UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Gestion péri-opératoire des pertes sanguines en chirurgie par laparotomie des cancers gynécologiques au Centre Oscar Lambret : Étude observationnelle de type avant/après

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 2021 à 14 heures
au Pôle Recherche

par Anaïs BLET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseur :

Monsieur le Docteur Eric LEBLANC

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Maxime RIQUET

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Table des matières 1

Liste des abréviations 3

Liste des tableaux et figures 5

Résumé 9

Introduction 11

Physiopathologie 13
- Anémie 13
- Métabolisme du fer 14
  - Le fer 14
  - L'hepcidine 15
  - Bilan martial et diagnostic de carence martiale 16
- Le "Patient Blood Management" 18
  - Phase pré-opératoire 20
  - Phase per-opératoire 21
  - Phase post-opératoire 23

Matériels et méthodes 25
- Objectifs 25
  - Objectif principal 25
  - Objectifs secondaires 25
- Considération éthique et réglementaire 26
- Caractéristiques de l'étude 26
- Sélection de l'échantillon 26
  - Critères d'inclusion 26
  - Critères d'exclusion 27
- Le protocole 27
  - Prise en charge pré-opératoire 28
  - Prise en charge per-opératoire 29
  - Prise en charge post-opératoire 30
- Variables évaluées 30
  - Données pré-opératoires liées aux patientes 30
  - Données per-opératoires 32
  - Données post-opératoires 33
- Analyse statistique 35
  - Considérations générales 35
  - Analyse de l'efficacité 35

Logiciel utilisé 36

Résultat 37

Population étudiée 37

Caractéristiques démographiques des patientes 38

Anémie et carence martiale pré-opératoire 39

Objectif principal 40

Facteur de risque de transfusion 41

Objectifs secondaires 43

Nombre de CGR et respect des recommandations 43

Nombre de CGR transfusé 43

Respect des recommandations sur la transfusion 43

Réduction des pertes sanguines per-opératoire et post-opératoire immédiat, recours à l'acide tranexamique 45

Facteurs de risque de saignement 45

Bilan de carence martiale et supplémentation ferrique 47

Etiologie de l'anémie 47

Prescription de fer intraveineux pré-opératoire 48

Prescription de fer et probabilité de transfusion 49

Durée d'hospitalisation 50

Récapitulatif 50

Discussion 52

Conclusion 60

Références bibliographiques 61

Annexes 67

Liste des abréviations

Score ASA : Score de l'American Society of Anesthesiologists

CGR : Concentré de Globule Rouge

PBM : Patient Blood Management

ESMO : European Society for Medical Oncology

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

HAS : Haute Autorité de Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Fe^{3+} : Ion ferrique

Fe^{2+} : Ion ferreux

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

IL-6 : Interleukine 6

IL-1 : Interleukine 1

TNFα : Tumor Necrosis Factors alpha

EMA : European Medicines Agency

J7 : Septième jour

CHIP : Chirurgie associée à une Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale

AVK : Antivitamine K

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

IMC : Indice de Masse Corporelle

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

VST : Volume Sanguin Total

Liste des tableaux, figures et annexes

Figure 1. Les stades d'anémies et leurs seuils.

Figure 2. Physiopathologie de la carence martiale et de l'anémie dans un contexte carcinologique.

Tableau 1. Tableau descriptif des moyens mis en œuvre dans le PBM, recommandations HAS.

Tableau 2. Critères diagnostiques de la carence martiale absolue et fonctionnelle selon l'ESMO 2018.

Annexe 1. Algorithme de prise en charge d'une anémie chez le patient oncologique selon l'ESMO 2018.

Annexe 2. Recommandation HAS concernant le seuil transfusionnel en fonction du terrain du patient.

Annexe 3. Recommandation HAS : Gestion péri-opératoire des Antivitamine K en fonction des antécédents.

Annexe 4. Recommandation HAS concernant l'arrêt des Antivitamine K avant un geste chirurgical.

Annexe 5. Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique.

Annexe 6. Score ASA.

Annexe 7. Classification FIGO.

Figure 3. Diagramme de flux.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques des patientes selon le groupe “Avant protocole” ou “Après protocole".

Annexe 8. Diagramme en secteur montrant la proportion d’anémie selon son stade (légère, modérée, sévère) ou l’absence d’anémie en fonction du groupe “Avant protocole” ou “Après protocole”.

Tableau 4. Comparaison de l'anémie pré-opératoire et de son étiologie en fonction des groupes “Avant protocole” et “Après protocole”.

Tableau 5. Transfusion per, post et per et/ou post opératoire de l’incision à J7 post-opératoire.

Tableau 6. Variables associées à une transfusion per et/ou post opératoire en modèles univariés et multivariés.

Tableau 7. Comparaison du nombre moyen de CGR transfusé par patiente transfusée entre le groupe “Avant protocole” et “Après protocole” selon la période per-opératoire et/ou post-opératoire.

Tableau 8. Comparaison entre les groupes “Avant protocole” et “Après protocole” de l’hémoglobine pré transfusionnelle en per-opératoire et post-opératoire.

Tableau 9. Respect du seuil transfusionnel et de la transfusion d’un CGR à la fois selon la période pré ou post-opératoire et selon le groupe “Avant protocole” ou “Après protocole”.

Tableau 10. Pertes sanguines per-opératoire, durant les 24 premières heures post-opératoires et administration d’acide tranexamique selon le groupe.

Tableau 11. Description du saignement per et/ou post-opératoire (mL) en fonction des caractéristiques étudiées.

Tableau 12. Comparaison entre le groupe “Avant protocole” et “Après protocole" de l’injection de fer en pré et/ou post-opératoire et du respect des recommandations.

Figure 4. Comparaison entre les deux groupes concernant l’ensemble des éléments mis en place dans le protocole d’épargne transfusionnelle.

Annexe 9. Score d’Aletti.

Résumé

Contexte : Les cancers gynécologiques peuvent provoquer une anémie ferriprive. La chirurgie est pourvoyeuse de transfusion sanguine responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité. Pour optimiser la transfusion, des recommandations ont été implémentées dans notre centre. Nous avons étudié leurs impacts sur la transfusion des patientes bénéficiant d'une laparotomie pour cancer gynécologique.

Méthode : Étude observationnelle avant/après mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle menée au Centre Oscar Lambret de décembre 2017 à décembre 2020. Les patientes opérées d'une laparotomie pour cancer gynécologique étaient incluses. Les données démographiques, biologiques, l'utilisation de fer et d'acide tranexamique, les saignements per et post-opératoire, le recours à la transfusion de l'incision à J7 ont été recueillies. Le critère de jugement principal était le taux de transfusion de l'incision à J7.

Résultats : Le taux de transfusion per et/ou post-opératoire est passé de 49% à 38% après mise en place du protocole (*p=0,13)*. Il a été statistiquement diminué en per-opératoire (*p=0,03*). Le respect du seuil, et de la transfusion d'un CGR à la fois ont été significatifs en per-opératoire (respectivement *p=0,001*, *p=0,049*) mais pas en post-opératoire (respectivement *p=0,41*, *p=0,40*). Le respect des seuils transfusionnels permet de diminuer le risque de transfusion en per-opératoire : OR,IC 95%=0,06[0,02;0,16],($p<10^{-3}$) et en post -opératoire : OR,IC95%=0,16[0,07;0,37],($p<10^{-3}$). Le fer intraveineux et l'acide tranexamique étaient plus délivrés après mise en place du protocole (respectivement $p=0,002$, $p<10^{-3}$).

Conclusion : La mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle en lien avec les recommandations dans la chirurgie carcinologique gynécologique par laparotomie n'a pas permis de diminuer les transfusions de l'incision à J7. Les patientes ont cependant été moins transfusées en per-opératoire avec un meilleur respect des seuils transfusionnels.

Introduction

Les cancers gynécologiques (cancer de l'ovaire, de l'utérus et des trompes) sont la quatrième cause de néoplasie féminine et de mortalité par cancer avec 6530 décès par an en France.(1)

Le traitement consiste en une chirurgie première ou une chimiothérapie néo-adjuvante après stadification par coelioscopie diagnostique.(2–4) Ces chirurgies majeures sont à haut risque hémorragique avec en moyenne 1000 mL de saignement et entre 40 et 77% de patientes transfusées.(5,6) Les principaux facteurs de risque de transfusion sont : l'âge, un Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) supérieur à 2, une anémie, une chirurgie ouverte, un cancer disséminé, une résection digestive large, une exentération pelvienne, un geste sur la vessie ou les uretères, et un temps opératoire prolongé.(7–10)

La transfusion sanguine est pourvoyeuse de complications rares mais graves, de réactions allergiques immédiates ou retardées, de transmissions de pathogènes et d'incompatibilité.(11–13) Elle est également associée à une augmentation de la morbi-mortalité à 30 jours, du taux d'infection postopératoire, et de la durée de séjour.(14,15) Chez les patients souffrant d'une pathologie néoplasique, elle est associée à une diminution du délai de récurrence du cancer et la survie à long terme liée au cancer.(8,16–19) Ces associations existent dès le premier Concentré de Globule Rouge (CGR) et augmentent avec le nombre de CGR transfusés.(15) Le nombre de CGR transfusés est un facteur de risque indépendant de mortalité.(17,20)

En dehors de son coût propre, fixé à 201,23 euros hors taxe par arrêté ministériel,(21) le recours à la transfusion majore le coût total de la chirurgie par l'utilisation de ressources humaines et techniques.(22)

L'anémie pré-opératoire est le principal facteur de risque de transfusion sanguine corrigeable avant une chirurgie programmée.(7–10,17) Cette pathologie est fréquente chez les patientes atteintes de cancer gynécologique, avec entre 40% à 64% d'anémie au diagnostic.(18) Elle est un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer avec une augmentation significative de la morbi-mortalité et de la durée de séjour.(19)

La gestion péri-opératoire de l'anémie entre dans un programme plus large appelé le "Patient Blood Management" (PBM) pour lequel de nombreuses recommandations ont été élaborées ces dernières années que ce soit par l'European Society for Medical Oncology (ESMO),(20) le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF),(21) la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR),(22) la Haute Autorité de Santé (HAS),(23) et par les sociétés savantes internationales.(24,25) Cela consiste en la diminution des pertes sanguines, en l'optimisation de l'érythropoïèse et en la gestion de l'anémie péri-opératoire.

En raison de ces recommandations, il a été introduit au Centre Oscar Lambret un protocole d'épargne transfusionnelle. Il nous paraissait important d'évaluer l'impact de ces mesures sur la transfusion des patientes atteintes d'un cancer gynécologique opérées par laparotomie.

Physiopathologie

I. Anémie

L'anémie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par une hémoglobine (Hb) inférieure à 12 g/dL chez la femme.(23) Elle est classée en trois groupes selon la profondeur de celle-ci : (24)

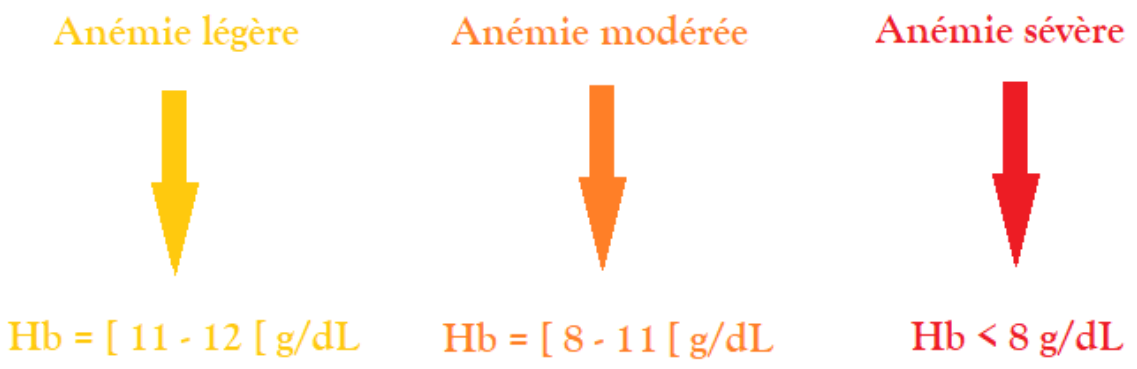


Figure 1. Les stades d'anémie et leurs seuils.

