

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt d'un protocole PBM pour l'optimisation péri-opératoire du capital
sanguin des sujets âgés bénéficiant d'une chirurgie prothétique de la
hanche après fracture de l'extrémité supérieure du fémur
Etude "PBM URG"**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2023 à 18 heures
au Pôle Recherche

par Pauline KRAWCZYK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Philippe CABRE

Monsieur le Docteur Mikaël TCHAPARIAN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Ali AL LAZKANI

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIÈRES

<u>TABLE DES MATIÈRES.....</u>	<u>4</u>
<u>REMERCIEMENTS.....</u>	<u>6</u>
<u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>9</u>
<u>RÉSUMÉ.....</u>	<u>10</u>
<u>I. INTRODUCTION.....</u>	<u>11</u>
<u>1. Le “Patient Blood Management” (PBM), une approche personnalisée pour la qualité et la sécurité des soins.....</u>	<u>11</u>
<u>2. La fracture de l’extrémité supérieure du fémur, une problématique majeure en orthogériatrie.....</u>	<u>32</u>
<u>3. Applicabilité et intérêt d’une démarche PBM en chirurgie orthopédique non programmée : initiative au CH de Douai.....</u>	<u>38</u>
<u>II. MATERIELS & METHODES.....</u>	<u>39</u>
<u>1. Schéma de l’étude.....</u>	<u>39</u>
<u>2. Population étudiée.....</u>	<u>39</u>
<u>3. Critères d’éligibilité.....</u>	<u>39</u>
<u>4. Objectif principal et critère de jugement principal.....</u>	<u>40</u>
<u>5. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires.....</u>	<u>41</u>
<u>6. Protocole et recueil des données.....</u>	<u>44</u>
<u>7. Analyse statistique.....</u>	<u>45</u>
<u>8. Aspects éthiques et légaux.....</u>	<u>46</u>
<u>III. RÉSULTATS.....</u>	<u>48</u>
<u>1. Population.....</u>	<u>48</u>
<u>2. Critère de jugement principal.....</u>	<u>55</u>
<u>3. Critères de jugement secondaires.....</u>	<u>57</u>
<u>IV. DISCUSSION.....</u>	<u>70</u>
<u>1. Confrontation des résultats aux données de la littérature.....</u>	<u>70</u>
<u>2. Points forts et limites de l’étude.....</u>	<u>81</u>
<u>3. Réflexions et perspectives ultérieures.....</u>	<u>83</u>
<u>V. CONCLUSION.....</u>	<u>85</u>
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>86</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>97</u>

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : Anesthésie Générale
ALR : Anesthésie Loco-Régionale
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASA : American Society of Anesthesiologists
ASE : Agent Stimulant l'Érythropoïèse
AVK : Anti-Vitamine K
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CGR : Concentré de Globules Rouges
CH : Centre Hospitalier
CHD : Centre Hospitalier de Douai
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP : Protéine C-Réactive
CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine
DMS : Durée Moyenne de Séjour
EFS : Etablissement Français du Sang
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EPO : Érythropoïétine
FESF : Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur
GFHT : Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension Artérielle
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IV : Intraveineux
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
OAP : Oedème Aigu Pulmonaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PBM : Patient Blood Management
PIH : Prothèse Intermédiaire de Hanche
PO : Per Os
PSL : Produit Sanguin Labile
PTH : Prothèse Totale de Hanche
RAAC : Récupération Améliorée Après Chirurgie
RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RSPO : Récupération de Sang Péri-Opératoire
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFGG : Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SOFCOT : Société Française d'Orthopédie et de Traumatologie
SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TCA : Temps de Céphaline Activé
TP : Taux de Prothrombine
VGM : Volume Globulaire Moyen

RÉSUMÉ

Rationnel : Contrairement à la chirurgie programmée, les données de l'intérêt du PBM en chirurgie urgente demeurent insuffisantes. La chirurgie de hanche sur FESF chez les sujets âgés est pourvoyeuse d'anémie et de recours à la transfusion sanguine, souvent délétères. L'objectif de l'étude "PBM URG" est d'évaluer l'intérêt d'un protocole PBM sur l'épargne transfusionnelle dans cette chirurgie hémorragique non programmée.

Méthode : Dans cette étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au Centre Hospitalier de Douai, ont été inclus des patients de plus de 70 ans opérés d'une PTH pour FESF, répartis en deux groupes : sans PBM (2016 - 2017) et avec PBM (2020 - 2021). L'objectif principal compare le taux de transfusion péri-opératoire entre les deux groupes pour l'obtention d'une hémoglobine de sortie comparable. L'étude respecte le principe de non-opposition des patients.

Résultats : 215 patients étaient analysés (78 "sans PBM" vs 137 "avec PBM"). Le taux de transfusion globale diminuait de 37.2% (groupe "sans PBM") à 23.4% (groupe "avec PBM"), ($p = 0.032$) quel que soit le taux d'hémoglobine de sortie, ($p = 0.51$).

Le taux de complications post-opératoires était d'autant plus élevé que l'anémie pré-opératoire était sévère, ($p = 0.024$) et que le patient recevait une transfusion sanguine, ($p = 0.006$). Depuis l'application du protocole PBM, le taux de transfusion post-opératoire diminuait de 34.6% à 16.8%, ($p = 0.003$). La prescription de fer intraveineux augmentait de 21.8% à 60.6% ($p < 0.001$) et celle d'acide tranexamique augmentait de 28% à 81.3% ($p < 0.001$). Appartenir au groupe "avec PBM" permettait de bénéficier d'une réduction d'environ 70% du risque relatif de recevoir 2 CGR sur le séjour par rapport à aucun, OR 0.311 (0.152 ; 0.638), ($p = 0.0029$). Le coût transfusionnel total était moins élevé avec l'application du protocole PBM, ($p = 0.002$).

Conclusion : En accord avec la littérature, l'étude "PBM URG" démontre l'efficacité du PBM sur l'épargne transfusionnelle en chirurgie de hanche non programmée chez les sujets âgés. Elle confirme davantage de complications en corrélation avec la sévérité de l'anémie pré-opératoire et la réalisation d'une transfusion sanguine.

I. INTRODUCTION

1. Le “Patient Blood Management” (PBM), une approche personnalisée pour la qualité et la sécurité des soins

- Définition, historique et recommandations

Le “*Patient Blood Management*” en chirurgie, ou gestion personnalisée du capital sanguin du patient, est une démarche organisationnelle qui désigne l’ensemble des mesures disponibles permettant d’optimiser la masse sanguine du patient en péri-opératoire, afin de lutter contre les effets délétères de l’anémie et de la transfusion sanguine. L’objectif premier est l’amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dispensés au bloc opératoire (1–3).

Cette stratégie multimodale et raisonnée est née dans les pays anglo-saxons et notamment en Australie il y a plus de quinze ans. Elle a rapidement fait preuve d’efficacité en termes d’épargne transfusionnelle et de diminution de la morbi-mortalité péri-opératoire, et ce dans plusieurs spécialités médico-chirurgicales (4,5).

En dehors du déploiement de ces programmes aux Etats-Unis (6,7) et dans certains pays européens comme les Pays-Bas (1,8), la connaissance et l’application du PBM demeurent insuffisantes et hétérogènes en Europe et notamment en France (9,10). Pourtant, il s’agit d’une prise en charge moderne, multidisciplinaire et basée sur un rationnel scientifique fort, déjà recommandée par l’OMS depuis 2010 (11) puis par la Commission européenne en 2019 (12).

En France, les recommandations de bonne pratique concernant la transfusion de globules rouges homologues, éditées par la HAS et l’ANSM en novembre 2014, ont été motrices quant à la réflexion autour de techniques alternatives à la transfusion, tout en valorisant l’application de seuils transfusionnels, en anesthésie comme en réanimation (13).

A l’ère de la Récupération Améliorée Après Chirurgie, il est licite de reconnaître un certain parallélisme entre ces deux approches, le PBM étant même complémentaire voire partie intégrante de la RAAC. L’enjeu commun, à savoir la réduction de la morbi-mortalité liée au stress chirurgical par une prise en charge globale et personnalisée pour le patient, a également été formalisé dans une recommandation HAS parue en 2016 (14).

Enfin, pour clore cet historique, il faut souligner le point majeur de l'avancée récente du PBM en France, matérialisée par la publication en juillet 2022 des recommandations validées par le collège HAS concernant la Gestion du capital sanguin en pré, per et post-opératoire et en obstétrique (15). Cette diffusion nationale signe l'intérêt actuel pour cette prise en charge d'avenir, apportant une réponse concrète aux problématiques de pénuries des produits sanguins, tout en assurant une sécurité transfusionnelle et péri-opératoire optimale.

- L'anémie, un facteur de risque majeur de morbi-mortalité péri-opératoire

L'anémie est un état pathologique selon lequel le nombre d'hématies, signant la capacité de transport sanguin de l'oxygène, est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme. D'après l'OMS, les seuils retenus pour définir l'anémie sont une concentration d'hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez l'homme adulte, inférieure à 12 g/dL chez la femme adulte et inférieure à 11 g/dL lors de la grossesse (16).

L'anémie est considérée légère pour des concentrations d'hémoglobine entre 10 et 12.9 g/dL chez l'homme (11 et 11.9 g/dL chez la femme), modérée entre 8 et 10.9 g/dL et sévère en dessous de 8 g/dL (16).

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'anémie est estimée entre 25 et 30% (17).

En chirurgie programmée, la prévalence de l'anémie en pré-opératoire est plus élevée, avec une proportion de 25 à 40% des patients à l'admission (18–24).

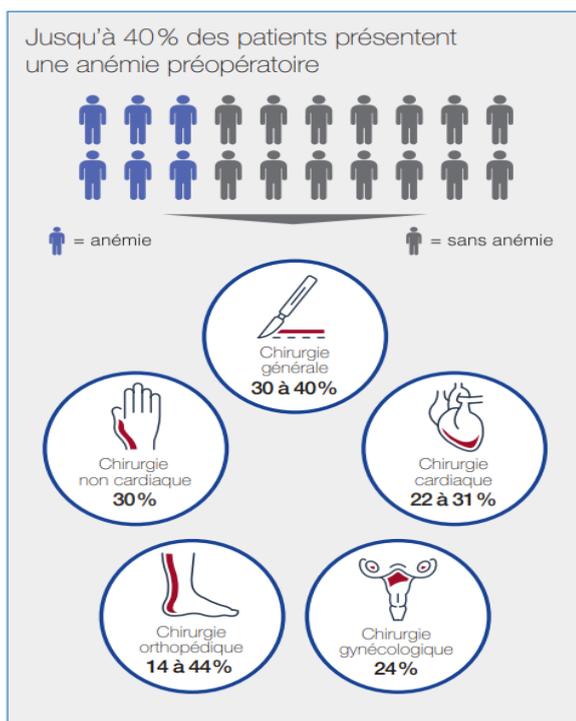


Figure 1 : Prévalence de l'anémie pré-opératoire selon le type de chirurgie, d'après Le Livre Blanc du Patient Blood Management (25)

Afin d'anticiper les conséquences délétères d'une anémie post-opératoire surajoutée, les chirurgies sont classées en fonction de leur risque hémorragique (de faible à haut risque) (26), sur des arguments de difficulté d'hémostase ou de transfusion prédite plus importante. Il existe notamment deux exemples de ces chirurgies à risque, nécessitant une vigilance accrue quant à la correction d'une anémie péri-opératoire : la chirurgie cardiaque (27) et la chirurgie orthopédique majeure (20).

Sur le plan étiologique, la carence martiale est la première cause mondiale d'anémie (16,17). Sur le plan biologique, elle est dépistée par le dosage sanguin de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine. Les valeurs seuils au diagnostic étant variables selon les études, il est admis de retenir les suivantes en péri-opératoire : une ferritine minimale comprise entre 30 et 100 µg/L ainsi qu'un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20% (28).

Le contexte péri-opératoire est presque systématiquement associé à un état clinico-biologique pro-inflammatoire, interférant avec l'interprétation du bilan martial réalisé dans le même temps. En effet, la présence d'une inflammation réactionnelle au motif chirurgical ou au geste opératoire lui-même, entraîne une augmentation de la synthèse de ferritine et une séquestration du fer au sein des macrophages et des cellules hépatiques, diminuant ainsi sa disponibilité sanguine. Son transport vers la moelle osseuse, estimé par le coefficient de saturation de la transferrine, est également altéré. Il en résulte une composante fonctionnelle inflammatoire, aggravant une anémie déjà présente par carence martiale vraie ou par déperdition sanguine per-opératoire (29).

