112	1.0 ± 2.5	-0.9 ± 4.0	-8.1 ± 9.8	2.0 ± 15.1
> 100 g/L	Postoperative	101 ± 71	4.4 ± 1.9	27.3 ± 12.2	27.1 ± 6.7	51.3 ± 15.0
	Evolution	-202 ± 103	0.4 ± 2.2	-0.4 ± 3.9	-6.0 ± 8.7	2.7 ± 15.1
Total	Postoperative	91 ± 63	4.6 ± 2.0	24.3 ± 11.4	26.4 ± 6.9	50.4 ± 14.2
	Evolution	-203 ± 110	0.7 ± 2.4	-0.5 ± 4.0	-6.7 ± 9.2	2.2 ± 14.6
		p value				
Tests of within-subjects effects						
	Time	< 0.001	< 0.001	0.361	< 0.001	0.036
	Time*Hb group	0.833	0.349	0.332	0.193	0.982
Tests of between-subjects effects						
	Hb group	0.190	0.108	0.002‡	0.336	0.507

* Data are reported as mean ± SD.

† Evolution was defined as the difference between preoperative and postoperative measurements

‡ Hb group > 100 g/L was significantly different from Hb group 81-90 g/L (p = 0.003) and from Hb group 91-100 g/L (p = 0.026).

Hb = hemoglobin; PCS = physical component score; MCS = mental component score; SF-36 = Short Form 36 quality of life assessment.

TABLE 4. Transfusions and other outcome measures by Hb group (n = 305)*

Characteristics	Hb group				p value
	≤ 80 g/L (n = 21)	81-90 g/L (n = 72)	91-100 g/L (n = 98)	> 100 g/L (n = 114)	
Fall in Hb (g/L)	49 ± 15	42 ± 12	37 ± 12	31 ± 12	<0.001 [†]
Delay between surgery and postoperative 6MWT (days)	4.6 ± 1.0	4.5 ± 1.5	4.8 ± 1.5	4.6 ± 1.7	0.651
Transfused					0.022
Yes	10 (47.6)	21 (29.2)	30 (30.6)	21 (18.4)	
No	11 (52.4)	51 (70.8)	68 (69.4)	93 (81.6)	
Number of units transfused	0.95 ± 1.16	0.56 ± 0.99	0.55 ± 1.05	0.39 ± 0.93	0.118
Adverse events					
Cardiac	1 (4.8)	1 (1.4)	7 (7.1)	4 (3.5)	0.305
Respiratory	1 (4.8)	4 (5.6)	9 (9.2)	7 (6.1)	0.740
Infectious [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.1)	0 (0.0)	0.051
Symptoms of anemia	13 (61.9)	55 (76.4)	66 (67.3)	73 (64.0)	0.318
Length of stay (days)	7.0 ± 4.5	5.9 ± 2.3	6.4 ± 3.0	6.0 ± 3.4	0.420
Prolonged hospital stay	3 (14.3)	12 (16.7)	18 (18.4)	20 (17.5)	0.972

* Data are reported as mean ± SD for continuous variables and as number (%) for categorical variables.

[†] Comparisons were all significant except for ≤ 80 g/L vs 81-90 g/L.

[‡] Fisher's exact probability test.

Hb = hemoglobin.

TABLE 5. Clinical outcomes associated with anemia in patients undergoing major orthopedic surgery

Author (reference)	Type of surgery	Study design	Number of patients	Functional outcomes	Quality of life
Foss et al ⁵	Hip fracture	Prospective	487	CAS: Hb < 100 g/L impedes functional mobility	N/A
Foss et al ¹⁴	Hip fracture	Randomized	120	Restrictive vs liberal transfusion: no difference in CAS or LOS	N/A
Halm et al ¹⁵	Hip fracture	Prospective	551	Transfusion not associated with improved FIM mobility score	N/A
Halm et al ¹⁶	Hip fracture	Prospective	550 (same as above)	FIM mobility score not associated with anemia; higher postoperative Hb associated with shorter LOS	N/A
Su et al ¹⁷	Hip fracture	Retrospective	844	Return to ambulatory ability and return to activities of daily living at 3, 6, and 12 months not affected by discharge anemia	N/A
Lawrence et al ⁴	Hip fracture	Retrospective	5793	Higher postoperative Hb associated with greater walking distance	N/A
Gruson et al ¹⁸	Hip fracture	Retrospective	395	Recovery of ambulatory ability and of basic and instrumental activities of daily living status at 3, 6, and 12 months not affected by anemia on admission	N/A
Myers et al ¹⁹	THA	Prospective	225	Functional outcomes increased LOS with anemia	N/A

Wallis et al ¹¹	THA	Prospective	30	N/A	No effect of anemia on the SF-36 QoL and in house QoL questionnaire based on the CLAS
Conlon et al ⁶	THA	Prospective	87	N/A	Positive correlation between discharge Hb and change in QoL scores at 2 months
Cavenaghi et al ²⁰	THA & TKA	Prospective	104	6MWT not affected by Hb as low as 77 g/L	N/A
So-Osman et al ²¹	THA & TKA	Randomized	603	Functional outcomes not affected by a restrictive transfusion policy	N/A; LOS N/A
So-Osman et al ²²	THA & TKA	Randomized	603 (secondary analysis of above)	N/A	No correlation between Hb and QoL assessed with FSI, VAS Fatigue Score and FACT-Anemia subscale

6MWT = 6 minute walk test; CAS = Cumulated Ambulation Score; CLAS = Cancer Linear Assessment Score; FACT-Anemia = Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; FIM = Functional Independence Measure; FSI = Functional Status Index; Hb = hemoglobin concentration; LOS = length of stay; N/A = not available; SF-36 = Short Form 36 quality of life assessment; THA = total hip arthroplasty; TKA = total knee arthroplasty; VAS = visual analogue score.