En plus des étiologies communes d'anémie, le cancer peut en être une cause directe. Ceci est expliqué par plusieurs grands mécanismes : (25,26)

- Un envahissement de la moelle osseuse par le tissu tumoral responsable d'une inhibition de l'érythropoïèse.
- Un envahissement des tissus environnant et une effraction vasculaire qui provoquent des saignements.
- Un traitement par chimiothérapie par effet myélosuppresseur.

- Une inflammation chronique du fait de la maladie ou une malnutrition/malabsorption qui peuvent être responsables d'une carence martiale fonctionnelle ou absolue.(27) (Figure 1) L'anémie par carence martiale est une des causes les plus fréquentes d'anémie chez le patient atteint d'une pathologie néoplasique.(28)

Ces mécanismes peuvent prévaloir à différents moments pour le même patient et dépendent du type de cancer.(25,26,29) Dans les cancers gynécologiques, les saignements occultes et la carence martiale sont les mécanismes les plus fréquents d'anémie.(30)

Pour les patients, en plus des conséquences sur la qualité de vie, l'anémie peut avoir d'autres conséquences dans ce contexte néoplasique.(31–33) En effet, elle active les facteurs inductibles d'hypoxie par diminution de l'apport en oxygène dans les tissus, qui sont considérés comme les régulateurs de la progression tumorale en régulant positivement des gènes cibles impliqués dans l'angiogénèse, l'évasion immunitaire et la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses.(34)

II. Métabolisme du fer

A. *Le fer*

Le fer est un oligo-métal qui est nécessaire à toute forme de vie car permet, entre autres, le transport de l'oxygène en entrant dans la formation de l'hème et la synthèse de l'ADN. Un humain adulte contient environ 3 à 4 grammes de fer. La majeure partie du fer se situe dans l'hémoglobine (2 à 3 grammes de fer).

L'homéostasie du fer est essentiellement basée sur le recyclage du fer héminique lors de la phagocytose des hématies sénescentes par des macrophages spécialisés (25 mg/j). La deuxième source de fer provient de son absorption à partir de l'alimentation par les

entérocytes duodénaux. Celle-ci permet uniquement de compenser les pertes quotidiennes de fer qui sont essentiellement les desquamations de cellules épithéliales (1-2 mg/j). En cas de nécessité, le foie peut libérer du fer stocké dans les hépatocytes.(35)

Le fer alimentaire est absorbé sous la forme ferrique (Fe^{3+}), il est converti par une ferric reductase en fer ferreux (Fe^{2+}) lié à la ferritine. En cas de besoins en fer, la ferroportine, protéine au pôle basal des entérocytes, permet au Fe^{2+} de rejoindre le secteur plasmatique après conversion en Fe^{3+} par des ferroxydases oxygénées. La transferrine ne peut transporter que des ions ferriques. Ce couple est majoritairement utilisé par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, qui expriment à leur surface un grand nombre de récepteurs à la transferrine permettant ainsi la synthèse de l'hème. (36)

La ferroportine est également présente au niveau des macrophages responsables du recyclage du fer. L'activité de cette protéine membranaire est en lien direct avec l'hepcidine. (36)

B. L'hepcidine

L'hepcidine est un petit peptide synthétisé et sécrété par le foie. Il joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du fer.(37) La liaison de l'hepcidine avec la ferroportine permet la dégradation de cette dernière et donc de rendre impossible le transport du fer de la cellule vers le plasma. L'expression de l'hepcidine est régulée positivement par la surcharge en fer et l'inflammation, et négativement par la carence en fer et par les situations qui stimulent l'érythropoïèse.(24)

C. Bilan martial et diagnostic de carence martiale

Lorsqu'une anémie est découverte chez un patient, un bilan martial est nécessaire afin de rechercher l'existence d'une carence martiale. Il peut comporter la ferritine, la transferrine et le coefficient de saturation de la transferrine.(38)

- La ferritine reflète la quantité de fer biologiquement disponible.
- La transferrine est le transporteur du fer dans le plasma.
- Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) reflète la quantité de fer biologiquement disponible.

La plupart de ces paramètres sont modifiés chez les patients atteints de cancer du fait de l'inflammation chronique. La ferritine peut être anormalement élevée malgré une carence martiale, raison pour laquelle chez ces patients, il est préférable qu'un CST soit analysé concomitamment pour limiter les biais.(25)

L'ESMO de 2018, a défini les seuils de ferritine et de CST sous lesquels le diagnostic de carence martiale fonctionnelle ou absolue était posé.(28)

La carence martiale fonctionnelle représente environ 80% des carences martiales.(39) Les réserves de fer sont apparemment adéquates mais insuffisantes pour l'érythropoïèse. Elle est principalement due à la libération de cytokines pro-inflammatoires associées au cancer [ex : Interleukine-6 (IL-6), Interleukine-1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor de type alpha (TNFα), Interferon γ] qui régulent positivement la synthèse d'hepcidine dans le foie et qui diminuent la production d'érythropoïétine.(25)

Il peut exister une carence martiale absolue dans laquelle les réserves de fer sont réellement épuisées. Elle peut être causée par les carences nutritionnelles et les hémorragies.(25)

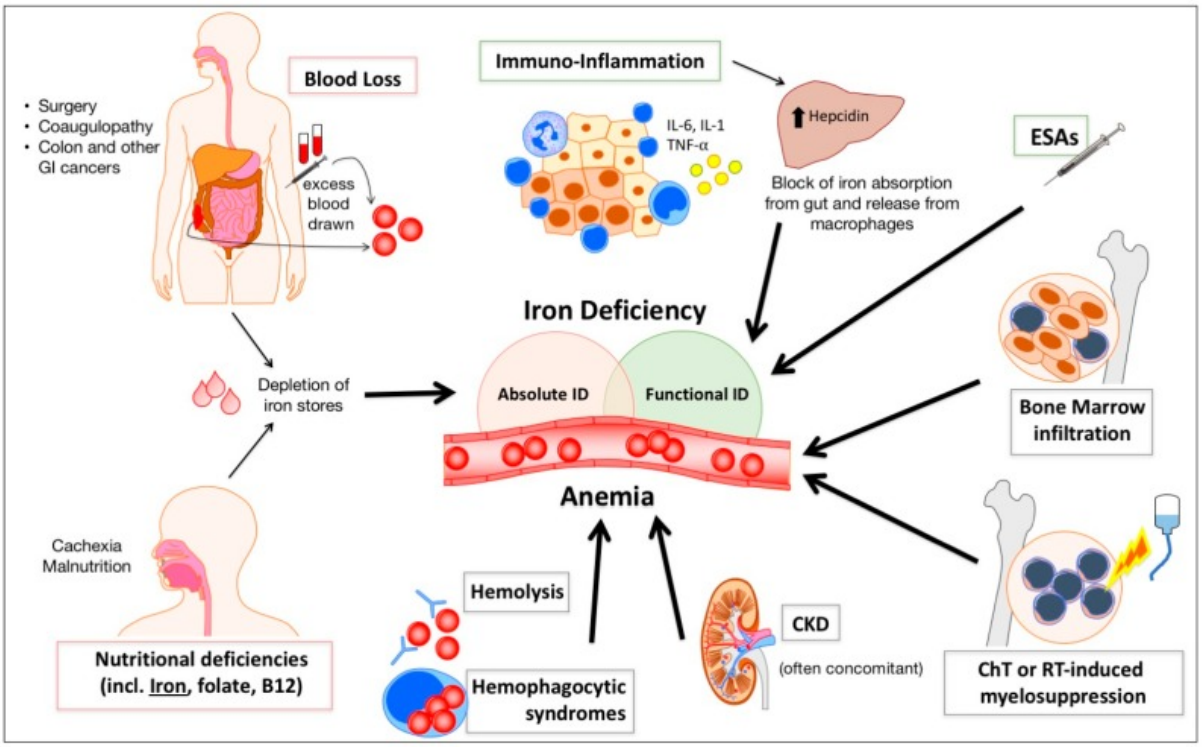


Figure 2. Physiopathologie de la carence martiale et de l'anémie dans un contexte carcinologique.(31)

III. Le “Patient Blood Management”

Le “Patient Blood Management” est un large programme d’épargne transfusionnelle décrit depuis 2010 par l’OMS et qui a montré son intérêt pour diminuer la transfusion sanguine et les effets indésirables qui en découlent. Il repose sur 3 piliers : (40,41) (Tableau 1)

- Optimiser la masse sanguine
- Limiter les pertes sanguines
- Optimiser la tolérance à l’anémie.

Tableau 1 : Tableau descriptif des moyens mis en œuvre dans le PBM, recommandation HAS. (41)

OPTIMISER LA MASSE SANGUINE	MINIMISER LES PERTES SANGUINES	OPTIMISER LA TOLERANCE A L'ANEMIE
Phase préopératoire		
Rechercher les anémies, identifier les causes, corriger le problème. Demander un avis spécialisé, si nécessaire. Envisager les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), si l'anémie nutritionnelle est écartée/traitée. Programmer la chirurgie réglée après la prise en charge de l'anémie. Note : l'anémie non prise en charge est une contre-indication à la chirurgie réglée.	Identifier et gérer les risques de saignement Prendre en charge de façon spécifique les patients sous anticoagulants et/ou antiagrégrants plaquettaires Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques Mettre en place une transfusion autologue différée dans certains cas	Comparer les pertes sanguines attendues à la perte sanguine tolérable pour le patient. Evaluer/optimiser la réserve physiologique (ex : fonction cardiaque et pulmonaire). Etablir un protocole personnalisé de soins, dont des mesures d'épargne sanguine et une stratégie transfusionnelle restrictive adaptées.
Phase peropératoire		
Coordonner l'intervention avec l'optimisation de l'érythropoïèse et de la masse sanguine Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine Utiliser les médicaments minimisant les saignements	Hémostase et techniques chirurgicales méticuleuses Récupérer/transfuser le sang épanché Mettre en œuvre des protocoles de prise en charge anesthésique adapté (ex : maintien normothermie) Utiliser des médicaments limitant le saignement (antifibrinolytqiues)	Optimiser le débit cardiaque ventilation, oxygénation Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine Appliquer la stratégie de transfusion restrictive
Phase post-opératoire		
Traiter les carences nutritionnelles (ex : carences en fer, folates) Envisager les ASE, si approprié Eviter les interactions médicamenteuses aggravant les saignements de l'anémie	Surveiller attentivement et prendre en charge les saignements et traitements anticoagulants Maintenir la normothermie (sauf indication contraire) Récupérer/transfuser le sang drainé Utiliser les médicaments limitant le saignement Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques	Optimiser l'apport d'oxygène Minimiser la consommation d'oxygène Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine Prévenir/traiter les infections Appliquer la stratégie de transfusion restrictive

A. Phase pré-opératoire

Tout d'abord, une organisation logistique est nécessaire afin que la consultation pré-anesthésique soit suffisamment en amont de la chirurgie pour pouvoir organiser correctement les soins. Il est recommandé de voir le patient 3 à 8 semaines en amont de la chirurgie.(42) Dans le cas de chirurgies à haut risque hémorragique, une anémie doit être recherchée car c'est un des principaux facteurs de risque de transfusion.(42) Si une anémie est retrouvée, il faut en rechercher les causes.

Dans le cas des anémies par carence martiale, il est possible d'administrer une supplémentation ferrique aux patients. Selon les carences retrouvées, un traitement par vitamine B12, B9 ou érythropoïétine (EPO) est possible.(28) (Annexe 6)

La correction de la carence martiale permet d'augmenter l'hémoglobine et de diminuer les transfusions sanguines.(22) Dans le cancer, la supplémentation ferrique sous forme intraveineuse est à privilégier du fait de l'inflammation chronique responsable de la mauvaise absorption digestive du fer.(42) L'European Medicines Agency (EMA) a publié en 2013 des recommandations de bonnes pratiques concernant l'administration de fer intraveineux en expliquant la sécurité du produit et son rapport bénéfice/risque positif.(43)

Par ailleurs, un interrogatoire précis concernant l'état de la coagulation du patient est primordial et une gestion pré-opératoire des anticoagulants est nécessaire pour diminuer les risques de saignements per-opératoire. Un bilan d'hémostase n'est recommandé qu'en cas de suspicion clinique de coagulopathie.(42,44)

B. Phase per-opératoire

La diminution des saignements per-opératoire est rendue possible par une gestion des pertes sanguines du côté chirurgical et anesthésique.

D'un point de vue chirurgical, il est nécessaire de recourir à des chirurgies mini-invasives autant que possible.(45,46) Une hémostase locale précise doit être réalisée durant tout le geste opératoire. Une durée de chirurgie plus longue est à risque d'augmentation des pertes sanguines et de transfusions.(7,9,47)

Du côté anesthésique, plusieurs actions sont possibles.