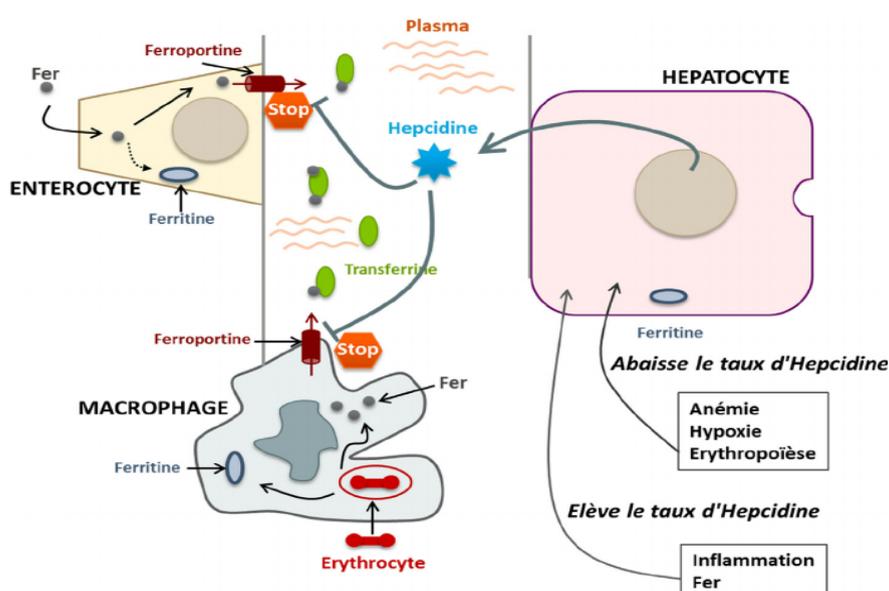


Figure 2 : Métabolisme du fer et inflammation, d'après (30)

L'algorithme suivant est issu des recommandations HAS 2022. Il permet d'orienter le diagnostic, d'établir une classification de l'anémie pré-opératoire ainsi que de définir la prise en charge thérapeutique adaptée.

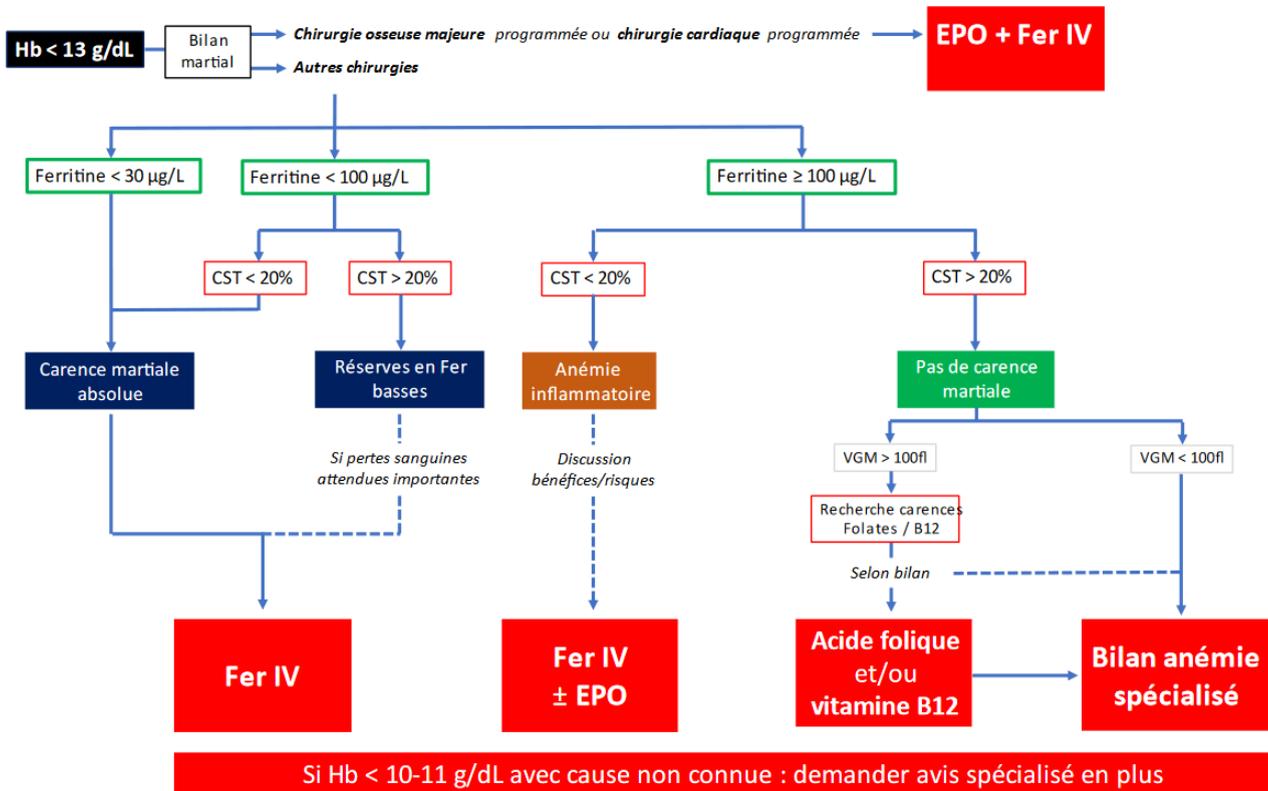


Figure 3 : Algorithme décisionnel pré-opératoire selon la HAS 2022 (15)

Contrairement aux différents seuils d'anémie retenus par l'OMS, la HAS définit l'anémie pré-opératoire (avant chirurgie à risque hémorragique) par une hémoglobine inférieure à 13 g/dL, chez l'homme comme chez la femme adulte. Cette élévation du seuil d'hémoglobine acceptable en pré-opératoire, retenue dans plusieurs études (28,31), est justifiée par la majoration du risque médico-chirurgical lors de ces chirurgies hémorragiques.

L'anémie pré-opératoire non corrigée présente plusieurs conséquences.

Elle engendre davantage d'anémie post-opératoire, surtout après une chirurgie hémorragique (32). De très nombreuses études ont désormais prouvé que l'anémie pré-opératoire est associée à une majoration de la morbi-mortalité péri-opératoire. Ce constat est retrouvé en chirurgie cardiaque (33–35), en chirurgie non cardiaque (19,36–38) et notamment en chirurgie orthopédique majeure (20,39).

Il est également démontré pour des anémies légères à modérées (18), impliquant que toute anémie pré-opératoire doit être traitée.

L'anémie pré-opératoire est responsable de diverses complications post-opératoires.

Des conséquences délétères ont ainsi été observées sur le plan cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, rénal, infectieux, chirurgical ou encore thrombo-embolique (18,20,23,36,40–43). En conséquence, elle représente un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité péri-opératoire. L'anémie est également associée à un allongement significatif des durées moyennes de séjour hospitalier (1,22,41).

Enfin, l'anémie pré-opératoire est la première cause de transfusion péri-opératoire. Un lien inverse entre taux d'hémoglobine et nombre de concentrés de globules rouges (CGR) transfusés est retrouvé par de nombreuses études dans toutes les spécialités chirurgicales (44–47).

Au regard de ces éléments, il apparaît nécessaire de rechercher l'anémie pré-opératoire en amont de toute chirurgie, notamment majeure, et de la corriger le cas échéant (15).

Le *Patient Blood Management* permet de mettre en œuvre diverses alternatives thérapeutiques offrant une prise en charge globale du capital sanguin, presque en tant qu'organe, afin de conserver la transfusion sanguine en ultime nécessité et non en première intention de traitement.

- La transfusion sanguine, une ressource précieuse à utiliser de manière raisonnée

La transfusion sanguine consiste en l'administration intraveineuse de produits sanguins labiles (PSL), notamment des concentrés de globules rouges homologues, à un patient (receveur) qui présente une inadéquation du transport en oxygène ou de la coagulation (pour la transfusion de plasma et de plaquettes). Les dons sanguins sont majoritairement issus de donateurs volontaires et anonymes, plus rarement du patient lui-même.

La transfusion de concentrés de globules rouges homologues est le traitement historique de première intention pour corriger l'anémie (1,13).

Il s'agit d'une thérapeutique largement utilisée dans la majorité des spécialités médicales et chirurgicales. Au niveau mondial, il est estimé que plus de 85 millions de CGR sont transfusés chaque année, toutes indications confondues (48,49).

En France, près de 3 millions de produits sanguins labiles sont transfusés par an (2 750 000 en 2022), chez environ 500 000 patients (50).

Concernant le domaine chirurgical, l'orthopédie-traumatologie est la spécialité la plus consommatrice de transfusions sanguines (47,51). S'ensuit la chirurgie cardio-vasculaire et thoracique ainsi que la chirurgie viscérale lourde (52,53).

Il est incontestable d'affirmer que la transfusion sanguine sauve des vies.

Effectivement, dans certaines indications comme le choc hémorragique, où la situation est telle que la tolérance clinique du patient est dépassée par la rapidité et/ou l'importance du saignement, la transfusion est un recours thérapeutique indispensable car vital. De nombreuses études confirment le caractère irremplaçable de la transfusion dans ces cas d'urgences médico-chirurgicales (54–57).

Cependant, il s'agit en parallèle de l'une des thérapeutiques les plus utilisées par excès dans notre système de soins, c'est-à-dire par des prescriptions hors recommandations (58). Or, il est désormais largement étudié et démontré que le recours à la transfusion sanguine présente des risques et des limites (59,60).

Premièrement, et il s'agit d'une forte corrélation, il a été mis en évidence que la transfusion est un facteur de risque supplémentaire de morbidité et de mortalité péri-opératoire (61–63). Certes l'anémie est d'emblée un facteur de gravité dans le contexte chirurgical, et il est difficile d'individualiser les conséquences de celle-ci des risques propres induits par la transfusion, mais les différentes études semblent en faire un facteur de risque indépendant du risque anémique préexistant (18,64).

Ainsi, la transfusion sanguine est associée à une majoration des risques infectieux (65–67), thrombo-embolique (68) et ischémique (69).

Elle est également responsable d'une hausse des admissions en soins critiques, de l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë ainsi que de l'évolution vers une défaillance multiviscérale (63,70–72). En conséquence, le recours à la transfusion est responsable d'un allongement de la durée moyenne de séjour à l'hôpital (73,74).

L'existence de ces risques est maintenant bien documentée dans toutes les spécialités chirurgicales (69,75,76), ainsi que chez les patients relevant de soins critiques (77).

En chirurgie orthopédique majeure, où le risque hémorragique s'ajoute à celui d'une population souvent anémiée en pré-opératoire, le surrisque lié à la transfusion est d'autant plus délétère et donc un élément majeur de préoccupation anesthésique (78).

Par ailleurs, cette corrélation de risque semble répondre à un schéma de dose à effet, avec des conséquences post-opératoires d'autant plus délétères que le volume sanguin

transfusé est important (69). Ce constat est retrouvé pour des transfusions de moindre volume, dès le premier CGR transfusé (23,79).

Enfin, le développement de démarches raisonnées d'épargne transfusionnelle répond à un argument médico-économique d'actualité. En effet, les tensions d'approvisionnement en produits sanguins et les coûts logistiques élevés associés à la filière du sang sont une réalité (80,81).

A la lumière de ces éléments, il est primordial d'instaurer une réflexion autour des pratiques transfusionnelles, surtout en chirurgie à risque. La difficulté réside dans la pertinence de la prescription, car le retard transfusionnel ou la sur-transfusion sont tous deux délétères (59,82). Dans un souci de prise en charge personnalisée, plusieurs éléments sont utiles pour parvenir à la juste décision : antécédents du patient, contexte chirurgical et statut anémique notamment. Cela définit la balance bénéfique/risque, qui sera examinée par le prescripteur avant chaque décision transfusionnelle.

Afin d'harmoniser les pratiques nationales, la HAS et l'ANSM recommandent depuis 2015 de définir et de respecter pour chaque patient des seuils transfusionnels précis, en anesthésie comme en réanimation (13).

Désormais, et grâce aux différentes alternatives thérapeutiques validées par la démarche PBM, il est légitime de convenir que la transfusion doit rester un recours ultime dans certains cas particuliers, et non un traitement de première intention de l'anémie bien tolérée.

- Le “Patient Blood Management”, une prise en charge construite selon trois piliers

Les objectifs du PBM sont à la fois d'éviter (ou de limiter au maximum) le recours à la transfusion non nécessaire, d'éviter l'apparition ou l'aggravation d'une anémie, et d'améliorer la prise en charge et la tolérance de l'anémie péri-opératoire lorsqu'elle est présente. Plusieurs alternatives thérapeutiques ont été étudiées et organisées au sein de la démarche multimodale PBM, avec une organisation clinique bien structurée.

La mise en œuvre pratique du PBM repose sur trois axes de travail, couramment appelés les trois “piliers” de cette démarche (1) :

- L'optimisation de la masse sanguine du patient
- La minimisation des pertes sanguines
- L'optimisation de la tolérance du patient à l'anémie

A ces trois piliers s'ajoute un principe global de personnalisation de la prise en charge du patient, notamment pour l'optimisation d'une stratégie transfusionnelle pertinente et individuelle (57,83).

Ces trois axes de gestion du capital sanguin en chirurgie sont déclinés à chaque étape du parcours anesthésique et chirurgical du patient, à savoir en phases pré, per et post-opératoire.