Appendix 1**The Borg CR10 Scale⁷**

Rating	Perception of effort
0	Nothing at all
0.5	Extremely weak
1	Very weak
2	Weak
3	Moderate
4	
5	Strong
6	
7	Very strong
8	
9	
10	Extremely strong

Chapitre 4. Discussion et conclusion

L'étude TRIOS comportait deux phases. Dans un premier temps, nous avons montré que la pratique transfusionnelle suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou ne varie pas à l'intérieur du CHUM, ce qui est contraire à notre première hypothèse. Nous avons aussi montré que les médecins basent leur décision de transfuser principalement sur un seul chiffre, la [Hb], et utilisent une stratégie restrictive. Dans un deuxième temps, nous n'avons pas trouvé de [Hb] en dessous de laquelle la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients à court terme sont affectées, en désaccord avec notre deuxième hypothèse. Nous concluons de ces deux phases que la pratique transfusionnelle actuellement utilisée au CHUM suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou est adéquate, malgré l'anémie modérée qu'elle peut induire, et permet une récupération fonctionnelle et une qualité de vie optimales à court terme, tout en diminuant l'exposition aux transfusions.

1. Portrait de la pratique transfusionnelle au CHUM (TRIOS phase 1)

Cette comptine⁵⁵ résume assez bien la situation quant aux indications actuelles de transfuser :

1¹, 2, 3, 4, 5, have some blood to stay alive.

6, 7, 8, 9, 10, you may wish to think again.

6 is for the fit and young.

Those both sound in heart and lung.

Older with a strong heart beat?

You may wish to stick at 8.

Acute MI² or frail, well then.

No one knows but some say 10.

¹ Les [Hb] sont en g/dL. Multiplier par 10 pour obtenir des g/L.

² *Myocardial infarct* (infarctus du myocarde)

D'une part, cette comptine démontre l'importance que revêt la [Hb] dans la décision de transfuser, importance que nous avons pu constater dans la première phase de notre étude. En effet, la [Hb] nadir (soit la [Hb] pré-transfusion ou la plus basse atteinte pour les non transfusés) a pu prédire à elle seule 85 % des transfusions. Ajouter l'âge du patient à l'équation n'a que très peu amélioré ce pourcentage (à 86.1 %). À notre connaissance, aucune autre étude n'avait auparavant quantifié de façon aussi précise le rôle de la [Hb] dans la décision de transfuser. Rappelons que la MCAS et l'insuffisance cardiaque peuvent compromettre la réponse du patient à une anémie aiguë et devraient être prises en considération dans la décision de transfuser. Néanmoins ces variables n'ont pas été retenues dans notre modèle statistique. Ceci démontre à quel point la [Hb] demeure auprès des médecins la variable prépondérante dans la décision de transfuser.

D'autre part, cette comptine décrit très bien l'incertitude qui règne en chirurgie orthopédique majeure, où, comme nous l'avons montré, les deux tiers des patients se retrouvent avec des [Hb] entre 60 et 100 g/L après leur opération. Dans cette situation, l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) souligne que la décision de transfuser devrait être basée sur la présence d'ischémie tissulaire et de saignements actifs, sur le volume intravasculaire du patient et sur les facteurs qui prédisposent ce dernier à une oxygénation inadéquate, incluant une réserve cardio-pulmonaire réduite et une consommation élevée d'O₂⁵⁶. Ces recommandations laissent donc place à interprétation et leur imprécision peut conduire à une grande variation dans la pratique transfusionnelle. Si plusieurs études ont en effet documenté cette variabilité dans différents contextes, notamment en chirurgie orthopédique majeure⁵⁷⁻⁵⁹, nous n'avons pas observé une telle variation dans la première phase de l'étude TRIOS. Bien que le pourcentage de patients transfusés ait été différent dans les trois hôpitaux du CHUM, l'analyse des variables qui interviennent dans la décision de transfuser (incluant le seuil d'Hb) a montré que les trois hôpitaux utilisent les transfusions sanguines de façon similaire. En fait, c'est l'hétérogénéité des populations de patients des trois hôpitaux qui explique la différence retrouvée dans les taux de transfusion. Par exemple, les patients de l'hôpital St-Luc avaient une [Hb] préopératoire plus élevée en moyenne et des pertes sanguines péri-opératoires

plus basses que les patients des autres hôpitaux. Ainsi, ils ont moins souvent atteint le seuil de transfusion – qui était similaire entre les trois hôpitaux – ce qui s’est traduit par un taux de transfusion plus bas. Nous pensons que cette réelle absence de variation peut être expliquée par l’abandon de la pratique traditionnelle libérale par les médecins du CHUM et par l’adoption généralisée d’une pratique plus restrictive.

En effet, les résultats de la phase 1 du projet TRIOS montrent que les médecins du CHUM ont adopté une pratique transfusionnelle restrictive, avec un seuil d’Hb d’environ 75-80 g/L. Les trois quarts des patients transfusés l’ont été alors que leur [Hb] était inférieure à 80 g/L et, pour un quart d’entre eux, la [Hb] était inférieure à 70 g/L, sans compter que la moitié des patients transfusés n’a reçu qu’un seul culot globulaire. Cette pratique fait en sorte que les patients sont maintenus de façon prolongée à de basses [Hb].