Tout d'abord il faut prévenir l'hypothermie, en utilisant un réchauffeur externe et un réchauffeur de solutés. En effet, l'hypothermie est responsable de troubles de la coagulation qui peuvent augmenter les pertes sanguines et les transfusions de CGR.(48,49)

Ensuite, il est utile de guider le remplissage vasculaire par monitorage invasif par écho-doppler oesophagien ou non invasif par la mesure du débit cardiaque. Un remplissage excessif entraîne une hémodilution, une coagulopathie de dilution et augmente la morbi-mortalité.(42,49–51) Une étude a montré l'intérêt du monitorage de la volémie sur des patientes atteintes de cancer gynécologique à un stade avancé sur la durée de séjour.(52)

Dans la pharmacopée, l'acide tranexamique permet de diminuer les pertes sanguines péri-opératoires et diminuer le taux de transfusion dans les chirurgies abdominales sans majorations des complications post-opératoires thrombo-emboliques ou rénales dans la population standard ou atteintes d'un cancer.(53–55) Il agit comme anti-fibrinolytique par fixation réversible à la plasmine et au plasminogène.(56)

Cette épargne transfusionnelle passe aussi par le respect des seuils transfusionnels élaborés par la HAS en 2004 qui découlent de l'objectif de maintenir un transport artériel d'oxygène de 10 mLO2/kg/min, ce qui explique qu'ils soient plus élevés pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque avérée ou béta-bloqués. La notion de "seuil" présente des limites et la cinétique du saignement, la tolérance clinique et la correction de la volémie doivent être prises en compte.(57) (Annexe 2)

Cette stratégie transfusionnelle basée sur des seuils restrictifs a montré son efficacité sur la réduction du nombre de patients transfusés sans majoration de la morbi-mortalité, ou de syndromes coronariens même chez les patients avec un cancer.(58,59) Cette stratégie de transfusion restrictive concerne le per-opératoire ainsi que le post-opératoire.

Un autre levier du PBM est l'utilisation d'un système de récupération de sang autologue dans les chirurgies à haut risque hémorragique. Cependant, dans le contexte carcinologique, peu d'études se sont intéressées aux risques de réinjection de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine. A l'heure actuelle, ces études de faibles effectifs ne montrent pas de différence de survie liée au cancer lors de l'utilisation de ce système dans la chirurgie carcinologique. Des études à plus grande échelle sont nécessaires avant de pouvoir généraliser son utilisation.(42,60,61)

C. Phase post-opératoire

En post-opératoire, il est nécessaire de rechercher une anémie et ses étiologies possibles si tel est le cas. Une supplémentation ferrique ou vitaminique sera faite en fonction du diagnostic posé.(62,63)

Comme durant la phase per-opératoire, il faut respecter les seuils transfusionnels restrictifs car la transfusion est responsable de nombreux effets indésirables.(64,65) Néanmoins, la tolérance clinique des patients est à prendre en compte.

L'oligurie post-opératoire est une réponse physiologique après une chirurgie. Le remplissage vasculaire ne doit pas être fait uniquement sur ce critère mais sur un faisceau d'arguments. En post-opératoire, un syndrome de réponse inflammatoire systémique peut être responsable de vasodilatation nécessitant des amines vasopressives.(49) Un remplissage vasculaire dans ce contexte n'est pas un traitement adapté. De plus, il est responsable d'hémodilution provoquant des coagulopathies et diminuant la concentration en hémoglobine pouvant entraîner des transfusions de globules rouges plus importantes.(49)

Les traitements anticoagulants sont repris après concertation entre l'équipe chirurgicale et anesthésique sur le rapport bénéfice/risque, d'autant plus que les néoplasies gynécologiques sont à très haut risque thrombogène.(66)

Pour finir, les prescriptions de prélèvements biologiques, responsables d'une spoliation sanguine, doivent être optimisées.(67)

Matériels et méthodes

I. Objectifs

A. *Objectif principal*

L'objectif principal était de comparer l'impact du "Patient Blood Management" au travers l'implémentation d'un protocole de service sur la transfusion de CGR suite à une laparotomie réalisée dans le cadre d'un cancer gynécologique entre l'incision chirurgicale et le septième jour (J7) post-opératoire.

B. *Objectifs secondaires*

- Étudier l'impact du PBM sur la réduction des pertes sanguines per-opératoire jusqu'au lendemain de la chirurgie par laparotomieréalisée dans le cadre d'un cancer gynécologique.
- Évaluer le nombre de CGR transfusé et le respect des seuils transfusionnels de l'incision au septième jour post-opératoire lors d'une laparotomie réalisée dans le cadre d'un cancer gynécologique.
- Observer l'impact du PBM sur les pratiques concernant : la prescription de fer intraveineux en pré-opératoire, le recours à l'acide tranexamique en per-opératoire.
- Comparer la durée d'hospitalisation avant et après la mise en place du protocole.
- Comparer l'impact des différents seuils transfusionnels dictés par sociétés savantes sur la transfusion.

II. Considération éthique et réglementaire

Chaque patiente a été contactée par courrier afin de rechercher sa non opposition à l'étude. Un délai d'un mois a été respecté. En l'absence de réponse de leur part, les patientes étaient considérées comme non opposantes.

Les données ont été collectées à partir des dossiers des patientes hospitalisées sans interactions directes avec elles dans le cadre d'évaluation des pratiques après mise en place d'un protocole basé sur les recommandations. Une approbation par le Comité de la Protection des Personnes n'était pas requise. L'étude est conforme à la méthodologie de référence MR004 adoptée par l'Autorité de Protection des Données.

III. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle d'évaluation des pratiques professionnelles de type "avant/après" la mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle, monocentrique, ouverte, non randomisée, au sein du Centre Oscar Lambret de décembre 2017 à décembre 2020.

IV. Sélection de l'échantillon

A. *Critères d'inclusion*

Nous avons inclus de décembre 2017 à décembre 2020 toutes les patientes majeures prises en charge pour une chirurgie gynécologique dans un contexte carcinologique programmée par laparotomie avec ou sans geste digestif associé.

B. *Critères d'exclusion*

Toutes les patientes présentant une des caractéristiques suivantes étaient exclues :

- Chirurgie associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP).
- Chirurgie non programmée.
- Absence d'exérèse chirurgicale réalisable du fait d'un envahissement tumoral important.
- Antécédent de chirurgie gynécologique (hystérectomie, annexectomie uni ou bilatérale),
- Récidive tumorale après première prise en charge chirurgicale.
- Tumeur bénigne.
- Chirurgie par voie coelioscopique, ou robot.
- Laparoconversion.
- Coagulopathie connue.
- Allergie connue au FERINJECT®.
- Patiente refusant de participer à un protocole de recherche.
- Patiente sous sauvegarde de justice, curatelle, tutelle.

V. Le protocole

Le protocole d'épargne transfusionnelle a été débuté le 1er janvier 2020. Les patientes incluses après cette date formaient le groupe "Après protocole".

Le protocole a inclus toutes les étapes de la prise en charge péri-opératoire.

A. Prise en charge pré-opératoire

Chaque patiente bénéficiait d'un bilan sanguin à la recherche d'une anémie et, si présente, de son étiologie. Une anémie était définie par une hémoglobine strictement inférieure à 12 g/dL.(24) La carence martiale était définie selon les critères de l'ESMO : (28) (Tableau 2)

Tableau 2. Critères diagnostiques de la carence martiale absolue et fonctionnelle selon l'ESMO 2018.(28)

	Ferritine		**CST**
CMA	< 100 µg/L		
CMF	Normale	et	< 20%

CMA : Carence martiale absolue, CMF : Carence martiale fonctionnelle

Lorsque les patientes présentaient une carence martiale, elles bénéficiaient d'une hospitalisation en hôpital de jour au Centre Oscar Lambret pour recevoir une cure de FERINJECT® selon l'algorithme de prise en charge dicté par l'ESMO en 2018.(28,68) (Annexe 1) Si cette hospitalisation n'était pas possible, le traitement était administré durant leurs hospitalisations.

Le seuil transfusionnel a été déterminé *a priori* selon les recommandations internationales.(69)

- Hémoglobine inférieure à 7 g/dL pour les patients sans antécédent particulier.
- Hémoglobine inférieure à 8 g/dL pour les patients aux antécédents cardiovasculaires.

Au Centre Oscar Lambret, il a été préféré d'utiliser les seuils transfusionnels internationaux plutôt que ceux de la HAS. Étant plus restrictifs, ces seuils sont plus adaptés à l'épargne transfusionnelle et n'ont pas montré d'effets négatifs sur la morbi-mortalité des patients, dont ceux atteints de néoplasie.(8,15,15,20,42,70–73)

Les recommandations de la HAS ont tout de même été analysées afin de comparer les différences entre les deux types de recommandations. (Annexe 2)

De plus, dans ce contexte carcinologique, nombre de patientes bénéficient d'un traitement anticoagulant en raison de maladies thrombo-emboliques veineuses fréquentes compliquant leur pathologie.(66) La gestion pré-opératoire d'un traitement par antivitamine K (AVK) ou par anticoagulants oraux directs (AOD) suivaient les règles de bonnes pratiques. (Annexe 3-5).

B. Prise en charge per-opératoire

La prise en charge per-opératoire était menée par le chirurgien et l'anesthésiste.

L'équipe chirurgicale permettait de limiter les saignements par une prise en charge chirurgicale optimale associée à des hémostases locales précises.

La prise en charge anesthésique consistait en l'administration d'acide tranexamique, à la dose d'un gramme, avant l'incision chirurgicale en accord avec les recommandations de l'HAS et en l'absence de contre indication (antécédent thrombo-emboliques, insuffisance rénale sévère, antécédent de crise convulsive, coagulation intravasculaire disséminée).

La transfusion de CGR était réalisée selon les règles de bonnes pratiques : respect des seuils transfusionnels et de la transfusion d'un CGR à la fois, hors choc hémorragique.

C. Prise en charge post-opératoire

Durant la phase post-opératoire, une injection de FERINJECT® était réalisée si la patiente avait une anémie ferriprive avant la prise en charge chirurgicale ou si elle était découverte en post-opératoire.

La transfusion de CGR a été réalisée selon les règles de bonnes pratiques : si l'hémoglobine de la patiente était sous les seuils transfusionnels, elle bénéficiait de la transfusion de CGR. Cette transfusion se faisait un CGR à la fois.

VI. Variables évaluées

A. Données pré-opératoires

L'ensemble de ces données a été relevé au cours de la consultation pré-anesthésique, réalisée au minimum 48 heures avant l'intervention chirurgicale :

- Données démographiques : âge, sexe, poids, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC), score ASA. (Annexe 6)
- Antécédents susceptibles de modifier le seuil transfusionnel.
- Traitement par anticoagulant au long cours.
- Un bilan sanguin regroupant l'hémoglobine pré-opératoire (*g/dL*), ainsi que le bilan martial comportant la ferritinémie et le CST. L'hémoglobine pré-opératoire a été relevée entre un jour et un mois avant la chirurgie.

- Le stade du cancer selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).(74–76) (Annexe 7) Il a été relevé dans la réunion de concertation pluridisciplinaire. Un cancer plus avancé peut être responsable de saignement plus important et donc d'augmenter potentiellement le recours à la transfusion.(8)
- L'identité de l'anesthésiste réalisant la consultation pré-anesthésique. Il était noté "interne" lorsque la consultation était réalisée par un interne du service.
- Le Volume Sanguin Total (VST) et les pertes sanguines tolérables.

A partir des données recueillies lors de la consultation pré-anesthésique, il était possible de calculer les pertes sanguines tolérables de la patiente en fonction de ses données démographiques et de son bilan sanguin.

En effet, les données démographiques permettent de calculer le Volume Sanguin Total (VST) en millilitre *(mL)* selon la formule des cinq de Gilcher :

VST *(mL)* = Poids du patient *(kg)* x Volume sanguin théorique *(mL/kg)*

Le volume sanguin théorique dépend du phénotype des patientes. Il est établi selon les cinq de Gilcher :

Phénotype	**IMC *(kg/m²)***	**Volume sanguin théorique *(mL/kg)***
Obèse	> 30	60
Normale	18- 30	70
Maigre	< 18	65

Par la suite, les pertes sanguines tolérables étaient calculées. Elles correspondaient aux pertes sanguines théoriques minimales pour passer de l'hémoglobine pré-opératoire au seuil transfusionnel déterminé.