La démarche se scinde donc en neuf compartiments, présentés au sein des trois tableaux suivants, d'après (1,80,84) :

Optimiser la masse sanguine	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance à l'anémie et la stratégie transfusionnelle
Phase pré-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Rechercher les anémies, identifier les causes * Évaluer les réserves en fer et corriger la carence martiale * Dépister et traiter les carences nutritionnelles (B9, B12, D) * Envisager les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) * Demander un avis spécialisé, si nécessaire * Programmer ou reprogrammer la chirurgie après la prise en charge de l'anémie, en fonction du degré d'urgence de cette chirurgie et après concertation pluridisciplinaire * Dépister et prendre en charge la fragilité * Intégrer le programme PBM dans un programme RAAC 	<ul style="list-style-type: none"> * Identifier les risques de saignement * Prendre en charge de façon spécifique les patients sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires * Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques * Limiter la transfusion autologue différée à certains cas (phénotype érythrocytaire rare, poly-immunisation) 	<ul style="list-style-type: none"> * Comparer les pertes sanguines attendues à la perte sanguine tolérable pour le patient * Évaluer/optimiser les réserves physiologiques du patient (notamment les fonctions cardiaque et pulmonaire) * Établir un protocole personnalisé de soins, dont des mesures d'épargne sanguine et une stratégie transfusionnelle optimisée et personnalisée

Tableau 1 : Les 3 piliers du Patient Blood Management - Phase pré-opératoire

Optimiser la masse sanguine	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance à l'anémie et la stratégie transfusionnelle
Phase per-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * 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 	<ul style="list-style-type: none"> * Prévenir l'hémodilution * Assurer une hémostase et des techniques chirurgicales méticuleuses * Récupérer/transfuser le sang épanché * Maintenir la normothermie et un positionnement adéquat du patient * Utiliser des médicaments limitant le saignement (antifibrinolytiques) * Monitorer les pertes sanguines : hémogramme, hémoglobine capillaire * Monitorer l'hémostase en temps réel (tests visco-élastiques, circuits courts de dosage biologique) 	<ul style="list-style-type: none"> * Optimiser l'hémodynamique, en particulier la volémie et le débit cardiaque * Optimiser la ventilation et l'oxygénation * Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine * Appliquer la stratégie de transfusion restrictive et personnalisée

Tableau 2 : Les 3 piliers du Patient Blood Management - Phase per-opératoire

Optimiser la masse sanguine	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance à l'anémie et la stratégie transfusionnelle
Phase post-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Traiter les anémies par carences nutritionnelles (carences en fer, B9, B12, vitamine D) * Envisager les ASE, si approprié * Éviter les interactions médicamenteuses aggravant les saignements et/ou l'anémie 	<ul style="list-style-type: none"> * Surveiller attentivement et prendre en charge les saignements * Être rigoureux concernant la reprise des traitements anticoagulants * Maintenir la normothermie * Récupérer/transfuser le sang drainé * Utiliser les médicaments limitant le saignement * Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques * Développer les circuits courts de dosages biologiques 	<ul style="list-style-type: none"> * Optimiser l'apport d'oxygène * Minimiser la consommation d'oxygène * Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine * Prévenir et traiter les infections * Appliquer la stratégie de transfusion restrictive et personnalisée * Privilégier la reprise chirurgicale précoce en cas de crase normale et d'anémie inexplicite

Tableau 3 : Les 3 piliers du Patient Blood Management - Phase post-opératoire

Il s'agit donc d'un parcours global pour le patient, au sein duquel plusieurs mesures s'associent pour potentialiser les bénéfices attendus. Les champs d'application du PBM ainsi que les considérations pratiques inhérentes à son déploiement seront abordés ultérieurement. La structure en trois phases est détaillée ci-dessous, accompagnant le patient tout au long de son parcours anesthésique et chirurgical (15).

Toutes les mesures présentées ici font l'objet d'une attention particulière au sein des recommandations HAS 2022 (15), soit par leur preuve scientifique établie (grade A des recommandations) soit par un intérêt certain du groupe de travail à leur sujet (accord d'experts).

1. En période pré-opératoire

Comme vu précédemment, l'anémie avant chirurgie est très fréquente et surtout délétère, étant directement liée à une majoration indépendante de la morbi-mortalité (20).

La première cause d'anémie étant la carence martiale (17), sa correction occupe une place de choix dans l'optimisation pré-opératoire du capital sanguin du patient.

- **Le traitement martial**

Il s'agit du traitement le plus utilisé pour optimiser le taux d'hémoglobine en pré-opératoire (15).

Plusieurs études se sont intéressées à son efficacité, et les résultats sont variables en fonction du type de chirurgie, de ses modalités d'utilisation et de l'objectif clinique souhaité. En chirurgie orthopédique majeure, une méta-analyse retrouvait une diminution significative du recours à la transfusion avec l'utilisation de fer intra-veineux en pré-opératoire, mais comprenait un biais de confusion car les patients recevaient parfois de l'EPO en parallèle (85). Une seconde méta-analyse récente observait un résultat favorable chez une population gériatrique bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur (86).

En chirurgie cardiaque, le recours au fer intra-veineux permettait une augmentation des taux d'hémoglobine post-opératoire sans pour autant réduire les taux de transfusion (87).

Enfin en chirurgie digestive, une étude randomisée contrôlée soulignait l'efficacité du fer intra-veineux pour diminuer le taux de transfusion péri-opératoire (88).

Pour un bref rappel physiopathologique, l'hémoglobine contient à elle seule environ 80 % du fer de l'organisme (29). Il faut ainsi considérer toute perte hémorragique comme une perte automatique de fer. Par ailleurs, un phénomène est obligatoire en péri-opératoire et surtout en post-opératoire : l'inflammation intrinsèque à la chirurgie, qui réduit l'absorption digestive du fer via sécrétion accrue d'hepcidine (89). Le fer oral étant plus difficile à assimiler, il semble exister une supériorité du fer intraveineux quant à l'efficacité de correction des taux d'hémoglobine pré-opératoire (90).

Concrètement, les recommandations HAS 2022 concluent que “l'utilisation du fer intraveineux est probablement à privilégier en cas d'anémie par carence martiale, et ce le plus précocement possible avant l'intervention jusqu'à la veille de celle-ci. Dans ce temps limité, le fer intraveineux accélère en effet l'augmentation des taux d'hémoglobine et la correction de la carence martiale pré-opératoire en comparaison avec le fer oral, que ce soit en chirurgie cardiaque ou non cardiaque, malgré un impact variable sur la correction de l'anémie et le recours à la transfusion en l'absence de traitement associé par érythropoïétine” (91,92).

Parmi les différentes formulations intraveineuses disponibles sur le marché, les recommandations préconisent d'utiliser en priorité le carboxymaltose ferrique (Ferinject®), s'agissant de la molécule la plus documentée par les études récentes (93). Son excellent profil de tolérance ainsi que sa simplicité d'administration en font une prescription de choix. En effet, il est possible de perfuser un gramme de carboxymaltose ferrique en une seule fois sur 15 minutes (94), et son risque anaphylactique propre est presque nul (95).

En conclusion, il est désormais recommandé par la HAS depuis 2022 (15) de recourir à une supplémentation martiale pré-opératoire par carboxymaltose ferrique (Ferinject®), “à la dose de 500 mg en cas de poids inférieur à 35 kg et 1000 mg maximum pour les poids supérieurs à 35 kg (avec nouvelle injection sept jours après si besoin, en cas d'hémoglobine initiale inférieure à 10 g/dL ou si le poids est supérieur à 70 kg), sans dépasser 15 mg/kg par injection. Une dose unique suffit généralement, avant réévaluation des besoins 4 semaines après l'injection.” (94)

- Les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE)

L'érythropoïétine (EPO), hormone stimulant physiologiquement la production des globules rouges depuis la moelle osseuse, est déjà utilisée comme traitement de l'anémie dans certaines indications médicales reconnues telles que l'insuffisance rénale chronique ou l'onco-hématologie (96,97).

Plusieurs études ont évalué sa pertinence pour une utilisation adaptée au contexte péri-opératoire, et notamment en chirurgie orthopédique et cardio-vasculaire (98–100). Il a alors été démontré un effet favorable de l'EPO pour diminuer le recours à la transfusion en majorant les taux d'hémoglobine ainsi que pour réduire les complications post opératoires associées (101,102).

La limite théorique à l'utilisation d'EPO demeure le risque thrombotique potentiellement accru, mais les études sont en faveur de son utilisation même en contexte chirurgical

Parmi les différents outils d'évaluation disponibles, il faut retenir le Score de Fragilité Clinique, simple d'utilisation en routine pour identifier les patients les plus à risque (111).

Par ailleurs, il demeure une étiologie d'anémie à dépister et prendre en charge le cas échéant : les carences vitaminiques. L'anémie causée par ce déficit est dite mégaloblastique, typiquement macrocytaire lorsqu'isolée et parfois mixte associée à la carence martiale (28).

Le déficit en vitamine B12 (ou cobalamine, déficit si taux sérique inférieur à 200 pg/mL) est le plus fréquent de ces carences vitaminiques avec une prévalence d'environ 5% en population générale (112). Elle est plus importante en population gériatrique et concernerait jusqu'à 15 à 20% des patients de plus de 70 ans (113).

Le déficit en vitamine B9 (ou acide folique, déficit si taux sérique inférieur à 3 ng/mL) est moins fréquent avec une prévalence d'environ 0.3% en population générale ou avant chirurgie majeure (114).

Ces carences vitaminiques sont souvent d'origine multifactorielle, notamment chez la personne âgée avec une association fréquente de dénutrition, malabsorption digestive et état pro-inflammatoire (115).

Malgré une littérature pauvre concernant l'intérêt de leur correction en contexte chirurgical, les recommandations internationales de 2017 proposent le dosage des vitamines B9 et B12 en cas d'anémie pré-opératoire sans carence martiale, et de supplémenter la vitamine déficitaire (28).

Ce dépistage s'inscrit donc au sein de la démarche PBM, avec une attention particulière chez la personne âgée, plus sensible aux carences nutritionnelles.

- Gestion des patients sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires

Les patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire au long cours présentent de fait un sur-risque hémorragique lors de leur parcours chirurgical.

Il convient de respecter rigoureusement les recommandations existantes quant à la gestion de ces thérapeutiques en pré-opératoire, afin de minimiser leur iatrogénie potentielle.

Ces recommandations sont les suivantes :

- HAS et ANSM - 2008 « Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier » (116)
- GIHP - 2015 « Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés » (117)
- GIHP, GFHT et SFAR - 2018 « Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée » (118)
- GIHP, GFHT et SFAR - 2019 « Gestion des agents antiplaquettaires en cas de procédure invasive non programmée ou d'hémorragie » (119)
- Identification des risques, optimisation des délais et respect de la stratégie transfusionnelle personnalisée

Devant la mise en évidence de difficultés organisationnelles pour la gestion de l'anémie pré-opératoire (120), il apparaît essentiel de faire preuve d'anticipation afin d'assurer le bon déroulement de la démarche PBM. Parce qu'il s'agit d'un parcours pluridisciplinaire, l'existence de protocoles formalisés écrits semble indispensable (15).

L'estimation du risque hémorragique lié au geste est importante et réalisée en consultation chirurgicale suffisamment en amont de la consultation d'anesthésie. Si la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur de réaliser une intervention programmée dans des conditions anémiques et hémorragiques jugées trop sévères, les recommandations préconisent de différer la chirurgie (28). Si l'intervention est validée, il est nécessaire de disposer d'un délai suffisant pour permettre aux thérapeutiques choisies (Fer et EPO notamment) de corriger les taux d'hémoglobine pré-opératoire.

Enfin, il est indispensable de définir une stratégie transfusionnelle personnalisée pour chaque patient dès la période pré-opératoire. Le recours potentiel à la transfusion doit être expliqué lors d'une information anesthésique claire et appropriée au patient (121).

Les recommandations HAS - ANSM de 2015 proposent de respecter les seuils transfusionnels suivants pour la période péri-opératoire (13) :

- 7 g/dl chez les personnes sans antécédents particuliers
- 8-9 g/dl chez les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires
- 10 g/dl chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations d'hémoglobine inférieures ou atteintes d'insuffisance coronarienne aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée ou bêta-bloquées

Cette attitude transfusionnelle restrictive suivant des seuils personnalisés fait partie intégrante du PBM, et doit être appliquée durant tout le parcours chirurgical du patient.

2. En période per-opératoire

La prise en charge pluridisciplinaire au cours de l'intervention chirurgicale occupe une place déterminante dans la gestion du capital sanguin du patient.

- Minimisation des pertes sanguines : les techniques médicamenteuses

La chirurgie entraîne des lésions vasculaires responsables d'une activation de la cascade de la coagulation puis d'une fibrinolyse excessive, qui a la particularité d'être prolongée environ 18 heures après une chirurgie orthopédique majeure avec un pic à 6 heures de l'intervention (122). Cet évènement physio-pathologique est la cible des médicaments anti-fibrinolytiques, dont l'efficacité pour réduire les pertes sanguines et la transfusion a été démontrée (123).

La principale molécule utilisée en France dans cette indication est l'acide tranexamique (EXACYL®). Elle permet d'inhiber la dégradation du caillot de fibrine par sa liaison au plasminogène. L'acide tranexamique a ainsi fait preuve de son efficacité pour diminuer le saignement chirurgical et la transfusion péri-opératoire, comme démontré par de nombreuses études réalisées notamment en chirurgie orthopédique majeure et en chirurgie cardiaque (124–126). Récemment, les résultats de l'étude POISE-3 parue en 2022 (essai randomisé contrôlé comparant 1 gramme d'acide tranexamique contre placebo) confirment l'efficacité de la molécule pour tous types de chirurgie hors chirurgie cardiaque (127).