2. Impact d’une pratique transfusionnelle restrictive sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie (TRIOS phase 2)

L’adoption d’une pratique transfusionnelle restrictive (seuil d’Hb de 75-80 g/L) par les médecins du CHUM soulève des questions sur l’impact que pourrait avoir l’anémie modérée sur le pronostic des patients subissant une arthroplastie de la hanche ou du genou, plus particulièrement sur leur récupération fonctionnelle et leur qualité de vie. En effet, dans un contexte postopératoire d’arthroplastie majeure où la mortalité et la morbidité sont peu fréquentes, la récupération fonctionnelle et la qualité de vie sont les variables d’intérêt les plus pertinentes étant donnée l’importance que prend la performance physique du patient dans son processus de réadaptation et l’impact que ceci a sur sa qualité de vie, à court et à long terme. Dans cette optique, il s’avère pertinent de comparer les pronostics fonctionnels de patients ayant différentes [Hb] postopératoires, afin de déterminer s’il existe une [Hb] en dessous de laquelle les patients performant moins bien et ont une moins bonne qualité de vie.

C'est cette comparaison que nous avons réalisée dans la phase 2 de l'étude TRIOS. Nous avons montré que la [Hb] postopératoire (soit l'appartenance au groupe ≤ 80 , 81-90, 91-100 ou > 100 g/L d'Hb) n'affectait pas la performance aux épreuves de récupération fonctionnelle et de qualité de vie. Tous les groupes de patients ont connu une évolution préopératoire vs postopératoire (3 à 10 jours après la chirurgie) similaire au niveau de leurs scores aux différents tests utilisés.

En effet, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes de patients en ce qui concerne les résultats du 6MWT (où les patients devaient marcher la plus grande distance possible en six minutes), la variable d'intérêt primaire. On peut expliquer la diminution importante de la performance postopératoire au 6MWT (tous niveaux d'Hb confondus) par l'effet limitant de la chirurgie sur la capacité du patient à marcher. L'évaluation subjective par le patient de l'effort fourni au 6MWT (sur l'échelle de Borg) a également été similaire entre les groupes d'Hb, ce qui tend à confirmer les résultats du 6MWT. De la même façon, on peut expliquer l'augmentation postopératoire du degré de difficulté rapporté par l'effet de la chirurgie sur la marche. Quant au SF-36, questionnaire qui évalue la qualité de vie en 36 questions réparties en huit catégories (soit quatre « physiques », correspondant au *Physical Component Score* ou PCS, et quatre « mentales », correspondant au *Mental Component Score* ou MCS), on peut tirer des conclusions similaires, le PCS ayant diminué et le MCS augmenté après la chirurgie, sans varier selon la [Hb].

Un des facteurs associés à la chirurgie qui aurait pu influencer les résultats du 6MWT, de l'évaluation subjective par le patient de l'effort fourni à ce dernier et du SF-36 est la douleur postopératoire. En effet, la douleur et la crainte de celle-ci peuvent conduire un patient à limiter ses mouvements et à marcher une distance plus courte. De plus, comme nous l'avons vu, la douleur peut augmenter la demande métabolique des organes (VO_2) et potentiellement augmenter le degré de difficulté subjective d'un effort simple comme la marche. Étant donné l'influence possible de la douleur sur les résultats des différents tests utilisés, nous avons donc tenu compte de cette variable dans notre analyse. Pour ce faire, nous avons évalué l'effet de la douleur sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie

des patients de deux façons. D'abord, chaque patient devait mentionner à l'équipe de physiothérapie si la douleur l'avait limité lors du 6MWT (en plus d'autres facteurs comme les nausées, la dyspnée, la fatigue et les étourdissements). De plus, une question du SF-36 évaluait spécifiquement l'intensité de la douleur et une autre l'influence de cette douleur sur les capacités fonctionnelles du patient. Ces mesures nous ont donc permis d'éliminer la douleur comme variable confondante. En effet, il n'y avait pas de différences significatives dans l'incidence et l'intensité de la douleur entre les quatre groupes de patients. De façon intéressante, nous avons remarqué que les patients ayant subi une arthroplastie du genou étaient globalement plus souffrants que ceux ayant subi une arthroplastie de la hanche (données non présentées dans ce mémoire).

Contrairement au 6MWT, à l'évaluation de l'effort fourni sur l'échelle de Borg et aux scores du SF-36, le test de préhension (le patient devait serrer à trois reprises un dynamomètre avec sa main dominante) n'a pour sa part pas été affecté par la chirurgie, les scores étant globalement restés les mêmes après l'opération. Cette absence d'effet de la chirurgie, effectuée aux membres inférieurs, était attendue, le test mesurant la force de préhension aux membres supérieurs. Quant aux différences postopératoires retrouvées entre les groupes de patients, elles étaient déjà présentes en période préopératoire, ce qui exclut un effet de la [Hb], confirmant ainsi les résultats précédents.

On pourrait penser que la chute importante de la [Hb] secondaire aux pertes sanguines (30 g/L en moyenne, ce qui correspond à une baisse de 20 à 25 %) ait pu contribuer en partie aux changements des scores observés. Cependant, l'analyse multivariée a montré que la chute de la [Hb] ne pouvait expliquer que 1.9 % de la variation totale des résultats du 6MWT. De plus, le fait que la force de préhension soit restée identique malgré cette chute de la [Hb] renforce l'hypothèse d'un effet marqué de la chirurgie (sauf pour le test de préhension) mais d'une absence d'influence de la [Hb] sur tous les tests. Finalement, le fait qu'aucun des quatre tests utilisés n'ait montré de différence entre les groupes de patients nous permet donc de conclure à une absence d'effet de l'anémie modérée sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients en période postopératoire immédiate.