Elles étaient calculées selon la formule modifiée de Gross :

Perte sanguine tolérée = VST x 2 x (Hb init - Hb min) ÷ (Hb init + Hb min)

Hb init : Hémoglobine initiale en pré-opératoire (g/dL). Hb min : Seuil transfusionnel de la patiente (g/dL) adapté à ses antécédents.

B. Données per-opératoires

Les variables étaient relevées dans le logiciel d'anesthésie Exacto® au bloc opératoire par l'anesthésiste et l'infirmier-anesthésiste en charge du patient :

- Intervention réalisée : Laparotomie avec geste digestif ou non. L'appendicectomie était réalisée à chaque intervention, elle n'était pas considérée comme un geste digestif.
- L'identité de l'opérateur et de l'anesthésiste.
- L'utilisation d'acide tranexamique.
- Le remplissage vasculaire per-opératoire non sanguin à l'aide de Cristalloïdes ou de Colloïdes.
- Les pertes sanguines en per-opératoire évaluées par le volume dans les bocaux d'aspiration ainsi que de son estimation par la pesée des compresses.
- L'hémocue avant transfusion de CGR si besoin était.
- Le nombre de CGR transfusé à la patiente.
- Durée de la chirurgie : temps de l'incision à la fermeture chirurgicale.

C. Données post-opératoires

L'ensemble de ces données a pu être collecté informatiquement grâce au logiciel DX-Care® rassemblant les données biologiques, médicales, paramédicales et les prescriptions médicales. Elles comportaient :

- Le saignement post-opératoire calculé des premières 24 heures.
- Le recours à la transfusion, le nombre de CGR transfusé et l'hémoglobine pré-transfusionnelle jusqu'à J7 post-opératoire.
- Le respect des recommandations sur le seuil transfusionnel.
- La durée d'hospitalisation. Elle correspondait au délai entre le jour de l'intervention et la sortie du Centre Oscar Lambret.

1. Le saignement post-opératoire des premières 24 heures

Le saignement post-opératoire était calculé. En raison des saignements non extériorisés par le drainage, il a été préféré de surveiller le saignement sur les pertes sanguines totales calculées. Elles correspondaient à l'estimation du volume sanguin perdu par le patient au cours de son hospitalisation dans le service d'Unité de Surveillance Continue. Ce calcul s'appuyait sur la somme des pertes compensées et des pertes non compensées.

Les pertes non compensées étaient calculées selon la formule de Gross modifiée :

Pertes non compensées *(mL)* = VST x 2 x (Hb init - Hb J1) / (Hb init + Hb J1)

VST : Volume Sanguin Total. Hb init : Hémoglobine pré-opératoire. Hb J1 : Hémoglobine prélevée à J1 post-opératoire.

Les pertes compensées étaient calculées selon la formule suivante. Le volume transfusé est multiplié par deux afin d'obtenir l'équivalent à 30% d'hématocrite des CGR distribués à 60% d'hématocrite :

Pertes compensées *(mL)* = V CGR transfusé *(mL)* x Nombre de CGR x 2

V CGR transfusé : Volume de CGR transfusé (mL).

VII. Analyse statistique

A. *Considérations générales*

Les caractéristiques de la population ont été décrites en termes de moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives. Les caractéristiques ont été comparées entre la période avant et après les recommandations actuelles par les tests appropriés de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues, par les tests du Chi2 ou exact de Fisher pour les variables en catégories.

B. *Analyse de l'efficacité*

La proportion de patientes ayant reçu au moins une transfusion globulaire a été comparée entre les patientes opérées avant le 31 décembre 2019 (avant la mise en place des recommandations) et les patientes opérées après le 1er janvier 2020 (après la mise en place des recommandations) par un test de Chi2.

La probabilité de transfusion a été modélisée dans un modèle logistique prenant en compte la période (avant/après 1er janvier 2020) et les facteurs confondants éventuels (caractéristiques des patientes à baseline).

Une deuxième analyse a été réalisée pour étudier l'association entre le respect des recommandations et la probabilité de transfusion, indépendamment de l'anesthésiste et de la période. La distribution du nombre de culots a été décrite dans les deux périodes et comparée en utilisant un test non paramétrique compte tenu de la distribution attendue.

C. Logiciel utilisé

Le logiciel utilisé était Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCor LLC).

Résultat

I. Population étudiée

202 patientes ont été incluses dans l'étude entre le 6 décembre 2017 et le 16 décembre 2020. 139 patientes avant (69%), et 63 patientes après (31%) la mise en place du protocole de PBM.

Le diagramme de flux suivant (Figure 3) expose les motifs d'exclusion secondaires. Deux patientes ont déclaré une opposition à participer à cette étude, une patiente dans chaque groupe.

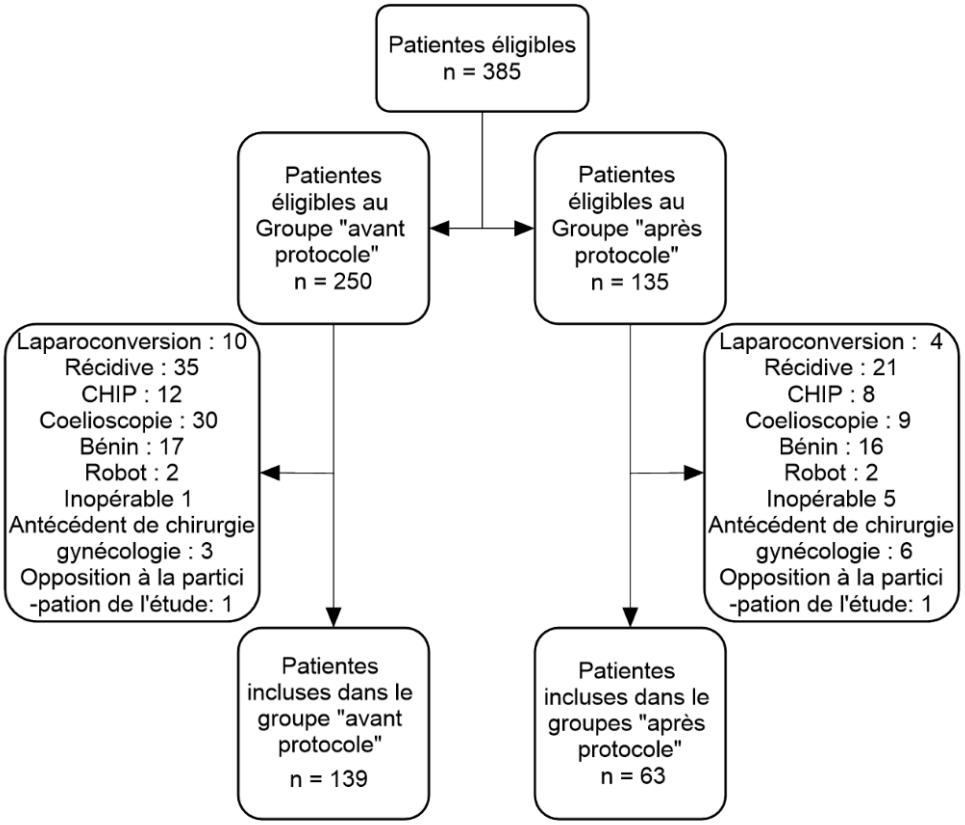


Figure 3. Diagramme de flux.

II. Caractéristiques démographiques des patientes

Les caractéristiques démographiques des patientes étaient : (Tableau 3)

Tableau 3. Caractéristiques démographiques des patientes selon le groupe “Avant protocole” ou “Après protocole”. En *moyenne ± Ecart-type ; n(%)*

Variables	**Groupe “Avant protocole” N=139**	**Groupe “Après protocole” N=63**	***P value***
Âge, *années*	61,4 ± 13,3	63,8 ± 11,2	*0,22*
IMC *(kg/m²)*	26,6 ± 5,6	28,4 ± 7,2	*0,09*
Seuil de transfusion *(g/dL)*	7,1 ± 0,3	7 ± 0,2	*0,2*
ASA			
1	10 (7,2)	8 (12,7)	*0,31*
2	83 (59,7)	39 (61,9)	
3	46 (33,1)	16 (25,4)	
Type de cancer			
Utérus	27 (19,4)	22 (34,9)	*0,051*
Ovaire/Tubaire	112 (80,6)	41 (65,1)	
Coronaropathie	8 (5,8)	2 (3,2)	*0,73*
Antiagrégant	17 (12,2)	8 (12,7)	*0,93*
Anticoagulant	20 (14,4)	13 (20,6)	*0,27*
Anémie *(<12g/dL)*	77 (55,4)	36 (57,1)	*0,82*
Chirurgie			
Gynécologique seule	94 (67,6)	43 (68,3)	*0,93*
Gynécologique + digestive/urologique	45 (32,4)	20 (31,7)	
Durée opératoire *(min)*	201,2 ± 79,2	187,6 ± 59,3	*0,18*
Stade de cancer			
1-2	34 (24,5)	14 (22,5)	*0,63*
3	61 (43,9)	28 (45,2)	
4	44 (31,7)	20 (32,3)	

Les patientes étaient comparables pour l’ensemble des caractéristiques pré-opératoires.

A. *Anémie et carence martiale pré-opératoire*

Tableau 4 : Comparaison de l'anémie pré-opératoire et de son étiologie en fonction des groupes "Avant protocole" et "Après protocole"

Variables	Groupe "Avant protocole"	Groupe "Après protocole"	Total	*P value*
Anémie *(<12g/dL)*	77 (55,4)	36 (57,1)	113 (55,9)	*0,82*
Etiologie de l'anémie; *n(%)*				
Carence martiale	12 (44,4)	15 (57,7)	27 (50,9)	*0,34*
Autre	15 (55,6)	11 (42,3)	26 (49,1)	
Type de carence martiale; *n(%)*				
Fonctionnelle	7 (58,3)	10 (66,7)	17 (63)	*0,71*
Absolue	5 (41,7)	5 (33,3)	10 (37)	

Les différents stades d'anémie sont représentés en Annexe 8.

III. Objectif principal

Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de transfusions per et/ou post opératoire entre l'incision et J7 post-opératoire entre les deux groupes *(p = 0,13).* (Tableau 5)

Tableau 5. Transfusion per, post et per et/ou post opératoire de l'incision à J7 post-opératoire.

Variables	*Groupe "Avant protocole" n=139*	*Groupe "Après protocole" n=63*	*P value*
Transfusion per et/ou post-opératoire; *n(%)*	69 (49,6)	24 (38,1)	*0,13*
Transfusion per-opératoire; *n(%)*	47 (33,8)	12 (19,0)	***0,03***
Transfusion post-opératoire; *n(%)*	41 (29,5)	20 (31,7)	*0,75*

A. Facteur de risque de transfusion

Les variables en association avec une augmentation de la probabilité de transfusions sont : (Tableau 6)

Tableau 6. Variables associées à une transfusion per et/ou post opératoire en modèles univariés et multivarié.

	Modèles univariés			**Modèle multivarié**	
	Nb transfu/ Nb obs	**OR univarié [IC95%]**	***P value***	**OR multivarié [IC95%]**	***P value***
ASA	93/202	1,66 [1,03-2,7]	***0,04***	1,94 [1,01-3,72]	*0,045*
IMC*(kg/m²)*	93/202	0,94 [0,90-0,9]	***0,01***	0,95 [0,89-1,01]	*0,11*
Anti-agrégant/ coagulant	26/56	1,02 [0,55-1,9]	*0,95*	0,50 [0,22-1,16]	*0,11*
Chirurgie gynécologique avec geste digestif	45/65	4,17[2,22-7,86]	***<10^{-3}***	4,03 [1,75-9,29]	***0,001***
Stade cancer					
Stade 1-2	11/48	1 [ref]	***0,002***	1 [ref]	*0,67*
Stade 3	46/89	3,6 [1,63-7,94]		1,57 [0,58-4,25]	
Stade 4	35/64	4,06 [1,76-9,35]		1,33 [0,47-3,78]	
Anémie pré-opératoire	70/113	4,67 [2,54-8,58]	***<10^{-3}***	6,05 [2,82-12,95]	***<10^{-3}***
Durée de la chirurgie (min, quartiles)					
Q1 (<=148)	9/51	1 [ref]	***<10^{-3}***	1 [ref]	***0,003***
Q2 (]148;185])	23/51	3,83 [1,55-9,49]		3,49 [1,22-10,01]	
Q3 (]185;240])	33/51	8,56 [3,41-21,49]		8,10 [2,69-24,38]	
Q4 (>240)	28/49	6,22 [2,49-15,55]		4,35 [1,45-13,03]	
Injection de fer per/post op	39/73	1,55 [0,87-2,77]	*0,14*	1,46 [0,68-3,1]	*0,33*
Groupe "Après protocole"	24/63	0,62 [0,34-1,15]	*0,13*	0,56 [0,26-1,23]	*0,15*

OR = Odds Ratio

Plusieurs variables sont en associations :

- Le stade du cancer était lié à l'anémie pré-opératoire ($p<10^{-3}$).
- La prise d'anti-agrégant plaquettaire ou d'anticoagulant et la durée de la chirurgie étaient liées à un geste digestif *(p=0,001 et* $p<10^{-3}$ respectivement).
- L'IMC était lié au stade ASA (*p=0,006*).