Actuellement, en dehors de l'indication chez le polytraumatisé (123), son usage per-opératoire est recommandé en chirurgie osseuse majeure et en chirurgie cardiaque.

En pratique clinique, les recommandations françaises préconisent d'utiliser l'acide tranexamique aux posologies suivantes : 1 g en intraveineuse lente suivie de la perfusion de 1 g sur 8 heures chez le patient traumatisé ou en choc hémorragique (128) et 1 g (ou 15 mg/kg si poids inférieur à 65 kg) au moment de l'incision chirurgicale, à répéter si nécessaire dans les 18 heures post-opératoires, pour les chirurgies hémorragiques programmées (129).

Enfin, il existe deux contre-indications décrites à l'emploi de l'acide tranexamique que sont les antécédents de thromboses artério-veineuses récentes et de convulsions.

Il est à souligner que ces contre-indications sont relatives (13) et ne doivent pas restreindre l'utilisation de la molécule en cas de balance bénéfice/risque favorable, c'est-à-dire en situation hémorragique pourvoyeuse de transfusion (125,126).

- Minimisation des pertes sanguines : les techniques chirurgicales

Quelle que soit l'intervention, l'hémostase chirurgicale doit impérativement être rigoureuse.

Le choix de la voie d'abord a son importance dans un objectif commun de réduction des pertes sanguines. En effet, même si aucune technique n'a prouvé sa supériorité à elle seule pour diminuer le recours à la transfusion (130), il semble que les voies d'abord dites mini-invasives seraient moins pourvoyeuses de saignement que les voies d'abord standards, notamment en chirurgie prothétique de la hanche (131). Le même constat est retrouvé en chirurgie pelvienne et viscérale, où les abords coelioscopique et robot-assisté permettraient une meilleure épargne sanguine qu'en laparotomie directe (132,133).

Par ailleurs, concernant les supports annexes en chirurgie orthopédique majeure : l'utilisation systématique de drains aspiratifs serait associée à un entretien des pertes sanguines ainsi qu'à une réhabilitation post-opératoire plus difficile (134,135).

De même, le recours au garrot en chirurgie prothétique du genou, même s'il présente des avantages pour la dissection chirurgicale (136), n'est pas associé à une réduction hémorragique per-opératoire et serait également délétère pour la réhabilitation étant pourvoyeur de complications douloureuses et thrombotiques (137,138).

La récupération puis retransfusion per-opératoire du sang (RSPO ou *cell salvage*) est une technique permettant la réinjection au patient de son propre sang après filtration par une machine en aval de l'aspiration chirurgicale. Elle est utilisée pour les chirurgies à haut risque hémorragique, étant donné la nécessité de collecter un volume sanguin minimal de 500 mL pour avoir un rendement suffisant après filtration-lavage (139).

La RSPO est connue des équipes anesthésiques et chirurgicales depuis plusieurs années et a fait l'objet de nombreuses études. Son intérêt est majeur et démontré pour la réduction de la transfusion per-opératoire, et ce dans plusieurs spécialités chirurgicales (140). Elle se doit d'être également utilisée en cas de phénotype érythrocytaire rare (groupe sanguin rare) ou de présence d'anticorps irréguliers chez le patient, obérant la disponibilité des produits sanguins.

En chirurgie orthopédique majeure et notamment prothétique de hanche et de genou, toutes les méta-analyses ont montré une meilleure épargne transfusionnelle péri-opératoire lorsque la RSPO était utilisée durant l'intervention (141,142).

Il existe deux situations dans lesquelles l'utilisation de la RSPO sera prudente voire évitée : les pathologies septiques et néoplasiques, devant un risque théorique de dissémination infectieuse ou métastatique. Cependant, les données actuelles suggèrent que ce risque est inférieur au bénéfice apporté par la technique en conditions hémorragiques, et son utilisation n'est donc pas formellement interdite dans ces situations (143,144). Certains cas particuliers feront l'objet d'une prudence accrue et d'une concertation pluridisciplinaire qui sera tracée dans le dossier patient.

- Maintien de la normothermie per-opératoire

L'hypothermie, définie par une température corporelle inférieure à 36°, est particulièrement fréquente en per-opératoire (145). Cet état est délétère car associé à une majoration de la morbi-mortalité, notamment par augmentation des pertes sanguines (liée à une moindre efficacité des facteurs de coagulation) ainsi que du recours à la transfusion (146,147). Une méta-analyse récente retrouvait une efficacité significative du réchauffement per-opératoire pour diminuer les pertes sanguines et la transfusion associée (148).

En conséquence, la SFAR recommande de maintenir une température corporelle supérieure ou égale à 36,5 °C chez le patient anesthésié, afin de diminuer les complications hémorragiques. Les outils de réchauffement disponibles sont nombreux et détaillés dans ces recommandations formalisées d'experts de 2018 (149).

- Monitoring du saignement et de l'hémostase

Dans le contexte de chirurgie hémorragique, il est primordial de ne pas sous-estimer les pertes sanguines ainsi que la qualité de l'hémostase, de façon à ne prendre aucun retard pouvant nuire à la tolérance du patient à l'anémie.

La quantité de pertes sanguines doit être régulièrement évaluée au cours de l'intervention via les différents supports de recueil et par une communication efficace avec l'équipe chirurgicale. La mesure du taux d'hémoglobine per-opératoire (qui sera toujours confrontée à la clinique) doit être rapidement accessible, soit au laboratoire soit par un automate délocalisé de type Hemocue®, dont la fiabilité de mesure a été validée pour le contexte chirurgical (150).

L'estimation biologique de l'hémostase doit également être facilement disponible, surtout en situation d'urgence hémorragique nécessitant un monitoring des thérapeutiques.

En dehors du laboratoire, les anesthésistes-réanimateurs sont désormais aidés de dispositifs réalisant des tests viscoélastiques délocalisés (par exemple ROTEM® ou QUANTRA®), qui ont montré leur efficacité pour l'aide à la décision face aux troubles de la coagulation induits (151).

- Optimisation de la tolérance du patient et attitude transfusionnelle restrictive

Il est important d'axer la prise en charge sur l'amélioration de la tolérance du patient envers l'anémie et l'hypovolémie induites par le saignement.

Le monitoring hémodynamique en réponse à la perte volumique en est un pilier majeur. Ainsi, les recommandations publiées par la SFAR en 2012 indiquent qu'il est recommandé de "titrer le remplissage vasculaire per-opératoire en s'aidant de la mesure du volume d'éjection systolique, dans un but de réduire la morbidité et la durée de séjour hospitalier du patient" (152).

Le respect d'une stratégie de remplissage monitoré (hors urgence hémorragique menaçant le pronostic vital) permet de réduire la morbi-mortalité globale (153), d'éviter l'hémodilution entretenant l'anémie et de limiter les complications respiratoires post-opératoires (154). Enfin, il convient d'adopter une stratégie transfusionnelle personnalisée et restrictive, en respectant les seuils décrits précédemment.

3. En période post-opératoire

Après une chirurgie majeure, la prévalence de l'anémie post-opératoire est estimée entre 80 et 90 % des patients (23).

Une étude prospective ayant inclus près de 3500 patients de chirurgie orthopédique ou cardiaque a permis de mettre en évidence la prédiction du recours à la transfusion selon trois variables indépendantes : le taux d'hémoglobine pré-opératoire, l'importance du saignement et le nadir d'hémoglobine post-opératoire (45).

Il est donc primordial de suivre le taux d'hémoglobine en post-opératoire, le nadir se situant approximativement au deuxième ou troisième jour après l'intervention (155).

Hormis la prise en charge des potentielles complications chirurgicales, la période post-opératoire ne présente pas de spécificités thérapeutiques nouvelles dans le cadre du

PBM. Ainsi, la majorité des outils détaillés plus haut peuvent être utilisés, dans une continuité de gestion de l'anémie minimisant le recours à la transfusion.

La supplémentation vitaminique est possible en cas de carences avérées (28), de même que l'utilisation d'acide tranexamique (127).

Concernant le support martial, les recommandations HAS 2022 proposent qu'en cas d'anémie post-opératoire "avec un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL lié à des pertes sanguines importantes et/ou à une carence martiale pré-opératoire non traitée, une administration précoce de fer est recommandée, de préférence par voie intraveineuse", les modalités pratiques étant les mêmes qu'en pré-opératoire (15). En revanche, le recours à l'EPO ne présente pas d'AMM en post-opératoire et n'est pour l'instant pas recommandé.

Par ailleurs, l'anémie post-opératoire est aggravée par la réalisation de bilans biologiques répétés (156) et parfois redondants. Il est donc important de limiter cette spoliation sanguine, en réfléchissant au bénéfice de chaque prélèvement.

Enfin, une attitude transfusionnelle raisonnée est essentielle en post-opératoire. Comme vu précédemment, cette thérapeutique est l'une des plus utilisées par excès dans notre système de soins (58).

Les deux points-clefs nécessaires au respect d'une stratégie restrictive sont le suivi des seuils transfusionnels personnalisés pour chaque patient ainsi que la transfusion "d'un concentré de globules rouges à la fois".

Concernant ce dernier point, la HAS recommande en effet depuis 2015 de "ne prescrire qu'un seul CGR à la fois lorsque la tolérance du patient à la transfusion n'est pas connue. Le taux d'hémoglobine est alors contrôlé avant toute nouvelle prescription de CGR pour discuter une éventuelle nouvelle transfusion ». Cette règle s'applique pour les patients de plus de 70 ans, en raison du risque accru de surcharge volémique en gériatrie (13).

Certains pays pionniers du PBM, comme l'Australie, préconisent cette attitude de "bon sens médical" pour l'ensemble des patients (157). L'attitude transfusionnelle restrictive fait l'objet de recommandations de grade A et de grade B au sein de la dernière publication HAS 2022 (15).

En synthèse, le schéma suivant (d'après les recommandations HAS de 2022) reprend les points clefs de la gestion péri-opératoire du capital sanguin du patient (15), qui s'inscrit au sein d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire.

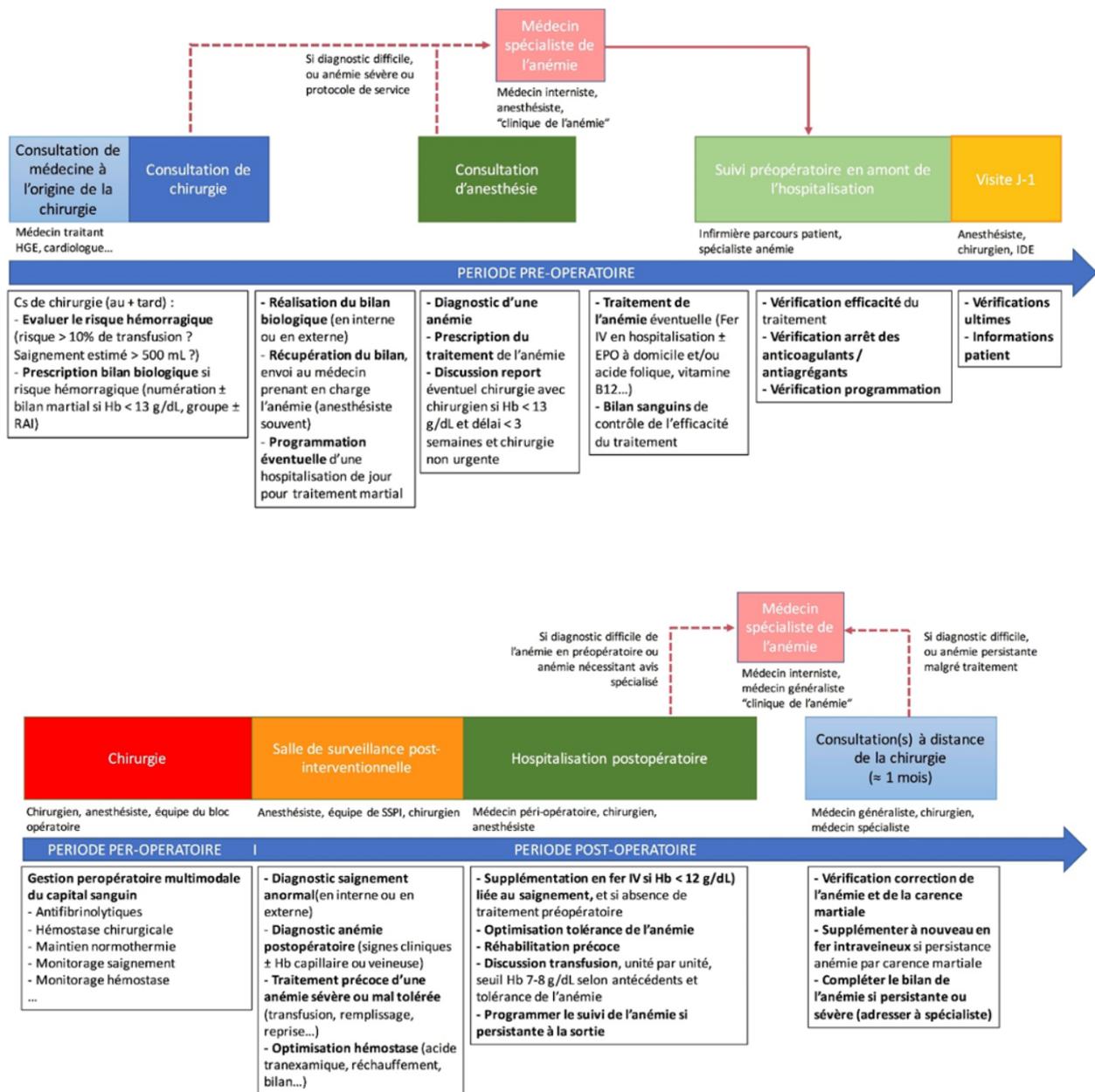


Figure 5 : Synthèse de l'organisation du PBM en péri-opératoire, d'après la HAS en 2022

- Champs d'applications et limites actuelles

La gestion du capital sanguin concerne désormais plusieurs spécialités chirurgicales, ainsi que le domaine des soins critiques (158). Concernant les spécialités médicales, il existe pour l'instant une carence de recommandations des sociétés savantes concernées.