Il est difficile de tirer des conclusions définitives pour des [Hb] inférieures à 80 g/L, le groupe ≤ 80 g/L ne comprenant que 21 patients. En rétrospective, ce petit nombre de patients ne nous a pas surpris : nous venions de montrer que les médecins du CHUM transfusaient à un seuil de 75-80 g/L d'Hb après une arthroplastie majeure, faisant en sorte que peu de patients ont conservé une [Hb] inférieure à 80 g/L. Ces patients ont semblé performer aussi bien que ceux des autres groupes d'Hb. Peut-être était-ce parce qu'ils étaient asymptomatiques à des [Hb] aussi basses que l'on n'a pas jugé nécessaire de les transfuser. Nous pouvons dans tous les cas conclure, d'après nos résultats, qu'une [Hb] aussi basse que 80 g/L (au moins) peut être atteinte sans craindre une moins bonne récupération fonctionnelle ou une diminution de la qualité de vie à court terme.

2.1. Comparaison avec d'autres études

2.1.1. Études observationnelles

Plusieurs autres études n'ont pas trouvé de lien entre la [Hb] et la récupération fonctionnelle ainsi que la qualité de vie suite à une chirurgie orthopédique majeure. Dans une étude prospective récente, Cavenaghi *et al* ont évalué la relation entre la [Hb] et le résultat du 6MWT chez 104 patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou³⁶. Bien que les auteurs aient trouvé une association entre la [Hb] postopératoire à 6 jours (qui variait de 77 à 142 g/L) et le résultat du 6MWT postopératoire à 6 jours, ils n'en ont pas trouvé avec le résultat du 6MWT postopératoire à 20 jours ni avec son évolution de 6 à 20 jours postopératoires. De plus, ils n'ont pas trouvé de corrélation entre la chute de la [Hb] (préopératoire *vs* postopératoire à 6 jours) et ces trois variables. Une force de cette étude était de mesurer objectivement la récupération fonctionnelle à 20 jours en plus de le faire à 6 jours pour en voir l'évolution. Cependant, ceci était difficile à réaliser dans notre cas, les patients séjournant à l'hôpital en moyenne moins d'une semaine. Finalement, les résultats du 6MWT à 6 jours étaient un peu meilleurs dans cette étude que ce que nous avons observé (138 m *vs* 91 m). Toutefois, nos patients ont réalisé le 6MWT plus tôt (en moyenne moins de 5 jours postopératoires) et étaient aussi plus âgés (moyenne de 71,9 ans dans notre étude comparativement à 59,9 ans dans l'étude de Cavenaghi *et al*).

Halm *et al* ont réalisé une étude multicentrique prospective et observationnelle chez 550 patients opérés pour une fracture de la hanche³⁴. Les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre la [Hb] postopératoire la plus basse et les scores à 60 jours du *Functional Independence Measure* (FIM), qui évalue la capacité du patient à marcher et à monter et descendre des escaliers. La conclusion était la même, que la [Hb] soit prise comme une variable continue ou catégorielle (en strates de 10 g/L). C'est également ce que nous avons obtenu avec nos résultats. En effet, nous avons choisi de catégoriser initialement les patients en groupes selon leur [Hb] postopératoire car notre objectif était de déterminer une [Hb] seuil. Nous avons tout de même réalisé des analyses de corrélation par régression hiérarchique afin de nous assurer que nos résultats seraient les mêmes en prenant la [Hb] comme variable continue, ce qui a été le cas, comme dans l'étude de Halm *et al*.

Une autre étude observationnelle a étudié la qualité de vie de 30 patients opérés pour une arthroplastie de la hanche, grâce au questionnaire SF-36, que nous avons également utilisé. Wallis *et al* n'ont pas trouvé de corrélation entre les [Hb] préopératoires et à une, quatre et huit semaines postopératoires et les résultats du SF-36 fait à ces mêmes moments³⁹. Ils rapportent que les patients trouvaient certaines questions du SF-36 inappropriées pour leur état, commentaires que nous avons également eus de la part de nos patients. Par exemple, une des questions était : « dites-moi si votre état de santé actuel vous limite beaucoup, un peu, ne vous limite pas du tout dans les activités exigeant un effort physique important comme courir, soulever des objets lourds, pratiquer des sports violents », activités que faisaient rarement les patients ou « pour vous pencher, vous mettre à genoux, vous accroupir », activités contre-indiquées en période postopératoire immédiate.

Néanmoins, la majorité des questions du SF-36 demeure pertinente pour l'évaluation des effets potentiels de l'anémie, particulièrement la catégorie « vitalité », qui demande au patient s'il s'est senti plein d'entrain (de « pep »), s'il a eu beaucoup d'énergie, s'il s'est senti épuisé et vidé et s'il s'est senti fatigué dans la dernière semaine (en l'occurrence, depuis la chirurgie). L'absence de variation des trois autres scores de la composante mentale du SF-36 (soit le fonctionnement social, l'état émotionnel et les

conséquences de l'état émotionnel sur les activités quotidiennes) aurait pu masquer une variation du score « vitalité » dans l'étude de Wallis *et al.*

So-Osman *et al* ont évalué la qualité de vie de 603 patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou⁶⁰. Les auteurs n'ont pas utilisé le SF-36 mais plutôt le *Functional Status Index* (FSI), le *Visual Analogue Score (VAS)-Fatigue* et le *Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia* (FACT-Anemia) (qui est habituellement utilisé pour évaluer l'anémie chronique). Ils n'ont trouvé aucune corrélation entre ces scores (préopératoire et postopératoires aux jours 4 et 14) et la [Hb] postopératoire du moment ou sa chute depuis la période préopératoire. Seulement 4 % de la variabilité totale des scores pouvaient être expliqués par la [Hb]. Le fait de catégoriser les [Hb] en trois groupes égaux n'a pas changé leurs conclusions, tout comme le fait de mesurer l'évolution des scores (préopératoire *vs* postopératoire). Nous pensons qu'il est essentiel de regarder cette évolution et de ne pas seulement tenir compte des scores absolus postopératoires. On compare alors le patient à lui-même en utilisant son résultat préopératoire comme référence. L'ANOVA à mesures répétées nous a permis d'observer l'évolution du patient dans le temps et de déterminer si le fait d'appartenir à un groupe d'Hb particulier changeait cette évolution, ce qui n'était pas le cas dans notre étude, comme dans celle de So-Osman *et al.*