Après régression logistique, seule l'anémie pré-opératoire et la présence d'un geste digestif ou urologique sont statistiquement liées à la probabilité de transfusion avec respectivement : OR = 5,72 [2,90-11,29] ($p<10^{-3}$) et OR = 4,88 [2,40-9,94] ($p<10^{-3}$).

IV. Objectifs secondaires

A. *Nombre de CGR transfusé et respect des recommandations*

1. Nombre de CGR transfusé

Tableau 7. Comparaison du nombre moyen de CGR transfusé par patiente transfusée entre le groupe "Avant protocole" et "Après protocole" selon la période per-opératoire et/ou post-opératoire. En *moyenne ± Ecart-type.*

Variables	**Groupe "Avant protocole" n=47**	**Groupe "Après protocole" n=12**	***P value***
Nombre moyen de CGR transfusé			
Per-opératoire	1,5 ± 0.8	2,2 ± 1.2	*0,47*
Post-opératoire	2,1 ± 1.5	1,9 ± 0.9	*0,78*
Per et/ou post-opératoire	2,3 ± 1,5	2,6 ± 1,7	*0.56*

2. Respect des recommandations sur la transfusion

Tableau 8. Comparaison entre les groupes "Avant protocole" et "Après protocole" de l'hémoglobine pré-transfusionnelle en per-opératoire et post-opératoire.

Variables	**N**	**Groupe "Avant protocole"**	**N**	**Groupe "Après protocole"**	***P value***
Hb per-opératoire avant transfusion *(g/dL)*	45	8,5	12	7,5	***0,001***
Hb post-opératoire avant transfusion *(g/dL)*	1	7,9	20	7,2	***0,003***

Hb : Hémoglobine

Tableau 9. Respect du seuil transfusionnel et de la transfusion d'un CGR à la fois selon la période pré ou post opératoire et selon le groupe "Avant protocole" ou "Après protocole".

Variables	**Groupe "Avant protocole" n=139**	**Groupe "Après protocole" n=63**	***P value***
Respect du seuil transfusionnel; *n(%)*			
Per-opératoire	95 (68,3)	57 (90,5)	***0,001***
Post-opératoire	110 (79,1)	53 (84,1)	*0,41*
Respect "Un CGR à la fois"; *n(%)*			
Per-opératoire	29/47 (61,7)	3/11 (27,3)	***0,0496***
Post-opératoire	12/41 (29,3)	8/20 (40,0)	*0,40*

En analyse multivariée, le respect des recommandations était lié à une plus faible probabilité de transfusion en per-opératoire : OR, IC 95% = 0,06 [0,02;0,16], *($p<10^{-3}$)* et en post-opératoire : OR, IC95% = 0,16 [0,07;0,37], ($p<10^{-3}$).

En post-opératoire, une patiente n'a pas été transfusée durant son hospitalisation malgré une hémoglobine sous le seuil recommandé. A l'inverse huit patientes "Avant protocole" ont reçu plusieurs transfusions en post-opératoire dont au moins une au dessus des seuils transfusionnels et deux dans le groupe "Après protocole".

Lorsque l'on compare le respect des seuils de transfusions internationaux ou de la HAS, il n'y a pas de différence avec *p=1* par le test de McNemar.

B. *Réduction des pertes sanguines per-opératoire et post-opératoire immédiat, recours à l'acide tranexamique*

Les pertes sanguines n'ont été ni diminuées en per-opératoire ni dans les 24 premières heures post-opératoires. Après mise en place du protocole, l'acide tranexamique a été utilisé plus souvent et de manière significative par rapport aux patientes "Avant protocole".

Tableau 10. Pertes sanguines per-opératoire, durant les 24 premières heures post-opératoire et administration d'acide tranexamique selon le groupe. *En moyenne* ± *Ecart-type* ; *n(%)*

Variables	**Groupe "Avant protocole" N=139**	**Groupe "Après protocole" N=63**	***P value***
Pertes sanguines *(mL)*	960 ± 725	874 ± 753	*0,46*
Saignement en 24h *(mL)*	1041 ± 691	1131 ± 744	*0,41*
Administration acide tranexamique; *n(%)*	64 (46,0)	52 (82,5)	***<10^{-3}***

1. Facteurs de risque de saignement

Les facteurs de risque de saignement sont : (Tableau 11)

La chirurgie gynécologique associée à un geste digestif durait en moyenne 231,7 minutes ± 80.4 minutes. Elle était significativement plus longue comparée à une chirurgie gynécologique seule : 180.5 minutes ± 64.4 minutes ($p<10^{-3}$). Elle était associée à un sur-risque de saignement en comparaison avec la chirurgie gynécologique seule OR = 4,45 [2,30-8,60] ($p<10^{-3}$).

Tableau 11. Description du saignement per et/ou post-opératoire (mL) en fonction des caractéristiques étudiées. *En moyenne ± Ecart-type* ; *n(%)*

	N	**Saignement per/post-opératoire *(en mL)***	***P value***
ASA			
1	17	2236 ± 1270	*0,59*
2	113	1963 ± 1145	
3	59	2133 ± 1301	
IMC *(kg/m²)*			
(<25)	86	1924 ± 1028	*0,51*
Surpoids [25 - 30]	49	2030 ± 1276	
Obèse >=30	54	2237 ± 1383	
Anti-agrégant/coagulant			
Non	138	2067 ± 1215	*0,61*
Oui	51	1968 ± 1182	
Chirurgie			
Gynécologique seule	126	1877 ± 1152	*0,008*
Gynécologique + digestive/urologique	63	2367 ± 1247	
Stade cancer			
Stade 1-2	39	2092 ± 1174	*0,17*
Stade 3	88	2191 ± 1321	
Stade 4	61	1795 ± 1022	
Durée de la chirurgie (min, quartiles)			
Q1 (<=148)	41	1492 ± 918	***<10-3***
Q2 (]148;185])	48	1737 ± 893	
Q3 (]185;240])	51	2154 ± 1185	
Q4 (>240)	49	2679 ± 1398	
Exacyl			
Non	78	1814 ± 1037	***0,02***
Oui	111	2200 ± 1289	
Groupe avant ou groupe après			
“Avant protocole”	130	2031 ± 1183	*0,86*
“Après protocole”	59	2063 ± 1259	

1. Acide tranexamique et saignement.

L’acide tranexamique était associé à un saignement plus important en per et/ou post-opératoire dans le groupe “Avant protocole” (*p=0,03*) mais n’était pas associé dans le groupe “Après protocole” (*p=0,47*).

C. Bilan de carence martiale et supplémentation ferrique

Le nombre de bilan d'anémie à la recherche d'une carence martiale a été significativement plus important dans le groupe "Après protocole" avec 50,8% de bilan de carence martiale contre 24,5% dans le groupe "Avant protocole" *($p<10^{-3}$)*

Les proportions d'injection de FERINJECT® et de respect des recommandations en fonction des groupes sont : (Tableau 12)

Tableau 12. Comparaison entre le groupe "Avant protocole" et "Après protocole" de l'injection de fer en pré et/ou post-opératoire et du respect des recommandations.

Variables	**Groupe "Avant protocole" n=139**	**Groupe "Après protocole" n=62**	***P Value***
Injection de fer; *n(%)*			
Pré-opératoire	7 (5,0)	3 (4,8)	*1*
Post-opératoire	37 (26,6)	30 (48,4)	***0,002***
Pré et/ou post opératoire	41 (29,5)	32 (52,5)	***0,002***
Respect des recommandations; *n(%)*			
Pré-opératoire	18 (66,7)	24 (64,9)	*0,88*
Post-opératoire	17 (77,3)	23 (79,3)	*1*

1. Prescription de fer et probabilité de transfusion

En modèle multivarié, après régression logistique, le fer intraveineux réalisé en pré et/ou post-opératoire n'était pas associé à une augmentation de la probabilité de transfusion de l'incision chirurgicale au septième jours post-opératoire avec OR = 1.67 [0,90-3,11] *(p=0.11).*

D. Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation n'a pas différé entre les deux groupes avec une durée de séjour moyenne de 9,9 jours d'hospitalisation (*p=0,68).*

V. Récapitulatif

Le diagramme suivant (Figure 5) regroupe l'ensemble des éléments mis en œuvre après la mise en place du protocole d'épargne transfusionnelle et les conséquences sur la transfusion.

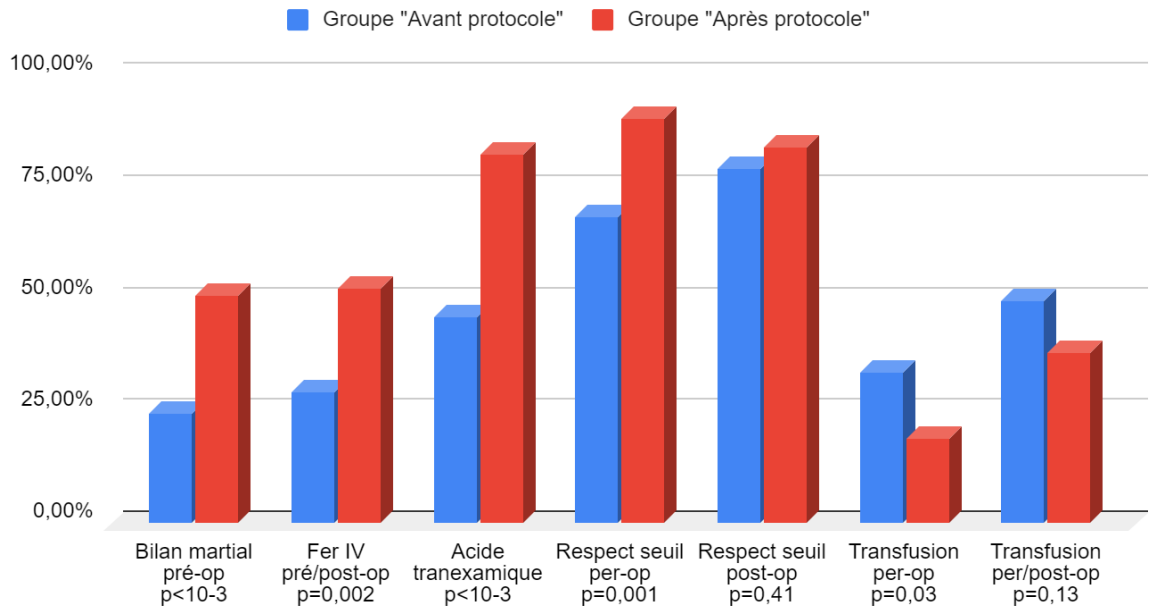


Figure 5. Comparaison entre les deux groupes concernant l'ensemble des éléments mis en place dans le protocole d'épargne transfusionnelle.

Discussion

La gestion péri-opératoire des pertes sanguines en chirurgie connue sous le nom de “Patient Blood Management” prend de plus en plus d’importance dans notre pratique quotidienne. De nombreuses études et recommandations prônent un seuil transfusionnel restrictif afin de diminuer les effets indésirables inhérents aux transfusions sanguines sans augmenter le risque pour le patient.(42,72,73,77) Dans cette étude d’évaluation des pratiques après mise en place d’un protocole d’épargne transfusionnelle dans le cadre d’une chirurgie carcinologique par laparotomie chez les patientes atteintes de cancer gynécologique, les patientes n’ont pas été moins transfusées entre l’incision chirurgicale et le septième jour post-opératoire mais l’hémoglobine pré-transfusionnelle était plus basse.