Cependant, les recommandations HAS de 2015 proposaient déjà des alternatives à la transfusion pour toutes les spécialités concernées par un sur-risque anémique ou hémorragique (13).

Il existe par ailleurs des recommandations des sociétés savantes dédiées pour toutes les spécialités chirurgicales, notamment les plus pourvoyeuses de transfusion (chirurgie cardio-vasculaire, orthopédique majeure, hépatique et obstétricale majoritairement) (47,159,160).

De manière générale, le *Patient Blood Management* est une attitude de bon sens médical s'adressant à tous les patients, avec une pondération individuelle des mesures dispensées en fonction des spécificités de la prise en charge.

Avec l'appui des recommandations HAS 2022, il est préconisé de rédiger des protocoles de service dédiés, encourageant la mise en œuvre pratique de ces mesures et apportant une légitimité au sein des établissements de santé. L'existence d'un circuit patient spécifique ainsi que l'identification de référents intra-hospitaliers permettent également de faciliter le déploiement de ces procédures (15).

En France, il existe des recommandations SFAR pour les spécialités chirurgicales les plus concernées, à savoir en chirurgie orthopédique majeure depuis 2019 (161) et en chirurgie cardio-vasculaire depuis 2021 (162). Ces préconisations s'inscrivent dans une démarche plus vaste de Récupération Améliorée Après Chirurgie et sont appliquées dans le cadre de gestes programmés.

Aussi, la limite majeure à une utilisation exhaustive du *Patient Blood Management* en chirurgie est sa difficulté de mise en place en cas d'interventions non programmées.

En effet, les protocoles de gestion du capital sanguin ont été initialement conçus pour la chirurgie programmée (1). Certains délais sont incompressibles, notamment en phase pré-opératoire où les thérapeutiques nécessitent parfois plusieurs semaines pour être efficaces sur le taux d'hémoglobine.

La temporalité et l'enjeu clinique étant différents en contexte d'urgence, il n'est pas possible d'appliquer toutes les mesures décrites précédemment et une vision adaptée du parcours chirurgical s'impose. Ainsi, la transposition de ces protocoles aux situations chirurgicales non programmées est un défi organisationnel et thérapeutique d'actualité.

Néanmoins, l'intérêt et la faisabilité du PBM en urgence sont en cours d'évaluation dans plusieurs études, et nous commençons à entrevoir son bénéfice pour diminuer le recours à la transfusion y compris dans ces contextes particuliers (163,164).

L'hypothèse selon laquelle la gestion du capital sanguin serait bénéfique au patient de chirurgie urgente, au même titre qu'en chirurgie programmée, sera au cœur de notre travail de recherche.

2. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur, une problématique majeure en orthogériatrie

- La fracture de l'extrémité supérieure du fémur : épidémiologie et implications anesthésiques

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) est une problématique majeure de santé publique mondiale.

Son incidence est élevée au sein de la population gériatrique française avec plus de 65 000 cas par an (165). La FESF concerne deux à trois fois plus de femmes que d'hommes avec environ 50 000 cas par an chez les femmes et 16 000 cas par an chez les hommes, l'âge moyen au diagnostic étant respectivement de 83 ans et 80 ans (166).

D'après l'OMS, la proportion de sujets âgés de plus de 80 ans est celle qui augmente le plus rapidement dans nos pays développés (167). Avec le vieillissement de la population, on estime qu'en 2050 l'incidence de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur atteindra 4,5 millions de personnes par an à l'échelle mondiale. En France, cela pourrait représenter 150 000 cas annuels sur cette même projection (168).

La prise en charge de cette pathologie engendre l'une des plus hautes charges budgétaires de la Sécurité Sociale, avec un coût estimé en 2015 en France à environ 1 milliard d'euros (169).

La FESF constitue la complication la plus sévère de l'ostéoporose et est majoritairement causée par une chute survenant sur un terrain fragilisé (170). Concernant ses facteurs de risque, il faut principalement retenir l'âge avancé ainsi que la fragilité osseuse (ostéoporose), le sexe féminin, l'IMC bas (sarcopénie) et le manque d'activité physique (165).

Il s'agit d'une fracture grave dont le pronostic est grevé d'une forte morbi-mortalité. En effet, pour citer les données épidémiologiques synthétisées en 2017 par la HAS, la SFGG et la SOFCOT : "La morbidité est importante avec environ 20% de complications post-opératoires et 30 à 50% de réduction d'autonomie. Environ 10 à 30% des patients deviennent dépendants suite à cette fracture et jusqu'à 25% seront admis en institution dans l'année suivante. La mortalité à 1 an se situe entre 20 et 25%" (169).

Pour rappel, les FESF peuvent être anatomiquement divisées en fractures intra-capsulaires et extra-capsulaires. Les fractures intra-capsulaires sont classées selon une stadification dédiée en fractures non déplacées (Garden 1 ou 2) ou déplacées

(Garden 3 ou 4). Les indications chirurgicales ultérieures découlent de cette classification traumatologique (171).

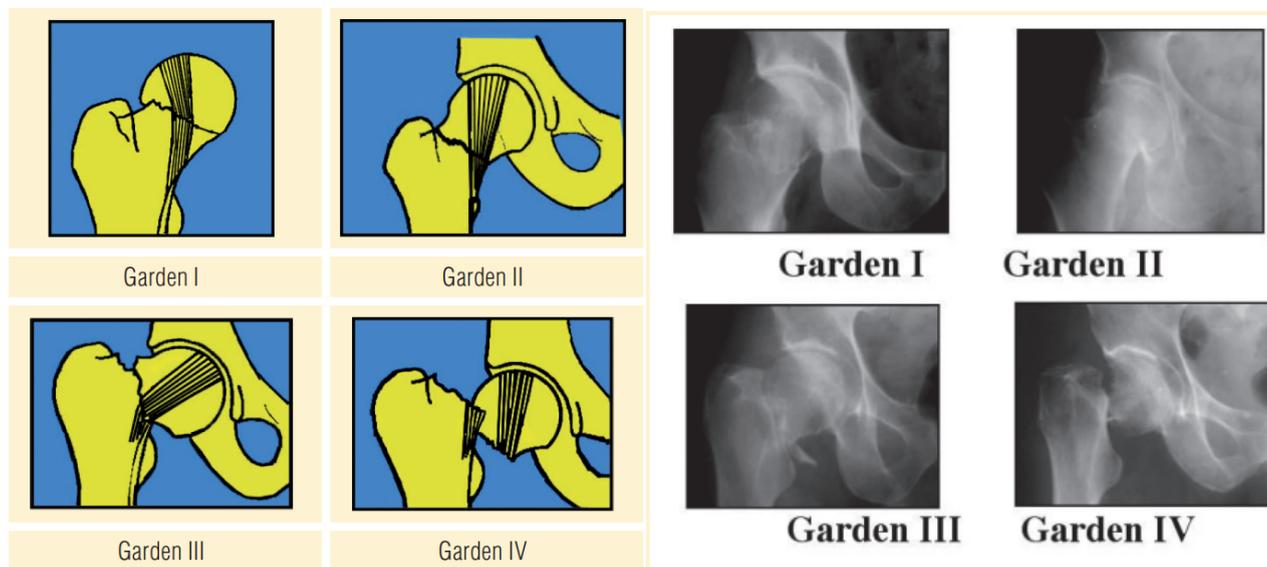


Figure 6 : Classification anatomo-radiologique de Garden, d'après le Collège National de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (172).

La prise en charge des FESF du sujet âgé est une urgence chirurgicale.

Or, d'après les résultats d'une large étude de cohorte française, le patient opéré d'une FESF présente une mortalité hospitalière six fois supérieure à celle du patient bénéficiant d'une arthroplastie de hanche programmée (173).

Le délai opératoire supérieur à 48 heures (calculé depuis le diagnostic de la fracture jusqu'à l'intervention) est le principal facteur de mortalité (174). L'enjeu est également fonctionnel afin de conserver l'autonomie antérieure du patient et de réduire le risque de grabatisation. Le pronostic de ces patients parfois fragiles dépend enfin de la qualité de réactivité conjointe entre urgentistes, gériatres, chirurgiens et anesthésistes-réanimateurs. La création d'unités spécialisées d'orthogériatrie a permis de renforcer la collaboration entre spécialistes et d'aboutir à une réduction de la mortalité intra-hospitalière (175).

L'intervention chirurgicale pour FESF étant l'une des plus fréquentes chez le sujet âgé, la SFAR a publié des recommandations en 2017 concernant les implications anesthésiques dédiées (176). Celles-ci insistent notamment sur la nécessité d'une synchronisation pluridisciplinaire (GRADE 1 +) et du respect du délai opératoire de 48h (GRADE 1 +) afin de réduire la mortalité post-opératoire.

- La prothèse totale de hanche : une chirurgie orthopédique majeure à haut risque hémorragique

Le traitement chirurgical de la fracture est donc le traitement de référence. En effet, il a été démontré que la survie à 1 an était de 87% chez les patients opérés contre seulement 55% chez ceux non opérés (177).

Le choix de la technique (ostéosynthèse, arthroplastie partielle ou totale) dépend du type de fracture et des comorbidités du patient. Les recommandations HAS - SOFCOT de 2017 font état des différentes possibilités chirurgicales. Pour les fractures Garden 3 et 4, le traitement de référence est toujours l'arthroplastie (178).

L'arthroplastie consiste à remplacer le col fémoral fracturé par une prothèse. Il existe les héli-arthroplasties, ou prothèses intermédiaires (PIH), qui conservent l'acétabulum existant et les prothèses totales (PTH) qui remplacent l'acétabulum. Pour notre étude, nous retiendrons seulement les patients traités par PTH.

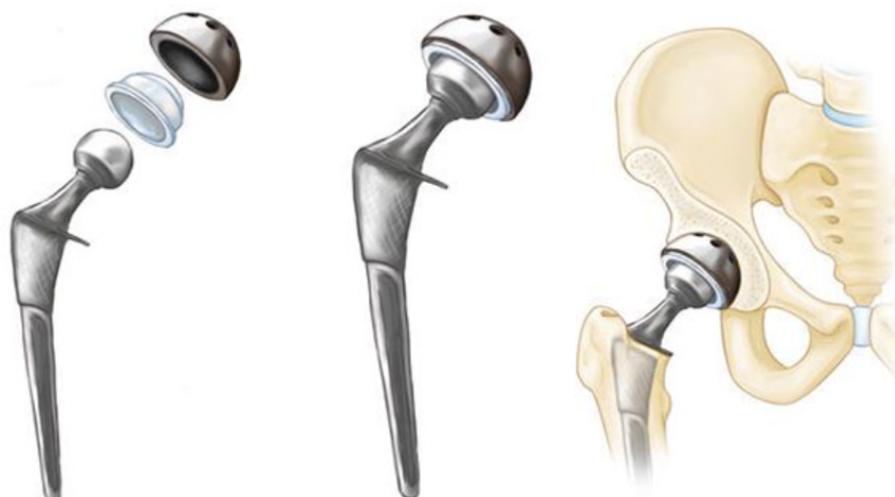


Figure 7 : Représentation schématique des différents éléments composant une prothèse totale de hanche, d'après Benokba (179)

Concernant les principales caractéristiques de cette chirurgie, le registre français des PTH, hébergé par la SOFCOT depuis 2006, est une précieuse source d'informations.

Il existe plusieurs voies d'abord chirurgicales. L'approche postéro-latérale est la plus fréquente (52% des interventions), suivie par l'approche antérieure (23% des interventions) (180). Il n'a pas été démontré de supériorité d'une voie d'abord par rapport à une autre dans les études récentes, les critères de sécurité étant notamment similaires (181,182). L'approche est donc choisie en fonction des caractéristiques du patient et des habitudes de l'équipe chirurgicale.

Plus de deux tiers des PTH sont fixées sans ciment. Lorsque la prothèse est cimentée, il s'agit d'un ciment imprégné d'antibiotiques dans 95% des cas (180).

L'intervention dure en moyenne 1h30 et peut être réalisée sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Concernant le choix de la technique anesthésique, il n'est actuellement pas recommandé de privilégier une méthode par rapport à une autre, étant donné qu'il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant leur impact en terme de morbi-mortalité (176). S'agissant d'une population gériatrique souvent fragile, la SFAR recommande en revanche de réaliser une évaluation pré-opératoire appliquée, afin de personnaliser la technique anesthésique retenue.