A contrario, d'autres études ont trouvé une corrélation entre la [Hb] et la récupération fonctionnelle et la qualité de vie après une chirurgie orthopédique majeure. Ainsi, une étude rétrospective de Lawrence *et al* a trouvé une relation linéaire entre la [Hb] (de 70 à ≥ 120 g/L) et la distance marchée au congé, et une analyse multivariée a montré, après ajustement pour diverses variables, une association significative entre des [Hb] plus élevées et une plus grande distance de marche au congé³². Cependant, la distance de marche utilisée était la dernière notée au dossier avant le congé et n'était donc pas standardisée. De plus, les auteurs ont utilisé la [Hb] moyenne au lieu de prendre la dernière valeur disponible avant le congé. Ils justifient leur choix en affirmant que la récupération fonctionnelle est plus intimement reliée à la [Hb] du patient chaque jour postopératoire plutôt qu'à la [Hb] qu'il avait un jour particulier. Au contraire, nous pensons que, si la performance physique

du patient dépend de sa [Hb], cela se fait « en direct ». L'Hb transportant l'O₂, une moins bonne oxygénation des tissus due à une [Hb] plus basse devrait se répercuter immédiatement sur le patient et s'observer au moment même du test de marche. De plus, la décision de transfuser se base le plus souvent sur la [Hb] à un moment particulier et non sur la moyenne des [Hb] des derniers jours.

Dans une étude prospective et observationnelle, Conlon *et al* ont trouvé une corrélation positive entre la [Hb] au jour huit postopératoire et l'évolution des scores de qualité de vie préopératoire vs deux mois postopératoires chez 87 patients de plus de 65 ans ayant subi une arthroplastie de la hanche³⁸. Les auteurs suggèrent ainsi qu'une [Hb] basse en période postopératoire immédiate aurait des effets même à long terme, ce que les résultats de notre étude ne nous permettent pas de conclure puisque nous avons restreint notre observation à la période postopératoire immédiate. On peut exclure l'hypothèse que cet effet soit simplement dû au fait que les patients qui ont une [Hb] plus basse en période postopératoire immédiate prennent plus de temps à retrouver leur [Hb] préopératoire et qu'ils pourraient être donc encore anémiques même deux mois après la chirurgie. En effet, selon l'étude de Wallis *et al* mentionnée plus tôt, environ les deux tiers du déficit postopératoire en Hb sont corrigés un mois après la chirurgie et la majorité des patients ont retrouvé leur [Hb] préopératoire deux mois après la chirurgie³⁹. Il est de plus difficile de comparer les résultats de Conlon *et al* avec les nôtres car, bien que les auteurs aient tout comme nous utilisé le SF-36 (en plus du FACT-Anemia), ils ne mentionnent pas leurs scores bruts ni comment ils ont obtenu un score global, le logiciel de calcul fournissant deux scores (physique et mental). Comme mentionné précédemment, nous trouvons néanmoins pertinent le fait d'avoir évalué l'évolution des scores et pas seulement les valeurs postopératoires. La corrélation trouvée (0.47) demeurant faible, il est possible que la conclusion des auteurs soit prématurée.

Finalement, Foss *et al* ont montré de façon prospective qu'une [Hb] postopératoire inférieure à 100 g/L diminuait les chances d'être capable de marcher sans assistance humaine pendant les trois premiers jours postopératoires³³. Cependant, les auteurs n'ont pas évalué plus spécifiquement les [Hb] inférieures à 100 g/L.

Bien que la majorité des études observationnelles citées rapportent avoir effectué des ajustements pour les facteurs confondants potentiels, il en subsiste toujours et il est difficile de déterminer avec certitude si l'anémie elle-même a des effets sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie ou si l'on doit attribuer ceux-ci aux maladies sous-jacentes, ou encore à l'utilisation de transfusions sanguines pour la corriger. Ces concepts sont entremêlés et il est donc difficile de discerner leurs effets⁶¹.

2.1.2. Études randomisées

L'étude randomisée permet cette distinction. Il s'agit en effet du seul devis d'étude en mesure de prouver un lien de cause à effet, en comparant le devenir de patients selon l'intervention à laquelle ils ont été soumis de façon aléatoire, intervention qui est la seule variable qui diffère entre les groupes de patients. L'étude randomisée représente donc l'étalon or pour comparer les bénéfices et les risques des stratégies transfusionnelles restrictive et libérale et c'est pour cette raison que les résultats de l'étude TRICC ont eu tant d'impact sur la pratique clinique.

En chirurgie orthopédique majeure, seulement trois études randomisées ont comparé les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale en ce qui a trait à la récupération fonctionnelle et la qualité de vie, dont deux en fracture de la hanche et une en arthroplastie du genou. Aucune d'elle n'a pu démontrer la supériorité d'une stratégie transfusionnelle libérale sur la récupération fonctionnelle des patients, ce qui concorde avec nos résultats.

En effet, dans une étude randomisée impliquant 84 patients opérés pour une fracture de la hanche dont la [Hb] est descendue en dessous de 100 g/L, Carson *et al* n'ont pas observé de différence entre le groupe « symptomatique » (seuil restrictif) et le groupe « seuil de transfusion » (seuil libéral) pour ce qui est de la capacité à 60 jours à marcher 10 pieds ou à traverser une pièce sans assistance humaine⁴⁹.