Les facteurs de risques de transfusion péri-opératoire étaient le score ASA, l’IMC pré-opératoire, l’anémie, une chirurgie longue, un geste digestif associé, un stade de cancer avancé. Ces facteurs de risques sont les mêmes que ceux retrouvés dans la littérature.(7–9)

Le taux de transfusion de l’incision à J7 post-opératoire est passé de 49% à 38% après la mise en place du protocole d’épargne transfusionnelle. Dans la littérature, la transfusion péri-opératoire dépend des protocoles mis en place. Dans cette étude de Prescott et al, on remarque que la transfusion de CGR était initialement plus faible avec 24% de transfusion entre l’incision et 72h post-opératoire et celle-ci a diminué à 11% après la mise en place d’un protocole d’épargne transfusionnelle (seuil transfusionnel restrictif, un CGR à la fois).(8) Cependant, dans cette étude, les patientes présentaient moins d’anémie que dans la nôtre et la période d’analyse post-opératoire était plus courte. A noter que l’anémie pré-opératoire étant un facteur de risque de transfusion, les populations n’étaient

donc pas comparables entre elles.(10) Dans l'étude de Wallace et al, le taux de transfusion dans le groupe historique était proche de celui de notre étude avec 41,3% de transfusion en de l'incision à 48h post-opératoire dans le groupe historique. Néanmoins, le taux de transfusion en post-protocole était de 18%, ce qui est une diminution plus importante en comparaison avec notre étude mais l'anémie pré-opératoire n'était pas relevée et la période post-opératoire était également plus courte.(6)

Le respect des seuils transfusionnels était associé à une moindre probabilité de transfusion. Cette diminution de transfusion a un intérêt tout particulier chez les patients atteints de cancer comme l'ont montrées certaines études. En effet, il a été retrouvé que la survie sans récidive et la mortalité liée au cancer étaient diminuées chez les patients recevant des CGR.(18,78,79)

Durant la période per-opératoire, la transfusion était significativement plus basse entre les deux groupes. De plus, il y avait une augmentation du respect des seuils transfusionnels avec une hémoglobine pré-transfusionnelle plus basse, et une augmentation de la transfusion d'un CGR à la fois. Ce résultat marque une vraie évolution des pratiques transfusionnelles. Il montre aussi l'intérêt de la formation continue des praticiens et de la mise en place de protocoles d'épargne transfusionnelle. Il existe cependant des limites logistiques concernant la transfusion d'un CGR à la fois durant la période per-opératoire. En effet, la transfusion n'est pas uniquement liée à une hémoglobine pré-transfusionnelle. Durant le geste chirurgical, la vitesse de saignement et une défaillance hémodynamique sont des éléments importants de la transfusion mais qui n'ont pas été évalués dans cette étude. Par ailleurs, pour des raisons logistiques, la réception de CGR peut prendre plusieurs dizaines de minutes, raison pour laquelle certains praticiens préfèrent commander plusieurs

CGR à la fois pour pouvoir mettre la patiente en sécurité et pouvoir réagir à un saignement aigu per-opératoire.

Au cours de l'hospitalisation, l'hémoglobine pré-transfusionnelle était plus basse après la mise en place du protocole mais le taux de transfusion, le respect des seuils transfusionnels et de la transfusion d'un CGR à la fois étaient identiques entre les deux groupes. Il y a plusieurs hypothèses face à ces résultats. Un faible effectif dans le groupe "Après protocole", peut être responsable d'un manque de puissance ne permettant pas de retrouver une différence. La temporalité de réception des CGR n'était pas décrite ce qui a pu augmenter artificiellement le nombre de CGR transfusé en une fois et biaiser les résultats. Pour finir, il s'agit peut être d'un manque d'adhésion au protocole. En effet, changer les pratiques transfusionnelles est un travail difficile se heurtant aux habitudes transfusionnelles des praticiens.(80,81) Une étude s'est intéressée à la pertinence d'un contrôle informatique pour faire réfléchir le prescripteur sur l'intérêt de la transfusion durant l'hospitalisation permettant une baisse de celle-ci.(82) Cette pratique pourrait être réalisable en post-opératoire, période durant laquelle le praticien à le temps de poser l'indication de transfusion dans la plupart des cas. En effet, dans certains cas, l'anémie peut être mal tolérée cliniquement et biologiquement, et une transfusion est nécessaire à des seuils supérieurs à ceux recommandés.

Dans la littérature, la chirurgie gynécologique en carcinologie est une chirurgie à haut risque hémorragique avec en moyenne 1000 mL de pertes sanguines durant l'acte chirurgical.(5) Dans notre étude, les saignements per-opératoire étaient estimés à 933 mL et 1069 mL dans les 24 premières heures. Le saignement n'a pas différé entre les deux groupes. On remarque par ailleurs, une augmentation importante d'administration de l'acide

tranexamique après mise en place du protocole. Un biais existe concernant les saignements retrouvés en per-opératoire. Nos résultats retrouvent une augmentation significative des saignements lors de l'utilisation de l'acide tranexamique. Hors ce résultat ne concerne que le groupe "Avant protocole". L'hypothèse première est que les anesthésistes n'administraient ce traitement uniquement lors de saignement important, raison pour laquelle ce lien serait découvert. Dans le groupe "Après protocole", il n'est pas possible de différencier une administration prophylactique comme recommandée ou la poursuite de l'administration lors de saignement important. Il n'est donc pas possible de conclure sur l'effet de l'acide tranexamique dans cette étude. Dans la littérature, il est prouvé que cet anti-fibrinolytique joue un rôle important dans la gestion per-opératoire des pertes sanguines sans augmentation des risques thrombo-emboliques même chez le patient atteint d'un cancer.(53–55) Les sociétés savantes recommandent l'utilisation de l'acide tranexamique sur les chirurgies à haut risque hémorragique avec une sécurité d'emploi.(41,71,73)

Les facteurs de risques de saignement retrouvés dans cette étude sont les chirurgies avec un geste digestif et les chirurgies longues. Cependant, les chirurgies avec geste digestif sont en moyenne plus longues que les chirurgies sans geste digestif. La durée de la chirurgie chez nos patientes était de 197 minutes ce qui est plus faible que l'étude de Wallace et al qui retrouve une durée de 279 minutes.(6)

La prescription de bilan de carence martiale pré-opératoire a été largement augmentée durant cette étude permettant une augmentation d'administration de fer intraveineux. Cette injection n'a pas été largement réalisée en pré-opératoire, mais a été fortement augmentée en post-opératoire immédiat. Cette temporalité peut-être liée à plusieurs choses : une consultation d'anesthésie trop rapprochée du geste opératoire dans

ce contexte carcinologique, un recrutement de patientes sur l'ensemble du Nord-Pas-de-Calais pouvant habiter loin du Centre Oscar Lambret et rendant difficile une hospitalisation en hôpital de jour, un défaut de communication du protocole mis en place, et peut-être une difficulté de déplacement durant la crise sanitaire liée à la pandémie à SARS Cov-2. Néanmoins, cette prescription de fer intraveineux en post-opératoire a lui aussi un intérêt sur l'augmentation de l'hémoglobine post-opératoire et la diminution de la transfusion.(62,63) Par ailleurs, les effets indésirables de ce traitement n'a pu être étudié du fait de la taille de l'échantillon. Dans la littérature, il y a peu d'effets indésirables graves retrouvés lors de l'administration de ce traitement.(83,84)

Concernant la prévalence de l'anémie, dans la littérature, elle atteint entre 40 et 64% des patients atteints d'une pathologie néoplasique. Dans notre étude, elle était retrouvée chez 55,9% des patientes.(5,6) Par ailleurs, la carence martiale absolue était plus fréquente avec 37% dans notre étude, contrairement au 20% décrit dans la littérature.(39)

L'anémie post-opératoire peut être liée à une carence martiale . En effet, l'hémoglobine est la plus grande réserve de fer dans l'organisme. Une perte sanguine d'environ 1000 mL correspond à 500-1000 mg de fer.(85) Elle peut aussi être due à un autre facteur : la spoliation sanguine par les prélèvements sanguins fréquents.(67,86) Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie à haut risque hémorragique, comme dans les cas des laparotomies pour cancer gynécologiques, ont des bilans quotidiens au début de leur hospitalisation. Hors ces prélèvements sont responsables d'anémie progressive. G.M Liumbruno et son groupe de travail dévoilent que selon eux, jusqu'à 30% des transfusions effectuées en réanimation sont dues à cette cause.(86) Une réflexion serait intéressante afin de faire réfléchir les praticiens quant à l'utilité des prélèvements réalisés. Dans ce contexte,

une réflexion est en cours au Centre Oscar Lambret basée sur le score d'Aletti afin d'alléger la prise en charge post-opératoire pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie moins invasive. (Annexe 9)

Les forces de cette étude sont la bonne représentativité des patientes du fait d'un recrutement régional du Centre Oscar Lambret. Par ailleurs, le centre étant doté de logiciels informatiques adaptés à la prise en charge anesthésique et post-opératoire des patients, très peu de données étaient manquantes.

À la lecture de cette évaluation des pratiques transfusionnelles, des pistes d'amélioration sont possibles. Durant la phase pré-opératoire, il serait intéressant de collaborer avec les oncologues afin que les patientes puissent bénéficier d'un bilan d'anémie en cas de chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi recevoir une supplémentation ferrique si besoin était. Durant le temps opératoire, une check-list serait éventuellement bénéfique afin de s'interroger sur la pertinence, pour la patiente, de l'administration d'acide tranexamique, le seuil transfusionnel retenu ainsi que les pertes sanguines tolérables. Concernant la transfusion sanguine, un message d'alerte informatique pourrait être affiché afin de connaître l'hémocue pré-transfusionnel et de rappeler l'intérêt de la transfusion d'un CGR à la fois. Ce message d'alerte serait d'autant plus réalisable durant la phase post-opératoire. Un autre élément important dans notre profession est la nécessité de poursuivre la formation et de se tenir au courant des nouvelles recommandations et de leur intérêt. Des formations répétées des équipes : anesthésistes, chirurgiens, infirmiers-anesthésistes, infirmiers des soins intensifs pourraient être utiles pour augmenter l'adhérence au protocole.

Un traitement n'a pas été employé dans notre étude : l'érythropoïétine dans ce contexte pré-opératoire chez les patientes anémiées sans carence martiale ou en complément du fer intraveineux qui ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. Initialement, les études décrivaient l'EPO comme responsable d'une progression tumorale, d'effets thrombo-emboliques graves et d'augmentation de la mortalité.(87–89) Depuis, des méta-analyses ont montré l'intérêt de ce traitement dans certaines conditions.(90,91) La HAS et l'ESMO recommandent ce traitement pour les patients traités par chimiothérapie avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL.(28,92)

Conclusion

La mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle en lien avec les recommandations dans la chirurgie carcinologique gynécologique par laparotomie ne diminue pas les transfusions de CGR de l'incision chirurgicale jusqu'à J7 post-opératoire mais permet une diminution des transfusions de CGR en per-opératoire.

Plusieurs études seraient nécessaires à la suite de ce travail. Tout d'abord une réflexion est à effectuer afin de pouvoir réaliser le plus précocement possible l'injection de fer intraveineux pour optimiser l'hémoglobine des patientes avant la prise en charge chirurgicale. De plus, il serait utile d'évaluer l'impact de l'anémie post-opératoire, conséquence potentielle des protocoles d'épargne transfusionnelle, sur la qualité de vie des patientes avec encore un long parcours après la prise en charge chirurgicale.