Le sujet âgé étant considéré à haut risque cardiovasculaire (183), les experts préconisent de réaliser une titration de l'anesthésie, qu'il s'agisse d'une anesthésie générale ou d'une rachianesthésie (176).

Pour l'optimisation de l'analgésie post-opératoire, il est recommandé de réaliser une ALR complémentaire par un bloc fémoral ou ilio-fascial (GRADE 2 +) en cas de FESF, ces techniques étant efficaces pour diminuer le recours aux morphiniques sans augmenter les complications post-opératoires (184).

En dehors du risque anesthésique propre à toute intervention, la difficulté principale de cette chirurgie réside en son haut potentiel hémorragique. En effet, le remplacement articulaire de hanche est associé à des pertes sanguines importantes et prévisibles d'au moins 500 à 1000 mL voire davantage, avec une part conséquente de pertes non mesurées (20,185).

L'étude "OSTHEO", travail prospectif multicentrique européen sur près de 4000 patients de chirurgie orthopédique, retrouvait des pertes sanguines moyennes de 2143 mL pour une première pose de PTH et de 3060 mL pour une reprise chirurgicale secondaire (47).

L'orthopédie est la spécialité chirurgicale la plus consommatrice de transfusions, avec environ 45% de patients transfusés dans le cadre d'une chirurgie orthopédique majeure (1). La probabilité transfusionnelle peut atteindre 60% pour une pose de PTH programmée et jusqu'à 70% dans le contexte de chirurgie non programmée pour fracture fémorale (186).

Ainsi, il est aisé de comprendre que la chirurgie orthopédique majeure est l'une des disciplines les plus appropriées au déploiement du *Patient Blood Management*.

Enfin, quelles sont les potentielles complications liées à cette chirurgie ?

La SOFCOT hiérarchise celles-ci en complications chirurgicales majeures (impliquant une ré-intervention) puis complications mécaniques, infectieuses et enfin médicales.

Tout d'abord, le taux de reprises chirurgicales majeures après arthroplastie pour fractures Garden 3 et 4 varie de 6,2 à 7,2% à un an (187,188). Les complications mécaniques secondaires à l'arthroplastie sont la luxation, le descellement de prothèse et la fracture péri-prothétique. Elles compliquent 1 à 9,6% des interventions avec une prévalence de 6% pour la luxation (188).

Concernant les complications infectieuses, l'arthroplastie est associée à environ 2% d'infections profondes sur site opératoire, après fractures Garden 3 et 4 (189). Pour finir, d'après deux méta-analyses référencées par la SOFCOT (188,189), le taux de complications médicales globales après PTH varie entre 2,5 et 25,7%.

Selon la synthèse HAS 2017 concernant l'orthogériatrie en France, les premières causes médicales de décès en post-opératoire sont les infections (pulmonaires puis urinaires) et les pathologies coronariennes (169). Les autres complications médicales sont d'ordre thrombo-embolique, ischémique ou algique. Les conséquences délétères du décubitus prolongé ainsi que les réadmissions hospitalières sont également à considérer (190).

- Fragilité gériatrique et enjeux thérapeutiques

La gériatrie est une discipline médicale dédiée à la santé des personnes âgées. En France, elle est une spécialité à part entière depuis 2004. La vieillesse présente plusieurs définitions. Concernant le critère d'âge, l'OMS retient le seuil de 65 ans et plus pour parler de personne âgée.

En considérant le risque de perte d'autonomie et de fragilité, il est plus pertinent de retenir le seuil de 75 ans. Enfin, les personnes institutionnalisées (par exemple en EHPAD) ont en moyenne plus de 80 ans (191). Parmi la population gériatrique, soumise aux conséquences physiologiques du vieillissement, certains patients développeront une vulnérabilité accrue, diminuant les capacités de leur organisme à s'adapter aux processus pathologiques intercurrents.

Cela définit le concept de fragilité gériatrique. La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) lui attribue la définition suivante en 2011 : « La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements

péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » (192).

Le modèle phénotypique de fragilité selon Fried est le plus répandu. D'après sa publication en 2001, les cinq critères de Fried sont :

- Perte de poids (plus de 4,5 kg en un an non expliquée)
- Fatigue subjective
- Absence d'activité physique (moins de 1 à 2 marches par semaine)
- Vitesse de marche inférieure à 0,8 mètre par seconde
- Faiblesse musculaire (incapacité de se lever 5 fois d'une chaise sans l'aide des bras)

Selon le score obtenu, le patient est dit fragile (3 points ou plus), pré-fragile (1 ou 2 points) ou robuste (0 point) (193).

La prévalence de la fragilité est très variable selon les travaux. L'étude européenne SHARE proposait un chiffre de 15,5 % pour la France, en utilisant le phénotype de Fried parmi les personnes de plus de 65 ans vivant à domicile (194). Cette catégorie de patients est inévitablement retrouvée dans les services d'anesthésie, et notamment en orthogériatrie.

Les patients âgés, de surcroît fragiles, admis pour FESF sont d'autant plus exposés aux conséquences délétères de l'anémie péri-opératoire et de la transfusion sanguine.

Une étude récente incluant plus de 30 000 patients d'orthogériatrie retrouvait une hausse de 30% du risque de mortalité en lien avec l'anémie pré-opératoire, présente chez 65% de ces patients (195).

En conclusion, il existe un défi anesthésique majeur (la gestion du capital sanguin péri-opératoire) appliqué à une chirurgie hautement hémorragique (pose de PTH sur FESF) chez une population à risque (patients gériatriques souvent fragiles).

L'application de protocoles de *Patient Blood Management* pour ces interventions orthogériatriques non programmées semble donc légitime.

3. Applicabilité et intérêt d'une démarche PBM en chirurgie orthopédique non programmée : initiative au CH de Douai

Chaque année au Centre Hospitalier de Douai, il est réalisé une centaine d'interventions pour pose de PTH non programmée dans le cadre du traitement de fractures fémorales. L'établissement possède un circuit patient spécialisé en orthogériatrie, en étroite collaboration entre anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens et médecins gériatres.

Depuis 2018, les équipes d'anesthésie appliquent des protocoles de gestion du capital sanguin en péri-opératoire, notamment en chirurgie orthopédique.

La démarche PBM locale est conforme aux connaissances de la littérature et structurée selon les trois piliers vus précédemment.

Le protocole inaugural créé en 2018 concernait la chirurgie orthopédique programmée (cf. Annexe 1). Plus récemment, ce protocole a été retravaillé pour s'adapter à la chirurgie orthopédique non programmée, aboutissant depuis 2020 à des pratiques standardisées dans ce contexte (cf. Annexe 2).

La prise en compte du court délai pré-opératoire permet notamment d'adapter les thérapeutiques réalisables. Il en résulte une uniformisation des stratégies anesthésiques pour les interventions urgentes, comme la pose de PTH sur FESF.

Ainsi, le travail "PBM URG" étudie l'intérêt d'appliquer un protocole de *Patient Blood Management* en chirurgie non programmée. L'exemple retenu est l'analyse de l'effet d'un tel protocole chez des sujets âgés bénéficiant d'une arthroplastie de hanche après fracture fémorale. En parallèle, ce travail permet de faire un constat de l'évolution des pratiques anesthésiques au Centre Hospitalier de Douai.

II. MATERIELS & METHODES

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, réalisée entre janvier 2016 et décembre 2021 dans les services d'anesthésie et d'orthogériatrie du Centre Hospitalier de Douai.

2. Population étudiée

Il s'agit de l'ensemble des patients âgés de plus de 70 ans, admis au Centre Hospitalier de Douai pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, ayant bénéficié d'un traitement chirurgical par pose de PTH non programmée.

L'étude réalise une comparaison entre deux populations :

- **Groupe "sans protocole PBM"** : ensemble des patients opérés d'une PTH non programmée entre janvier 2016 et décembre 2017. Ces patients n'ont pas bénéficié d'un protocole PBM, compte tenu de l'inexistence du protocole durant cette période.
- **Groupe "avec protocole PBM"** : ensemble des patients opérés d'une PTH non programmée entre janvier 2020 et décembre 2021. Ces patients ont bénéficié d'un protocole PBM adapté à l'urgence, ce dernier ayant été mis en place durant les années 2018 et 2019.

Les patients opérés en 2018 et 2019 n'ont volontairement pas été inclus, en raison de l'application progressive du protocole PBM durant cette période de transition.

3. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion :

- Patient(e) âgé(e) de plus de 70 ans
- Affilié à un régime de sécurité sociale
- Admis au Centre Hospitalier de Douai pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur
- Bénéficiant d'un traitement chirurgical non programmé par pose de prothèse totale de hanche

Critères de non inclusion :

- Âge inférieur à 70 ans
- Fracture fémorale ne relevant pas d'une indication chirurgicale (traitement dit orthopédique)
- Indication chirurgicale autre qu'une prothèse totale de hanche, par exemple ostéosynthèse par clou gamma ou autre technique
- Reprise chirurgicale secondaire après première intervention
- Patient sous curatelle, tutelle ou privé de liberté (détenu)
- Absence de régime de sécurité sociale

Critères d'exclusion secondaire :

- Refus de participation du patient via signature d'un formulaire d'opposition, malgré une information claire loyale et appropriée

4. Objectif principal et critère de jugement principal

Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est de montrer une différence significative quant à l'efficacité d'un protocole PBM sur l'épargne sanguine péri-opératoire des patients opérés d'une PTH non programmée, en comparaison avec des patients ne bénéficiant pas d'un tel protocole, pour des taux similaires d'hémoglobine de sortie d'orthogériatrie.

L'étude "PBM URG" compare donc le taux de transfusion péri-opératoire entre le groupe "sans protocole PBM" (années 2016-2017) et le groupe "avec protocole PBM" (années 2020-2021), pour l'obtention d'une hémoglobine de sortie comparable entre les deux groupes.

Critère de jugement principal :

Il est apparenté à un critère composite, associant :

- Le taux de transfusion globale en % entre les groupes “sans protocole PBM” et “avec protocole PBM”

avec

- Une hémoglobine de sortie du patient similaire entre les deux groupes, allant de 7 g/dL jusqu'à 11 g/dL

5. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Objectifs secondaires :

A. Analyser l'impact de l'application d'un protocole PBM ainsi que de l'anémie et de la transfusion sanguine sur les données post-opératoires notamment les taux de complications ainsi que les taux d'hémoglobine post-opératoires.

Critères de jugement secondaires * :

- Le taux de complications globales, en %
- Le taux de complications chirurgicales, en %
- Le taux de complications hémodynamiques, en %
- Le taux de complications respiratoires, en %
- Le taux de complications rénales, en %
- Le taux de complications infectieuses, en %
- Le taux de complications thrombo-emboliques et ischémiques, en %
- Le taux de complications algiques, en %
- La durée moyenne de séjour en orthogériatrie, en jours
- Le taux de réadmission du patient après sa sortie de l'hôpital, en %
- Le taux de mortalité à J30, en %
- Le coût transfusionnel total lié au volume sanguin transfusé, en euros
- Les taux d'hémoglobine à J1 et J3 post-opératoire, en g/dL
- Le taux d'hémoglobine le jour de la sortie du service d'orthogériatrie, en g/dL
- Le nadir du taux d'hémoglobine sur le séjour, en g/dL

** Les définitions précises de ces différentes complications sont détaillées en Annexe 3.*

L'ensemble de ces critères de jugement est analysé selon trois spectres différents.

1. Selon l'application ou non d'un protocole PBM

Objectif : évaluer l'impact de l'application des différents éléments du protocole PBM sur la diminution des complications et la stabilité des taux d'hémoglobine post-opératoires.

Le score PBM (barème local sur 20 points, cf. Annexe 4) permet de pondérer la qualité de respect du protocole. L'hypothèse testée est le renforcement de résultats positifs pour le patient, en parallèle d'une meilleure note au score PBM.

Il a été défini 3 sous-groupes de patients :

- Sans protocole PBM (années 2016 - 2017)
- Avec protocole PBM faible (années 2020 - 2021 et score PBM < 10 points)
- Avec protocole PBM correct (années 2020 - 2021 et score PBM ≥ 10 points)

2. Selon le statut anémique pré-opératoire du patient

Objectif : évaluer l'impact de l'anémie pré-opératoire sur l'incidence des complications et des taux d'hémoglobine post-opératoires, sans tenir compte de la réalisation ou non d'un protocole PBM. L'hypothèse testée est la majoration des taux de complications et la diminution des taux d'hémoglobine post-opératoires en parallèle de la profondeur de l'anémie pré-opératoire.

Il a été défini 4 sous-groupes de patients selon leur taux d'hémoglobine à l'admission :

- Pas d'anémie si hémoglobine strictement supérieure à 13 g/dL
- Anémie modérée si hémoglobine entre 10 et 13 g/dL
- Anémie sévère si hémoglobine entre 7 et 10 g/dL
- Anémie profonde si hémoglobine strictement inférieure à 7 g/dL

3. Selon la réalisation d'une transfusion et le volume sanguin transfusé le cas échéant

Objectif : évaluer l'impact de la transfusion sanguine et du volume transfusionnel sur le taux de complications post-opératoires, la durée de séjour en orthogériatrie, la réadmission du patient à l'hôpital, la mortalité à 30 jours et le coût de l'hospitalisation, indépendamment de la réalisation ou non d'un protocole PBM. L'hypothèse testée est l'aggravation de ces données post-opératoires en parallèle de l'importance de la transfusion réalisée.