De même, dans une étude menée sur 120 patients opérés pour une fracture de la hanche, Foss *et al* n'ont pas trouvé de différence significative dans les scores de

récupération fonctionnelle aux trois premiers jours postopératoires entre les groupes restrictif (seuil de 80 g/L) et libéral (seuil de 100 g/L)⁵⁰.

Finalement, Lotke *et al* ont montré chez 152 patients ayant subi une arthroplastie du genou que le fait d'attendre que la [Hb] atteigne 90 g/L avant de réinfuser du sang autologue au lieu de le faire immédiatement après la chirurgie n'avait pas d'effet significatif sur la progression du patient en physiothérapie en période postopératoire immédiate⁵¹.

Carson *et al* sont sur le point de publier les résultats d'une importante étude multicentrique, l'étude FOCUS, comparant les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale chez 2016 patients opérés pour une fracture de la hanche et ayant une maladie cardiovasculaire (MCAS, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, etc.) ou des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, dyslipidémie, tabagisme, etc.)³⁵. Les résultats préliminaires montrent que l'anémie, jusqu'à une [Hb] de 80 g/L, n'augmente pas les incidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde et angine instable) ni la mortalité immédiatement après la chirurgie, mais les données sur la morbidité et la mortalité à plus long terme et celles portant sur la récupération fonctionnelle (soit la capacité du patient à marcher 10 pieds ou à traverser une pièce sans assistance humaine à 60 jours postopératoires) ne sont pas encore disponibles.

Bien que l'étude FOCUS porte sur des patients opérés pour une fracture de la hanche, nous pensons que ses résultats seront applicables aux patients opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou, en raison de la similitude de ces populations (âge avancé, comorbidités) et des exigences postopératoires liées à la chirurgie (physiothérapie).

2.2. Hypothèses explicatives

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, il est raisonnable de penser que l'anémie, en diminuant la vigueur postopératoire, pourrait ralentir la progression du patient en physiothérapie et prolonger sa réadaptation à court terme et donc nuire à son état

fonctionnel à long terme. Cependant, pour le moment, nos résultats et la littérature montrent que l'utilisation d'une stratégie transfusionnelle restrictive, avec des [Hb] allant jusqu'à 80 g/L, a peu ou pas d'effets sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients subissant une chirurgie orthopédique majeure.

Cette absence d'effet peut être expliquée par le fait que les mécanismes de compensation sont assez efficaces pour garantir l'oxygénation des muscles à des [Hb] aussi basses que 80 g/L (donc que la DO_2 critique des muscles est inférieure à 80 g/L), même en présence de pathologies cardiaques. De plus, 19 % de nos patients souffraient d'anémie chronique avant la chirurgie et pourraient avoir mieux toléré l'anémie aiguë postopératoire que les autres. Ces patients se retrouvant souvent avec des [Hb] postopératoires parmi les plus basses, ceci pourrait expliquer pourquoi ces [Hb] n'ont pas été associées à une moins bonne récupération fonctionnelle ou qualité de vie.

3. Forces et faiblesses

3.1. TRIOS phase 1

La première phase de notre étude se démarque par le nombre important de dossiers revus et par la caractérisation précise de la pratique transfusionnelle au CHUM et des facteurs intervenant dans la décision de transfuser. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective, qui ne nous a donc pas permis de tirer des conclusions sur les conséquences des transfusions mais seulement de décrire la pratique actuelle.

3.2. TRIOS phase 2

La deuxième phase de notre étude, à cause de la quasi absence de critères d'exclusion et du très faible pourcentage de refus, nous a permis d'obtenir un échantillon représentatif de la population. De plus, nous avons évalué de façon systématique la récupération fonctionnelle et la qualité de vie avec quatre tests validés, dont le 6MWT. Certes, les patients ont effectué ce test de marche tout juste après avoir subi une chirurgie

majeure à la hanche ou au genou et il est possible que l'effet de la chirurgie sur la marche ait été tellement grand qu'il ait masqué les effets éventuels de l'anémie. Nous avons donc utilisé deux stratégies afin d'isoler les effets de l'anémie sur les performances fonctionnelles des patients de ceux de la chirurgie. D'abord, l'analyse des résultats du 6MWT a tenu compte de facteurs reliés à la chirurgie qui auraient pu limiter les patients lors du test, notamment la douleur. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, nous avons utilisé simultanément au 6MWT un autre test qui était pour sa part indépendant de la chirurgie, soit le test de préhension. Le fait que la force de préhension soit restée la même malgré une chute importante de la [Hb] et qu'il n'y ait pas eu de différence entre les groupes d'Hb confirme l'absence d'effet de l'anémie aiguë sur la récupération fonctionnelle suggérée par les résultats du 6MWT. On ne peut exclure la possibilité que ce test n'ait pas été sensible à la [Hb] à cause de son caractère instantané et éventuellement anaérobique (donc indépendant de la livraison d'O₂), mais le fait que les résultats des quatre tests aillent dans la même direction rend cette hypothèse moins probable et renforce nos conclusions.

Wu *et al* ont documenté un effet d'apprentissage pour le 6MWT, c'est-à-dire que les individus marchent une plus grande distance lorsqu'ils répètent le test⁶². Cependant, les patients de notre étude n'ont eu à réaliser le 6MWT qu'à deux reprises et l'ont tous répété le même nombre de fois (soit une seule). De plus, le fait de ne pas avoir comparé les distances absolues avec des valeurs référence mais plutôt d'avoir regardé l'évolution de chaque patient par rapport à lui-même nous fait penser que, s'il y a eu un effet d'apprentissage, il a été similaire pour tous les patients et n'a pas eu d'impact sur nos résultats.