Références bibliographiques

1. InfoCancer. Epidémiologie des cancers. 2018; Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/
2. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithéliale de l'ovaire. 2020; Disponible sur: http://www.cngof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Clinique/RPC/RPC%20COLLEGE/2020/CAT-cancer-epithelial-ovaire-20191203.pdf
3. HAS I. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de l'endomètre. déc 2010; Disponible sur: https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2010_guide_ald_cancer_endometre_inca_has.pdf
4. HAS, INCA. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer invasif du col utérin. janv 2010; Disponible sur: https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2010_guide_ald_cancer_col_uterus_inca_has_0.pdf
5. Tanner EJ, Filippova OT, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y, Zivanovic O, et al. A prospective trial of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. déc 2018;151(3):433-7.
6. Wallace SK, Halverson JW, Jankowski CJ, DeJong SR, Weaver AL, Weinhold MR, et al. Optimizing Blood Transfusion Practices Through Bundled Intervention Implementation in Patients With Gynecologic Cancer Undergoing Laparotomy. Obstet Gynecol. 2018;131(5):891-8.
7. Ackroyd SA, Brown J, Houck K, Chu C, Mantia-Smaldone G, Rubin S, et al. A preoperative risk score to predict red blood cell transfusion in patients undergoing hysterectomy for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. déc 2018;219(6):598.e1-598.e10.
8. Prescott LS, Aloia TA, Brown AJ, Taylor JS, Munsell MF, Sun CC, et al. Perioperative blood transfusion in gynecologic oncology surgery: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database. Gynecol Oncol. janv 2015;136(1):65-70.
9. Warner LLM, Dowdy SC, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, et al. The Impact of Perioperative Packed Red Blood Cell Transfusion on Survival in Epithelial Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. nov 2013;23(9):1612-9.
10. Ecker BL, Simmons KD, Zaheer S, Poe S-LC, Bartlett EK, Drebin JA, et al. Blood Transfusion in Major Abdominal Surgery for Malignant Tumors: A Trend Analysis Using the National Surgical Quality Improvement Program. JAMA Surg. 1 juin 2016;151(6):518.
11. Mertes P-M, Boudjedir K. Allergie et transfusion. Transfus Clin Biol. mai 2013;20(2):239-42.
12. Bolton-Maggs PHB, Wood EM, Wiersum-Osselton JC. Wrong blood in tube - potential for serious outcomes: can it be prevented? Br J Haematol. janv 2015;168(1):3-13.
13. Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. Crit Care Lond Engl. 2004;8 Suppl 2:S18-23.
14. Silva JM, Cezario TA, Toledo DO, Magalhães DD, Pinto MAC, Victoria LGF. Complications and prognosis of intraoperative blood transfusion. Rev Bras Anestesiol. oct 2008;58(5):454-61, 447-54.
15. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB.

Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. J Am Coll Surg. mai 2009;208(5):931-937.e2.
16. Abu-Rustum NR, Richard S, Wilton A, Lev G, Sonoda Y, Hensley ML, et al. Transfusion utilization during adnexal or peritoneal cancer surgery: Effects on symptomatic venous thromboembolism and survival. Gynecol Oncol. nov 2005;99(2):320-6.
17. McGehee RP, Dodson MK, Moore JL, Morrison FS, Bass JD, Burrow P, et al. Effect of blood transfusion in patients with gynecologic malignancy. Int J Gynecol Obstet. juill 1994;46(1):45-52.
18. De Oliveira GS, Schink JC, Buoy C, Ahmad S, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. Transfus Med. avr 2012;22(2):97-103.
19. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and recipient immune function. Arch Pathol Lab Med. mars 1989;113(3):246-53.
20. Lee J, Chin J-H, Kim J-I, Lee E-H, Choi I-C. Association between red blood cell transfusion and long-term mortality in patients with cancer of the esophagus after esophagectomy. Dis Esophagus [Internet]. 1 févr 2018 [cité 10 août 2020];31(2). Disponible sur: https://academic.oup.com/dote/article/doi/10.1093/dote/dox123/4564183
21. Arrêté du 26 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles. 2018; Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037865128?r=ANhxcnMkCx
22. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals: PATIENT BLOOD MANAGEMENT OUTCOMES. Transfusion (Paris). juin 2017;57(6):1347-58.
23. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011; Disponible sur: https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf
24. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity . WHO.
25. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. Ann Oncol. août 2012;23(8):1954-62.
26. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia: Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Am J Hematol. févr 2014;89(2):203-12.
27. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. oct 2004;40(15):2293-306.
28. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. oct 2018;29:iv96-110.
29. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-Related Anemia: Pathogenesis, Prevalence and Treatment. Oncology. 2005;68(1):3-11.
30. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in

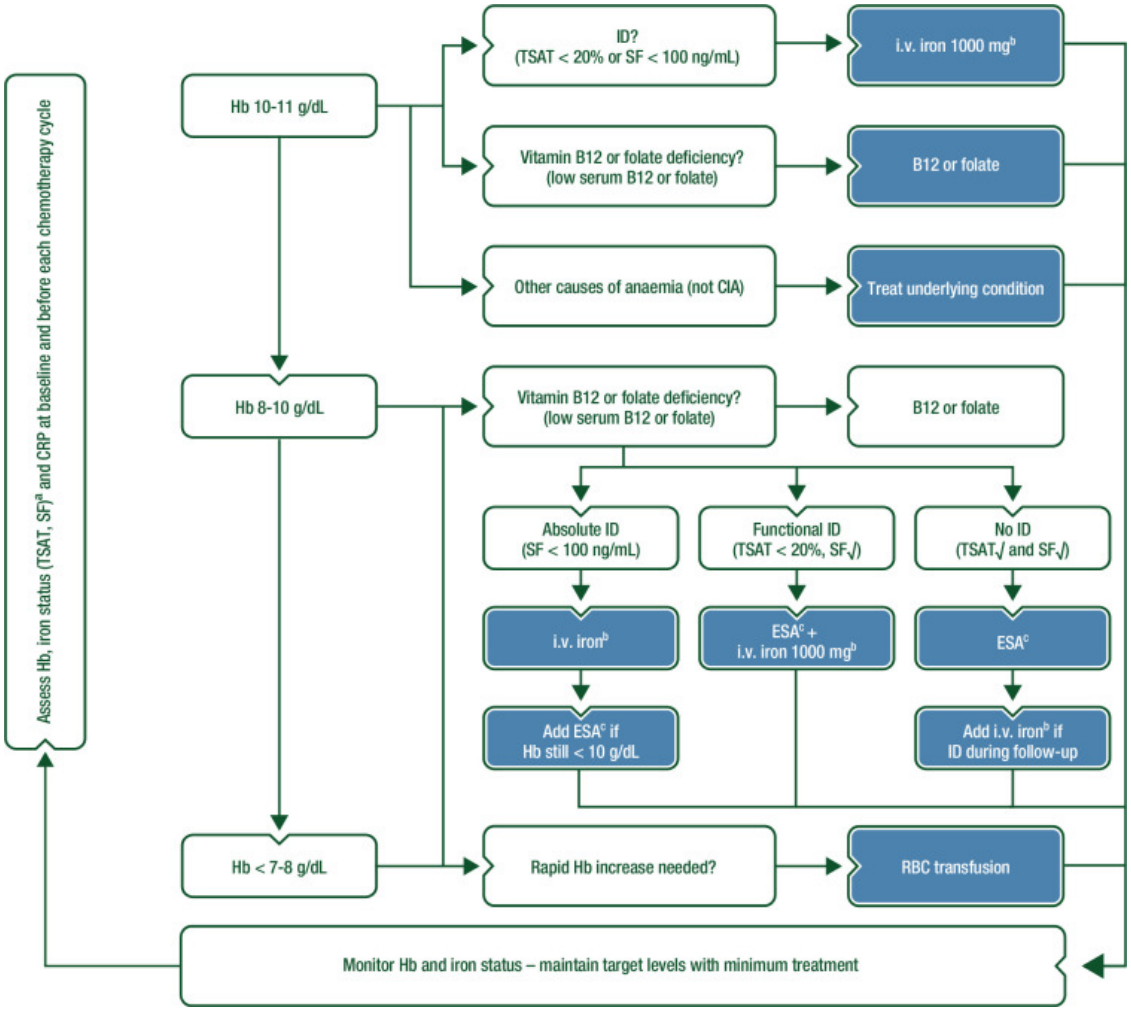
Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. Pharmaceuticals. 30 sept 2018;11(4):94.
31. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer. 15 juin 2001;91(12):2214-21.
32. Cella D. The effects of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer. Oncol Williston Park N. sept 2002;16(9 Suppl 10):125-32.
33. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery: Preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. oct 2015;102(11):1314-24.
34. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. Hematology. janv 2015;20(1):18-25.
35. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. Am J Med. sept 1968;45(3):336-53.
36. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiol Rev. oct 2013;93(4):1721-41.
37. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. Adv Nutr Bethesda Md. 2017;8(1):126-36.
38. HAS. CHOIX DES EXAMENS DU METABOLISME DU FER EN CAS DE SUSPICION DE CARENCE EN FER. 2011; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
39. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. Ann Oncol. juill 2013;24(7):1886-92.
40. WHO. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. 2010; Disponible sur: https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf
41. HAS. Gestion du capital sanguin en pré, per et post opératoire. 1 juill 2020; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/reco367_note_cadrage_gestion_capital_sanguin_coi_2020_07_01.pdf
42. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. Eur J Anaesthesiol. juin 2017;34(6):332-95.
43. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica. 1 nov 2014;99(11):1671-6.
44. Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Examens préinterventionnels systématiques. Ann Fr Anesth Réanimation. sept 2012;31(9):752-63.
45. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). Ann Surg. déc 2011;254(6):868-75.
46. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. Int J Gynecol Cancer. mai 2019;29(4):651-68.
47. Livre blanc du Patient Blood Management Gestion personnalisée du capital sanguin en chirurgie programmée. 2018; Disponible sur:

http://colloque-pbm.com/wp-content/uploads/2018/12/Livre_Blanc_PBM.pdf
48. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The Effects of Mild Perioperative Hypothermia on Blood Loss and Transfusion Requirement: Anesthesiology. janv 2008;108(1):71-7.
49. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations — Part I. Gynecol Oncol. févr 2016;140(2):313-22.
50. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. Br J Surg. avr 2009;96(4):331-41.
51. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. Ann Fr Anesth Réanimation. juin 2013;32(6):454-62.
52. Chattopadhyay S, Mittal S, Christian S, Terblanche AL, Patel A, Biliatis I, et al. The role of intraoperative fluid optimization using the esophageal Doppler in advanced gynecological cancer: early postoperative recovery and fitness for discharge. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. janv 2013;23(1):199-207.
53. Lundin ES, Johansson T, Zachrisson H, Leandersson U, Bäckman F, Falknäs L, et al. Single-dose tranexamic acid in advanced ovarian cancer surgery reduces blood loss and transfusions: double-blind placebo-controlled randomized multicenter study. Acta Obstet Gynecol Scand. avr 2014;93(4):335-44.
54. Celebi N, Celebioglu B, Selcuk M, Canbay O, Karagoz AH, Aypar U. The role of antifibrinolytic agents in gynecologic cancer surgery. Saudi Med J. mai 2006;27(5):637-41.
55. Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 janv 2016 [cité 10 août 2020]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011732.pub2
56. Vidal. Acide tranexamique. 2013; Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-tranexamique-127.html
57. HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives Anesthésie, Réanimation, Chirurgie, Urgence. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». nov 2014; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_anesthesie_reanimation_chirurgie_urgence_-_argumentaire.pdf
58. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. Ann Surg. août 2016;264(2):203-11.
59. Keding V, Zacharowski K, Bechstein WO, Meybohm P, Schnitzbauer AA. Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery. World J Surg Oncol. déc 2018;16(1):159.
60. Waters JH, Yazer M, Chen Y-F, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. Transfusion (Paris). oct 2012;52(10):2167-73.
61. Kang R, Seath BE, Huang V, Barth RJ. Impact of Autologous Blood Transfusion on Survival and Recurrence among Patients Undergoing Partial Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases. J Am Coll Surg. juin 2019;228(6):902-8.

62. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. sept 2016;3(9):e415-25.
63. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. Anaesthesia. nov 2018;73(11):1418-31.
64. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature*: Crit Care Med. sept 2008;36(9):2667-74.
65. Pinheiro de Almeida J, Vincent J-L, Barbosa Gomes Galas FR, Pinto Marinho de Almeida E, Fukushima JT, Osawa EA, et al. Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. janv 2015;122(1):29-38.
66. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. avr 2013;49(6):1404-13.
67. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. Anaesthesia. févr 2017;72(2):233-47.
68. VIDAL - Spécialités à base de fer pour injection IV : utilisation réservée aux établissements de santé. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13436-specialites-a-base-de-fer-pour-injection-iv-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante.html
69. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 15 nov 2016;316(19):2025-35.
70. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern. Surgery. sept 2012;152(3):344-54.
71. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 2. Disponible sur: https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines
72. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA. 12 mars 2019;321(10):983.
73. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, Brohi K, Clark R, Collis R, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. Anaesthesia. juill 2016;71(7):829-42.
74. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet. oct 2018;143:59-78.
75. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. Int J Gynecol Obstet. oct 2018;143:37-50.
76. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. oct 2018;143:22-36.
77. The Lancet Haematology. Updates on blood transfusion guidelines. Lancet Haematol. déc 2016;3(12):e547.
78. Altman AD, Liu X-Q, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. The Effects of Anemia and Blood Transfusion on Patients With Stage III-IV Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. nov 2013;23(9):1569-76.
79. Goubran HA, Elemary M, Radosevich M, seghatchian J, El-Ekiaby M, Burnouf T.

Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. Cancer Growth Metastasis. janv 2016;9:CGM.S32797.
80. Murphy DJ, Pronovost PJ, Lehmann CU, Gurses AP, Whitman GJR, Needham DM, et al. Red blood cell transfusion practices in two surgical intensive care units: a mixed methods assessment of barriers to evidence-based practice: Barriers to EBP for ICU RBC Transfusions. Transfusion (Paris). oct 2014;54(10pt2):2658-67.
81. Boone JD, Kim KH, Marques M, Straughn JM. Compliance rates and outcomes associated with a restrictive transfusion policy in gynecologic oncology patients. Gynecol Oncol. janv 2014;132(1):227-30.
82. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. Nature. avr 2015;520(7545):24-6.
83. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The Safety of Intravenous Iron Preparations. Mayo Clin Proc. janv 2015;90(1):12-23.
84. EMA. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 13 sept 2013; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-new-recommendations-manage-risk_en.pdf
85. Cable RG, Brambilla D, Glynn SA, Kleinman S, Mast AE, Spencer BR, et al. Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. Transfusion (Paris). août 2016;56(8):2005-12.
86. Liumbruno GM, Bennardello F. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. III. The post-operative period. Blood Transfus. 2011;320-35.
87. Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]. 10 juill 2017 [cité 9 août 2020]; Disponible sur: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0481
88. Bennett CL. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. JAMA. 27 févr 2008;299(8):914.
89. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database Syst Rev. 8 juill 2009;(3):CD007303.
90. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. Br J Cancer. 15 déc 2009;101(12):1961-71.
91. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer. 19 janv 2010;102(2):301-15.
92. HAS. Commission de la transparence. 2018; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16361_EPREX_PIC_EI_SMD_Avis3_CT16361.pdf
93. Surgical complexity scoring system based upon modified Aletti score. Disponible sur: file:///C:/Users/user/Downloads/ijgc-2019-May-29-4-810-inline-supplementary-material-1%20(1).pdf

Annexes



Annexe 1. Algorithme de prise en charge d'une anémie chez le patient oncologique selon l'ESMO 2018.

Seuil d'hémoglobine	Terrain
< 7 g/dL	Patients sans antécédent particulier
< 10 g/dL	Patientes ne tolérant pas cliniquement les concentrations d'hémoglobine inférieures ou atteintes d'insuffisance coronarienne aiguë, d'insuffisance cardiaque avérée (Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) < 50%) ou bénéficiant d'un traitement par β-bloquant.
< 8-9 g/dL	Patientes aux antécédents cardiovasculaires

Annexe 2. Recommandation HAS concernant le seuil transfusionnel en fonction du terrain du patient.

ACTES PROGRAMMES NECESSITANT L'INTERRUPTION DES AVK (OBJECTIF : INR AU MOMENT DE L'INTERVENTION < 1,5 OU < 1,2 SI NEUROCHIRURGIE)	
■ ACFA sans antécédent embolique ■ MTEV à risque modéré	■ Valves mécaniques (tout type) ■ ACFA avec antécédent embolique ■ MTEV à haut risque*
◗ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine ◗ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**	◗ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative ◗ Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**

* TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.
** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

Annexe 3. Recommandation HAS : Gestion périopératoire des Antivitamine K en fonction des antécédents.

J-5	*Dernière prise de fluindione/warfarine*
J-4	*Pas de prise d'AVK*
J-3	*Première dose d'HBPM curative SC ou HNF SC le soir*
J-2	*HBPM x 2/j SC ou HNF SC x 2 ou 3/j*
J-1	*Hospitalisation systématique HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention. Ajustement de l'anticoagulation en fonction de l' INR ≥ 1,5 la veille de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K per os*
J0	*Chirurgie*

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire ; HNF : Héparine non fractionnée ; SC : Sous-cutanée

Annexe 4. Recommandation HAS concernant l'arrêt des Antivitamine K avant un geste chirurgical.

GIHP	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
	Pas de relai Pas de dosage			
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Annexe 5. Gestion périopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique.

Score ASA	Conséquences cliniques
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère étant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

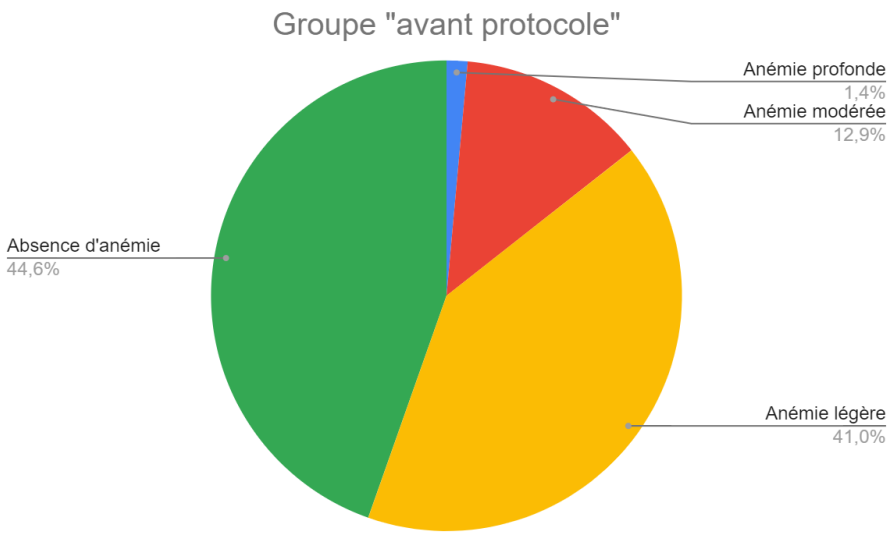
Annexe 6. Score ASA.

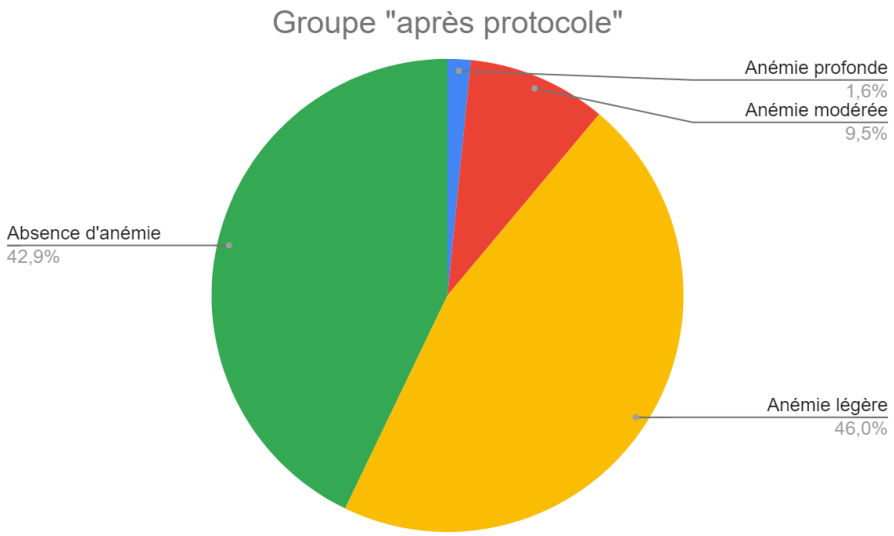
Cancer de l'ovaire ou des trompes de Fallope.	
Stade	**Caractéristiques cliniques**
1	Tumeur confinée aux ovaires ou aux trompes de Fallope.
2	La tumeur concerne un ou les deux ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne (sous le bord pelvien) ou cancer péritonéal.
3	La tumeur implique un ou les deux ovaires ou trompes de Fallope, ou un cancer péritonéal, avec une propagation cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du bassin et/ou des métastases aux ganglions lymphatiques rétropéritonéaux.
4	Métastases à distance excluant les métastases péritonéales.

Cancer de l'endomètre	
Stade	**Caractéristiques cliniques**
1	Tumeur confinée au corps de l'utérus.
2	La tumeur envahit le stroma cervical, mais ne s'étend pas au-delà de l'utérus.
3	Propagation locale et/ou régionale de la tumeur.
4	La tumeur envahit la vessie et/ou la muqueuse intestinale et/ou des métastases à distance.

Cancer du col de l'utérus	
Stade	**Caractéristiques cliniques**
1	La tumeur est strictement confinée au col de l'utérus.
2	La tumeur envahit au-delà de l'utérus, mais ne s'est pas étendue au tiers inférieur du vagin ou à la paroi pelvienne.
3	La tumeur touche le tiers inférieur du vagin et/ou s'étend jusqu'à la paroi pelvienne et / ou provoque une hydronéphrose ou une insuffisance rénale et/ou touche les ganglions lymphatiques pelviens et/ou para-aortiques.
4	La tumeur s'est étendue au-delà du bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie ou du rectum.

Annexe 7. Classification FIGO des cancers de l'ovaire, des trompes, du corps de l'utérus ou du col de l'utérus.





Annexe 8. Diagramme en secteur montrant la proportion d'anémie pré-opératoire selon son stade (légère, modérée, sévère) ou l'absence d'anémie en fonction du groupe "Avant protocole" ou "Après protocole"

Procedures	Points
Total Hysterectomy or uni/bilateral oophorectomy	1
Omentectomy	1
Pelvic lymphadenectomy	1
Para-aortic lymphadenectomy	1
Small bowel resection	1
Large bowel resection	2
Large bowel resection colo-colic anastomosis	2
Large bowel resection, colo-rectal or colo-anal anastomosis	3
Splenectomy	2
Diaphragm stripping/resection	2
Urological diversion	2
Liver resection	2
TOTAL	20

Annexe 9 : Score d'Aletti (93)

AUTEUR : Nom : BLET **Prénom :** Anaïs

Date de soutenance : 4 Juin 2021

Titre de la thèse : Gestion péri-opératoire des pertes sanguines en chirurgie par laparotomie des cancers gynécologiques au Centre Oscar Lambret : Étude observationnelle de type avant/après.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Patient Blood Management, Transfusion, cancer gynécologique, laparotomie, anémie, gestion des pertes sanguines.

Contexte : Les cancers gynécologiques peuvent provoquer une anémie ferriprive. La chirurgie est pourvoyeuse de transfusion sanguine responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité. Pour optimiser la transfusion, des recommandations ont été implémentées dans notre centre. Nous avons étudié leurs impacts sur la transfusion des patientes bénéficiant d'une laparotomie pour cancer gynécologique.

Méthode : Étude observationnelle avant/après mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle menée au Centre Oscar Lambret de Décembre 2017 à Décembre 2020. Les patientes opérées d'une laparotomie pour cancer gynécologique étaient incluses. Les données démographiques, biologiques, l'utilisation de fer et d'acide tranexamique, les saignements per et post-opératoire, le recours à la transfusion de l'incision à J7 ont été recueillies. Le critère de jugement principal était le taux de transfusion de l'incision à J7.

Résultats : Le taux de transfusion per et/ou post-opératoire est passé de 49% à 38% après mise en place du protocole ($p=0,13$). Il a été statistiquement diminué en per-opératoire ($p=0,03$). Le respect du seuil, et de la transfusion d'un CGR à la fois ont été significatifs en per-opératoire (respectivement $p=0,001$, $p=0,049$) mais pas en post-opératoire (respectivement $p=0,41$, $p=0,40$). Le respect des seuils transfusionnels permet de diminuer le risque de transfusion en per-opératoire : OR,IC 95%=0,06[0,02;0,16],($p<10^{-3}$) et en post -opératoire : OR,IC95%=0,16[0,07;0,37],($p<10^{-3}$). Le fer intraveineux et l'acide tranexamique étaient plus délivrés après mise en place du protocole (respectivement $p=0,002$, $p<10^{-3}$).

Conclusion : La mise en place d'un protocole d'épargne transfusionnelle en lien avec les recommandations dans la chirurgie carcinologique gynécologique par laparotomie n'a pas permis de diminuer les transfusions de l'incision à J7. Les patientes ont cependant été moins transfusées en per-opératoire avec un meilleur respect des seuils transfusionnels.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Eric Leblanc

Monsieur le Docteur Maxime RIQUET