Il a été défini 4 sous-groupes de patients selon leur statut transfusionnel et le volume sanguin transfusé :

- Aucune transfusion sanguine sur le séjour
- Transfusion minimale : un seul CGR sur le séjour
- Transfusion modérée : de 2 à 5 CGR sur le séjour
- Transfusion massive : plus de 5 CGR sur le séjour

B. Analyser l'évolution des pratiques anesthésiques entre 2016 et 2021 au CH de Douai en comparant différents axes de prise en charge entre les deux groupes (sans ou avec protocole PBM).

• En phase pré-opératoire :

- Taux de patients anémiés, en %, et leur degré à la prise en charge initiale
- Taux de réalisation de fer intraveineux, en %
- Taux de transfusion pré-opératoire, en %

• En phase per-opératoire :

- Taux de saignement significatif, en %
- Taux de remplissage vasculaire adéquat, en %
- Taux de réalisation d'acide tranexamique, en %
- Taux d'incidents chirurgicaux, en %
- Taux de prise en charge analgésique anesthésique ou chirurgicale, en %
- Taux de transfusion per-opératoire, en %

• En phase post-opératoire :

- Taux de réalisation d'acide tranexamique, en %
- Taux de réalisation de fer intraveineux, en %
- Taux de réalisation de fer per os, en %
- Taux de transfusion post-opératoire, en %
- Taux total de complications post-opératoires (toutes origines), en %
- Taux de complications chirurgicales post-opératoires, en %
- Taux de complications hémodynamiques, en %
- Taux de complications respiratoires, en %
- Taux de complications rénales, en %
- Taux de complications infectieuses, en %
- Taux de complications thrombo-emboliques ou ischémiques, en %

- Taux de complications algiques, en %
- Variabilité du taux d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie du patient, en valeur absolue
- Taux de mortalité à 30 jours de l'intervention chirurgicale, en %
- Toutes phases confondues :
 - Taux total de complications post-transfusionnelles, en %
 - Taux global de prescription de fer intraveineux et d'acide tranexamique, en %
 - Taux de transfusion sanguine réalisée hors recommandations HAS (seuil transfusionnel personnalisé non respecté), en %
 - Coût du volume sanguin transfusé le cas échéant, en euros
 - Volume sanguin total transfusé entre les deux groupes, en valeur absolue

6. Protocole et recueil des données

L'étude compare rétrospectivement deux groupes :

- Groupe 0 : patients des années 2016 et 2017 (absence de protocole PBM)
- Groupe 1 : patients des années 2020 et 2021 (application d'un protocole PBM)

Le choix de ces années d'intérêt se justifie par un changement des pratiques anesthésiques entre 2018 et 2020 avec le déploiement du *Patient Blood Management* au bloc opératoire. Le protocole local utilisé au CH de Douai est détaillé en Annexe 2.

La liste des patients éligibles a été obtenue grâce à la revue du codage "NEKA020" correspondant à l'acte "Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale".

Un code anonyme a été attribué à chaque patient selon le modèle :

XXX (numérotation) - XX (initiales du patient) - XXXX (année de prise en charge).

Les données d'intérêt ont été recueillies à l'aide :

- du logiciel Cristal-Net ® (courriers d'orthogériatrie, comptes-rendus opératoires, données biologiques, historique des prescriptions médicales)
- du logiciel Opesim ® (données anesthésiques per-opératoires)
- des dossiers papiers pour certaines données non informatisées

L'exactitude des données transfusionnelles recueillies a systématiquement été vérifiée par le responsable du dépôt de sang du centre hospitalier de Douai.

Ces données anonymisées ont ensuite été stockées dans un fichier EXCEL ® sécurisé selon la réglementation CNIL.

7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule de biostatistique du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Le taux de patients ayant reçu au moins une transfusion péri-opératoire a été comparé entre avant et après mise en place du protocole PBM par un modèle de régression logistique. L'effet de la mise en place du protocole PBM sur le taux de patients transfusés a été étudié en utilisant la méthode de pondération par l'overlap du score de propension. Le score de propension a été estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariées, avec la présence du protocole PBM comme variable dépendante et les facteurs de confusion pré-spécifiés comme co-variables : le score ASA, l'hémoglobine à J0, les pertes sanguines supérieures à 500 mL en per-opératoire, le seuil transfusionnel personnalisé du patient en fonction des recommandations HAS. Les tailles d'effet ont été estimées par les Odds ratios (rapport de cote) et leurs intervalles de confiance à 95%.

Le test du Chi-deux ou le test exact de Fisher (en cas d'effectifs théoriques <5) ont été utilisés pour comparer des variables qualitatives entre deux ou plus de deux groupes. Tandis que les variables quantitatives ont été comparées entre deux groupes par le test de Student ou le test de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne, par une analyse de la variance ou un test de Kruskal-Wallis pour les comparaisons entre plus de 2 groupes.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

8. Aspects éthiques et légaux

Tous les patients ont reçu une lettre d'information par voie postale, leur expliquant l'objectif de la recherche et les données analysées. Un formulaire d'opposition était joint au courrier en cas de refus de participer. Les patients bénéficiaient d'un délai de trois semaines pour s'opposer après réception de la lettre d'information (cf. Annexe 5). Les patients concernés ont été soustraits avant analyse.

Le fichier informatique utilisé pour la recherche objet de cette thèse est mis en œuvre conformément à la réglementation française (Loi Informatique et Libertés modifiée) européenne (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD).

L'étude "PBM URG" entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-004 modifiée). Le centre hospitalier de Douai (CHD), responsable du traitement des données, a fait une déclaration de conformité de sa procédure de gestion des données auprès de la CNIL. Cet engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » a pour référence 22222569 v 0.

Le traitement de données mis en œuvre dans le cadre de cette recherche fera l'objet d'une inscription au registre des traitements de données du CHD conformément aux dispositions du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

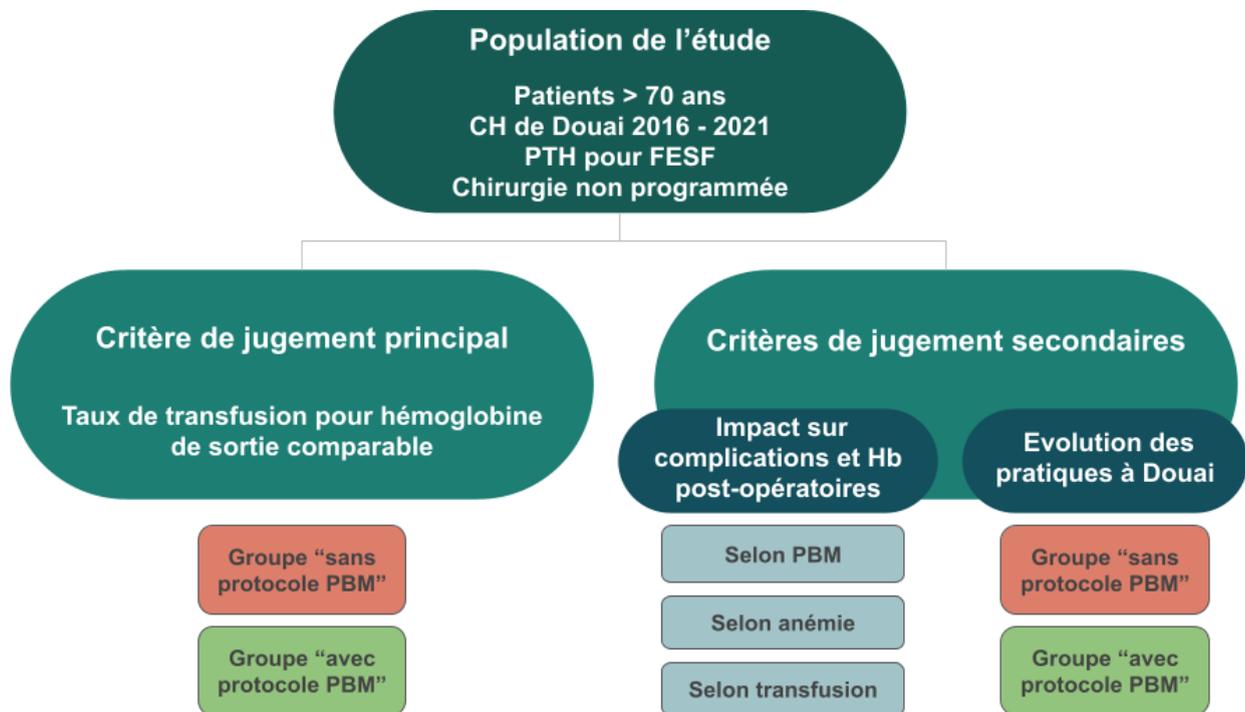


Figure 8 : Schéma de synthèse - Matériels & Méthodes

III. RÉSULTATS

1. Population

220 patients ont été initialement inclus de manière rétrospective entre janvier 2016 et décembre 2021 au Centre Hospitalier de Douai.

Concernant le détail des effectifs par groupe, l'inclusion dans l'étude dénombre :

- 38 patients en 2016
- 43 patients en 2017

Soit 81 patients dans le groupe "sans protocole PBM" (années 2016-2017).

- 73 patients en 2020
- 66 patients en 2021

Soit 139 patients dans le groupe "avec protocole PBM" (années 2020-2021).

Secondairement, après recherche de la non-opposition via l'envoi d'une lettre d'information, 5 patients ont été soustraits avant analyse suite à leur refus de participer à l'étude. Ainsi, l'analyse statistique implique un effectif final de 215 patients, avec 78 patients dans le groupe "sans protocole PBM" et 137 patients dans le groupe "avec protocole PBM".

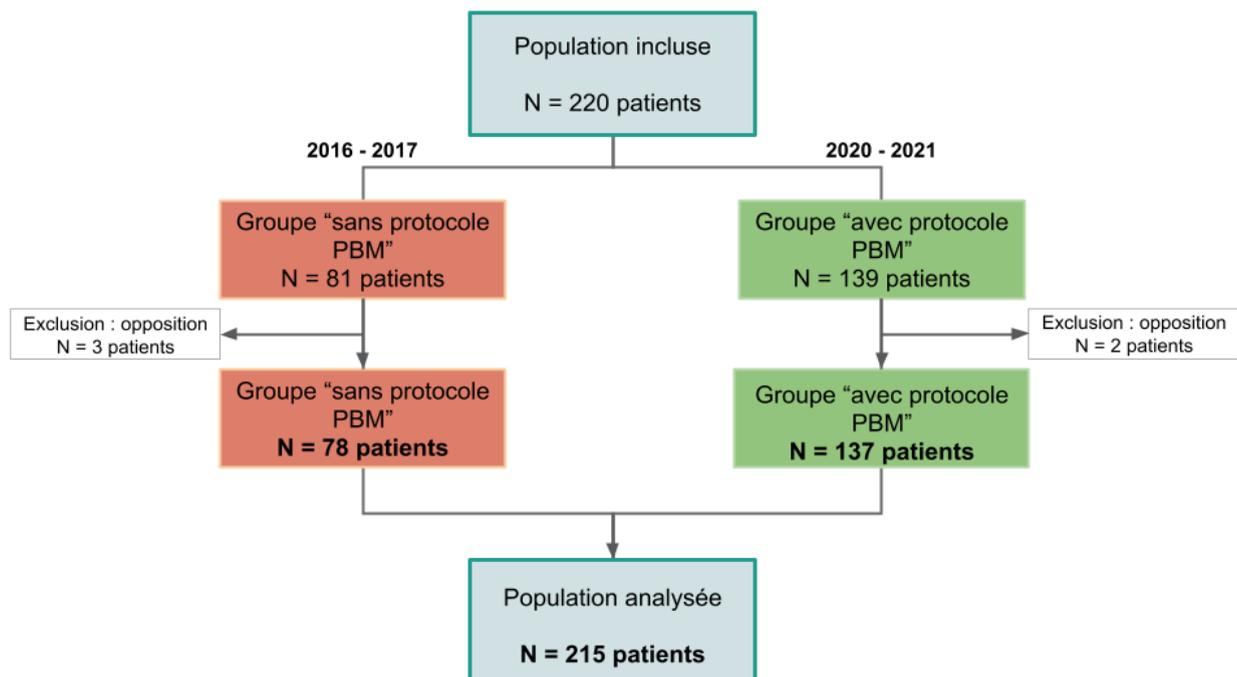


Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude

Les variables démographiques d'intérêt sont résumées dans le tableau suivant.