Ainsi, le 6MWT demeure selon nous l'un des meilleurs outils pour évaluer la récupération fonctionnelle des patients après une arthroplastie majeure. En effet, la capacité à marcher, bien qu'elle soit affectée par ce type de chirurgie, reflète très bien l'aptitude du patient à retourner à ses activités de la vie quotidienne. De plus, le 6MWT est un test très simple, qui ne requiert aucun matériel comme un tapis roulant ou une bicyclette et qui est sécuritaire et bien accepté par les patients⁶³.

Nous pensons que l'évaluation subjective par le patient de l'effort fourni au 6MWT (sur l'échelle de Borg) est aussi un marqueur fiable de la récupération fonctionnelle et de la qualité de vie car elle reflète à la fois les obstacles physiologiques rencontrés par le patient (baisse de la force musculaire, dyspnée) et certains paramètres qui affectent la qualité de vie (fatigue, baisse d'énergie), qui peuvent tous être augmentés par l'anémie. Ainsi, si l'anémie avait eu un effet sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients, ce test aurait été selon nous en mesure de le détecter, ce qui n'a pas été le cas.

Pour sa part, le questionnaire de qualité de vie SF-36 n'est peut-être pas un outil assez sensible pour détecter les effets de l'anémie après une chirurgie orthopédique majeure, notamment en période postopératoire immédiate, où certaines questions n'étaient pas appropriées. De plus, Wallis *et al* émettent l'hypothèse que les effets de la chirurgie en soi sur la qualité de vie des patients sont tellement grands qu'ils pourraient masquer les effets de l'anémie sur cette variable.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le fait d'avoir tenu compte de l'évolution des performances préopératoires vs postopératoires des patients plutôt qu'uniquement de leurs performances postopératoires est une force de notre étude car chaque patient est comparé à lui-même et devient sa propre référence. Une autre force de cette étude est que la [Hb] a été obtenue le jour du 6MWT, la performance du patient étant selon nous en relation directe avec sa [Hb] du moment. De plus, le fait que les physiothérapeutes n'aient jamais été au courant de la [Hb] des patients assure aux résultats un maximum d'objectivité. Nous avons également tenu compte de la présence de transfusions, mais cette variable n'a pas été retenue par l'analyse de régression. De même, bien qu'il n'y ait pas eu de période standard pour réaliser le 6MWT, le jour postopératoire où ce test a été réalisé était similaire pour les quatre groupes d'Hb et cette variable n'a également pas été retenue par la régression hiérarchique. Finalement, grâce à son caractère prospectif et aux ajustements statistiques effectués, la phase 2 nous a permis de suggérer l'absence de lien entre l'anémie postopératoire et la récupération fonctionnelle et la qualité de vie à court terme.

Cependant, nous n'avons pas évalué les effets potentiels de l'anémie à long terme. De plus, cette étude n'était pas randomisée et il est possible que des facteurs confondants aient subsisté et aient entraîné des conclusions inexactes. Finalement, nous n'avons pu recruter que 21 patients dans le groupe d'Hb ≤ 80 g/L, ce qui a fait en sorte que nous avons inclus moins de patients dans l'étude que ce qui était prévu initialement. Cependant, l'absence de différences entre les groupes et la minime contribution de la chute de la [Hb] à la variation des résultats du 6MWT suggère que l'ajout de patients dans ce groupe n'aurait pas changé notre interprétation finale.

4. Conclusion

Le projet TRIOS, phases 1 et 2, montre que les médecins du CHUM utilisent une stratégie transfusionnelle restrictive chez les patients de 60 ans et plus opérés pour une arthroplastie de la hanche ou du genou, mais que l'anémie modérée induite par cette pratique n'est pas associée à une récupération fonctionnelle et à une qualité de vie plus difficiles dans la période postopératoire immédiate.

Il est difficile de trouver un seul test qui évalue la récupération fonctionnelle et la qualité de vie et qui puisse refléter les variations de la [Hb], tout en étant indépendant de la chirurgie (en l'occurrence, n'impliquant pas les membres inférieurs). Ainsi, nous avons évalué la récupération fonctionnelle et la qualité de vie avec quatre tests validés (le 6MWT, l'évaluation de l'effort fourni au 6MWT, la force de préhension et le questionnaire de qualité de vie SF-36) et nous pensons que si l'anémie avait eu un effet assez grand pour avoir une importance clinique, ce dernier se serait manifesté par l'intermédiaire d'au moins un de ces tests, ce qui n'a pas été le cas. Le fait que les résultats obtenus aux quatre tests aillent dans le même sens renforce notre conclusion, soit que l'anémie modérée induite par une pratique transfusionnelle restrictive n'est pas associée à une récupération fonctionnelle et à une qualité de vie plus difficiles dans la période postopératoire immédiate.

Nous travaillons actuellement à évaluer les conséquences à long terme (6 mois et plus) de la stratégie transfusionnelle restrictive actuellement utilisée au CHUM après une

arthroplastie majeure sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients. En effet, la phase 2 de l'étude TRIOS se limitait à la période postopératoire immédiate mais il est possible que les effets de l'anémie se fassent ressentir à plus long terme.

Les résultats de l'étude FOCUS³⁵, une importante étude multicentrique comparant les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale chez 2016 patients opérés pour une fracture de la hanche et ayant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire sont très attendus. Cette étude, de par son caractère randomisé et son grand nombre de patients, pourrait confirmer (selon les données préliminaires présentées au dernier congrès du *Network for Advancement of Transfusion Alternatives* ou NATA à Dublin en avril 2011) la sécurité d'une stratégie transfusionnelle restrictive en chirurgie de fracture de la hanche et, selon nous, en arthroplastie majeure, à cause de la similitude de ces populations chirurgicales.

Bibliographie

1. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organization Technical Report Series 1968;**405**: 5-37.
2. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;**43**: 459-69.
3. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2007;**99**: 801-8.
4. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;**116 Suppl 7A**: 58S-69S.
5. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;**113**: 482-95.
6. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, Keating EM, Maddox T, Spence R. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005;**101**: 1858-61.
7. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev* 2006;**20**: 213-26.
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;**352**: 1011-23.
9. Beghe C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;**116 Suppl 7A**: 3S-10S.

10. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**: S2-9.
11. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;**104**: 2263-8.
12. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004;**20**: 187-212.
13. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusion: physiology of oxygen transport. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;**21**: 163-71.
14. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992;**75**: 818-21.
15. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;**279**: 217-21.
16. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000;**40**: 457-60.
17. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;**52**: 719-24.
18. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, Atkinson H, Onder G, Pahor M, Ferrucci L. Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;**59**: 249-54.
19. Thein M, Ershler WB, Artz AS, Tecson J, Robinson BE, Rothstein G, Liede A, Gylys-Colwell I, Lu ZJ, Robbins S. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine (Baltimore)* 2009;**88**: 107-14.

20. Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Haley NR, Robertson HT, Evans RW. Effects of erythropoietin on strength and functional status of patients on hemodialysis. *Clinical Nephrology* 1993;**39**: 97-102.
21. Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;**15**: 325-32.
22. Lundin AP, Akerman MJ, Chesler RM, Delano BG, Goldberg N, Stein RA, Friedman EA. Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1991;**58**: 315-9.
23. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;**348**: 1055-60.
24. Yang H, Beattie WS. POISE results and perioperative beta-blockade. *Can J Anaesth* 2008;**55**: 727-34.
25. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;**92**: 1646-52.
26. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994;**271**: 134-9.
27. So-Osman C, Nelissen R, Te Slaa R, Coene L, Brand R, Brand A. A randomized comparison of transfusion triggers in elective orthopaedic surgery using leucocyte-depleted red blood cells. *Vox Sang* 2010;**98**: 56-64.
28. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J, Taub DD, Brant LJ, Ferrucci L, Longo DL. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**: 1360-5.

29. Wellman SS, Murphy AC, Gulczynski D, Murphy SB. Implementation of an accelerated mobilization protocol following primary total hip arthroplasty: impact on length of stay and disposition. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011.
30. Millar WJ. Hip and knee replacement. *Health Rep* 2002;**14**: 37-50.
31. Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth* 2003;**50**: S60-4.
32. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003;**43**: 1717-22.
33. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008;**37**: 173-8.
34. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma* 2004;**18**: 369-74.
35. Carson JL. *No significant cardiovascular differences between liberal and restrictive blood transfusion strategies in surgical hip repair patients. [monographie sur Internet].* NHLBI; 2009. Disponible à l'adresse : <http://public.nhlbi.nih.gov/newsroom/home/GetPressRelease.aspx?id=2676>
36. Cavenaghi F, Cerri C, Panella L. Association of hemoglobin levels, acute hemoglobin decrease and age with Rehabilitation outcomes after total hip and knee replacement. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;**45**: 319-25.
37. Green D, Lawler M, Rosen M, Bloom S, Duerden M, Turba R, Kern H, Kirschner K, Ronin D. Recombinant human erythropoietin: effect on the functional performance of anemic orthopedic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;**77**: 242-6.

38. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg* 2008;**106**: 1056-61, table of contents.
39. Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med* 2005;**15**: 413-8.
40. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;**42**: 812-8.
41. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 2010;**98**: 2-11.
42. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev* 2003;**17**: 120-62.
43. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;**46**: 2014-27.
44. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010.
45. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;**20**: 225-35.
46. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;**340**: 409-17.

47. Netzer G, Liu X, Harris AD, Edelman BB, Hess JR, Shanholtz C, Murphy DJ, Terrin ML. Transfusion practice in the intensive care unit: a 10-year analysis. *Transfusion* 2010.
48. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010: CD002042.
49. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bunce G, McClelland B, Duff A, Noveck H. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;**38**: 522-9.
50. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009;**49**: 227-34.
51. Lotke PA, Barth P, Garino JP, Cook EF. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. *J Arthroplasty* 1999;**14**: 647-50.
52. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Brett S, Goldhill DR, Soni N. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang* 2006;**90**: 105-12.
53. Young SW, Marsh DJ, Akhavan MA, Walker CG, Skinner JA. Attitudes to blood transfusion post arthroplasty surgery in the United Kingdom: a national survey. *Int Orthop* 2008;**32**: 325-9.
54. Turgeon AF, Fergusson DA, Doucette S, Khanna MP, Tinmouth A, Aziz A, Hebert PC. Red blood cell transfusion practices amongst Canadian anesthesiologists: a survey. *Can J Anaesth* 2006;**53**: 344-52.
55. Wallis JP. Red cell transfusion triggers. *Transfus Apher Sci* 2008;**39**: 151-4.

56. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;**105**: 198-208.
57. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Moller B, Johnsen SP. [Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery]. *Ugeskr Laeger* 2009;**171**: 973-7.
58. Audet AM, Andrzejewski C, Popovsky MA. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopedic surgery: a multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998;**21**: 851-8.
59. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, Hao SH, Chapman RH, Poss R. Red cell transfusions in total knee and total hip replacement surgery. *Transfusion* 1991;**31**: 531-7.
60. So-Osman C, Nelissen R, Brand R, Brand A, Stiggelbout AM. Postoperative anemia after joint replacement surgery is not related to quality of life during the first two weeks postoperatively. *Transfusion* 2011;**51**: 71-81.
61. Wallis JP. Disentangling anemia and transfusion. *Transfusion* 2011;**51**: 8-10.
62. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J* 2003;**146**: 129-33.
63. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;**48**: 783-5.