		Groupe "sans protocole PBM"	Groupe "avec protocole PBM"	p value
		N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)	
Âge moyen (ans)		83.7	82.2	0.15
Sexe	Homme	21 (26.9%)	42 (30.7%)	0.56
	Femme	57 (73.1%)	95 (69.3%)	
Poids moyen (kg)		63.4	64.6	0.54
IMC moyen (kg/m ²)		23.1	23.5	0.58
Score ASA	1	3.0 [2.0 ; 4.0]	3.0 [2.0 ; 3.0]	0.003
	2			
	3			
	4			
Dépendance		37 (47.4%)	55 (40.1%)	0.30
HTA		67 (85.9%)	104 (75.9%)	0.081
Diabète		19 (24.4%)	26 (19.0%)	0.35
Insuffisance respiratoire chronique		6 (7.7%)	15 (10.9%)	0.44
BPCO		5 (6.4%)	10 (7.3%)	0.81
Cardiopathie ischémique		11 (14.1%)	23 (16.8%)	0.60
Insuffisance cardiaque chronique		8 (10.3%)	19 (13.9%)	0.44
AOMI sévère		6 (7.7%)	8 (5.8%)	0.60
Insuffisance rénale chronique		11 (14.1%)	17 (12.4%)	0.72
Anémie chronique		7 (9.0%)	21 (15.3%)	0.18
Anticoagulants	Héparines	2 (2.6%)	2 (1.5%)	
	AOD	3 (3.8%)	24 (17.5%)	
	AVK	7 (9.0%)	16 (11.7%)	
	Aucun	66 (84.6%)	95 (69.3%)	
Anti-agrégants	Unique	32 (41.0%)	34 (24.8%)	
	Double	1 (1.3%)	3 (2.2%)	
	Aucun	45 (57.7%)	100 (73.0%)	
Score de Garden		4.0 [4.0 ; 4.0]	4.0 [4.0 ; 4.0]	0.64

* Analyse univariée

* Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne ou la médiane avec premier et troisième quartiles tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de l'effectif du groupe

Tableau 4 : Caractéristiques intrinsèques de la population de l'étude

- **En pré-opératoire**

Le bilan étiologique d'anémie pré-opératoire n'était quasiment jamais réalisé puisque 98.1% des patients n'en bénéficiaient pas.

Le bilan de coagulation pré-opératoire était en revanche systématiquement prélevé et était normal dans 80% des cas. Dans le cas contraire, 14% des patients présentaient un trouble de l'hémostase, soit par augmentation du TCA soit par diminution du TP, et 6% des patients présentaient une thrombopénie isolée. Pour ces 20% de patients présentant une anomalie du bilan de coagulation, 86% des bilans étaient contrôlés de nouveau avant l'intervention. Environ un quart (25.1%) des patients de l'étude étaient sous traitement anticoagulant au long cours. Ces thérapeutiques étaient systématiquement interrompues en pré-opératoire. Pour les 12.6% de patients sous AOD au long cours, le délai d'arrêt recommandé avant intervention était respecté dans 100% des cas. Pour les 10.7% de patients sous AVK au long cours, 91.7% d'entre eux recevaient 10 mg de Vitamine K en complément de l'arrêt du traitement.

Seulement 6% des patients recevaient une supplémentation martiale intraveineuse en pré-opératoire. En effet, le fer n'était pas prescrit chez 97.4% des patients du groupe "sans protocole PBM" et 92% des patients du groupe "avec protocole PBM", ($p = 0.14$). A propos de l'optimisation cardio-respiratoire avant intervention, celle-ci était réalisée chez les 4.7% de patients ayant présenté une décompensation cardio-respiratoire pré-opératoire.

Concernant la détermination d'un seuil transfusionnel personnalisé par patient, point majeur du PBM en pré-opératoire, presque deux tiers des patients (64.7%) appartenaient au premier seuil HAS de 7 g/dL. Les patients du groupe "sans protocole PBM" étaient davantage concernés par ce seuil de 7 g/dL (78.2% d'entre eux) par rapport aux patients du groupe "avec protocole PBM" (56.9%), ($p = 0.001$).

La majorité des patients (96.2% dans le groupe "sans protocole PBM" et 97.8% dans le groupe "avec protocole PBM") n'étaient pas transfusés en pré-opératoire. Aucune complication transfusionnelle n'était relevée pour cette période.

		Groupe “sans protocole PBM”	Groupe “avec protocole PBM”	p value
		N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)	
Pré-opératoire				
Hémoglobine d'entrée (g/dL)		12.6	12.6	
Fer IV pré-opératoire		2 (2.6%)	11 (8.0%)	0.14
Seuil transfusionnel (g/dL)	7	61 (78.2%)	78 (56.9%)	0.001
	8-9	17 (21.8%)	45 (32.8%)	
	10	0 (0.0%)	14 (10.2%)	
Transfusion pré-opératoire		3 (3.8%)	3 (2.2%)	
Nombre de CGR pré-opératoire		2.0 [2.0 ; 4.0]	1.0 [1.0 ; 2.0]	
Délai fracture - intervention (h)		48.0 [24.0 ; 72.0]	48.0 [24.0 ; 72.0]	0.057

* Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne ou la médiane avec premier et troisième quartiles tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de l'effectif du groupe

* Le taux d'hémoglobine d'entrée correspond à la première valeur disponible à l'admission du patient

Tableau 5 : Comparatif des données PBM en phase pré-opératoire

- **En per-opératoire**

Le taux d'injection systématique d'acide tranexamique IV en per-opératoire s'est drastiquement amélioré entre les années 2016-2017 et 2020-2021, avec un taux de réalisation de seulement 28.0% dans le groupe “sans protocole PBM” et qui atteint 81.3% dans le groupe “avec protocole PBM”, ($p < .001$). La posologie médiane d'acide tranexamique était de 1000 mg [0.0 ; 1000.0].

49.8% des patients bénéficiaient d'un complément analgésique par ALR ou infiltration chirurgicale. Cette prise en charge s'est également améliorée en 5 ans, avec 25.3% d'analgésie dans le groupe “sans protocole PBM” contre 66.7% dans le groupe “avec protocole PBM”, ($p < .001$).

Peu de patients étaient transfusés durant l'intervention chirurgicale, 3.8% dans le groupe “sans protocole PBM” et 5.8% dans le groupe “avec protocole PBM” sans différence significative, ($p = 0.75$). Aucune complication transfusionnelle n'était relevée.

		Groupe “sans protocole PBM”	Groupe “avec protocole PBM”	p value
		N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)	
Per-opérateur				
Technique d’anesthésie	AG	61 (78.2%)	78 (56.9%)	0.001
	Rachi	17 (21.8%)	45 (32.8%)	
Voie d’abord	Post	69 (88.5%)	108 (78.8%)	0.075
	Ant	9 (11.5%)	29 (21.2%)	
Pertes sanguines > 500 mL		8 (11.1%)	23 (17.8%)	0.21
Remplissage > 3 ml/kg/h		25 (34.7%)	46 (35.7%)	0.89
Acide tranexamique IV		21 (28.0%)	104 (81.3%)	<.001
Incident chirurgical		2 (2.6%)	3 (2.2%)	
ALR ou infiltration analgésique		19 (25.3%)	88 (66.7%)	<.001
Durée d’intervention (min)		125.4	140.8	<.001
Durée de chirurgie (min)		77.8	86.3	0.014
Transfusion per-opérateur		3 (3.8%)	8 (5.8%)	0.75
Nombre de CGR per-opérateur		1.0 [1.0 ; 2.0]	1.0 [1.0 ; 1.5]	

* Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne ou la médiane avec premier et troisième quartiles tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de l’effectif du groupe

* L’incident chirurgical est défini comme toute complication per-opérateur liée à la chirurgie, notifiée indésirable et significative dans le compte-rendu opératoire

Tableau 6 : Comparatif des données PBM en phase per-opérateur

- **En post-opérateur**

Le nadir d’hémoglobine survenait en médiane au 3ème jour post-opérateur [2.0 ; 5.0]. Celui-ci est significativement plus élevé (9.8 g/dL) dans le groupe “avec protocole PBM” en comparaison avec le groupe “sans protocole PBM” (9.4 g/dL), (p = 0.039).

Le bilan d’anémie post-opérateur n’était pas réalisé dans 67.9% des cas. Lorsqu’il était disponible, il était normal dans 22.3% des cas et permettait de démasquer une carence vitaminique en B9 ou B12 dans 9.8% des cas. Il n’était pas identifié de carence martiale.

Seulement 13% des patients bénéficiaient d'une supplémentation vitaminique post-opératoire.

Concernant la supplémentation martiale post-opératoire, la voie intraveineuse est majoritaire dans le groupe "avec protocole PBM" : 54% versus 19.2% dans le groupe "sans protocole PBM", ($p < .001$). Celle-ci débutait en médiane au 1er jour post-opératoire [1.0 ; 1.0].

L'éventuel traitement anticoagulant curatif du patient n'était majoritairement pas repris (83.3%) lors du séjour en orthogériatrie. Le cas échéant, cette anticoagulation était reprise en médiane au 3ème jour post-opératoire [2.0 ; 3.5].

Le taux de transfusion était significativement moins élevé dans le groupe "avec protocole PBM" (16.8%), par rapport au groupe "sans protocole PBM" (34.6%), ($p = 0.003$). La transfusion avait lieu en médiane au 2ème jour post-opératoire [1.0 ; 4.0]. Aucune complication transfusionnelle n'était relevée pour cette période.

L'attitude transfusionnelle restrictive consistant à ne prescrire qu'un seul CGR à la fois était appliquée dans seulement 35.3% des cas de transfusion.

99.5% des patients ne recevaient pas d'autres PSL en post-opératoire.

Enfin, le nombre de CGR total médian était de 2.0 [2.0 ; 3.0] dans le groupe "sans protocole PBM" contre 1.5 [1.0 ; 2.0] dans le groupe "avec protocole PBM".

Le taux de transfusion hors recommandation HAS, sur l'ensemble des trois phases, était moins important dans le groupe "avec protocole PBM" que dans le groupe "sans protocole PBM" (53.1% contre 69.0% respectivement, sans différence significative), ($p = 0.21$).

Le coût global médian de la transfusion par patient était de 432 euros [216.0 ; 432.0] sur l'ensemble de la population.

Le score PBM médian (barème sur 20 points) était de 10.0 [9.0 ; 12.0].

	Groupe “sans protocole PBM”	Groupe “avec protocole PBM”	p value
	N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)	
Post-opératoire			
Hémoglobine à J1 (g/dL)	10.5	10.8	0.13
Hémoglobine à J3 (g/dL)	10.0	10.2	0.52
Hémoglobine de sortie (g/dL)	10.3	10.4	0.60
Nadir d’hémoglobine (g/dL)	9.4	9.8	0.039
Acide tranexamique IV	2 (2.6%)	2 (1.5%)	
Fer IV post-opératoire	15 (19.2%)	74 (54.0%)	<.001
Fer PO post-opératoire	14 (17.9%)	2 (1.5%)	<.001
Transfusion post-opératoire	27 (34.6%)	23 (16.8%)	0.003
Nombre de CGR post-opératoire	2.0 [2.0 ; 3.0]	2.0 [1.0 ; 2.0]	
Nombre de CGR au total	2.0 [2.0 ; 3.0]	1.5 [1.0 ; 2.0]	
Transfusion hors cadre HAS	20 (69.0%)	17 (53.1%)	0.21

* Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne ou la médiane avec premier et troisième quartiles tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de l'effectif du groupe

Tableau 7 : Comparatif des données PBM en phase post-opératoire

Pour terminer l'analyse univariée, il a été décrit le devenir des patients en post-opératoire.

	Groupe “sans protocole PBM”	Groupe “avec protocole PBM”	p value
	N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)	
DMS orthogériatrie (jours)	9.0 [8.0 ; 11.0]	9.0 [7.0 ; 13.0]	0.78
Destination de sortie du patient	Domicile ou EHPAD	35 (44.9%)	40 (29.2%)
	SSR	42 (53.8%)	91 (66.4%)
	Soins critiques	1 (1.3%)	2 (1.5%)
	NA, décès	0 (0.0%)	4 (2.9%)
Décès à J30	4 (5.1%)	7 (5.1%)	1.00

Tableau 8 : Devenir du patient en post-opératoire

Les 10 patients qui présentaient une complication chirurgicale post-opératoire ont tous bénéficié d'une reprise chirurgicale. Cette seconde chirurgie avait lieu en médiane entre le 8ème et le 9ème jour post-opératoire [3.0 ; 14.0]. 16 patients (soit 7.4% de la population) étaient ré-admis à l'hôpital dans les 30 jours post-opératoire. Parmi eux, 50% l'étaient pour un motif chirurgical.

Pour finir, la variabilité du taux d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie du patient a été calculée. Ce différentiel était en moyenne de - 2.3 points d'hémoglobine dans le groupe "sans protocole PBM" et de - 2.2 points d'hémoglobine dans le groupe "avec protocole PBM", sans différence significative, (p = 0.67).

2. Critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude est de montrer une différence significative quant à l'efficacité d'un protocole PBM sur l'épargne sanguine péri-opératoire des patients opérés d'une PTH non programmée, en comparaison avec des patients ne bénéficiant pas d'un tel protocole, pour des taux similaires d'hémoglobine de sortie d'orthogériatrie.

L'analyse du critère de jugement principal est présentée dans le tableau suivant.

	Groupe "sans protocole PBM"	Groupe "avec protocole PBM"	p value	OR non ajusté	p value ajustée	OR ajusté
	N = 78 (36.3%)	N = 137 (63.7%)		(IC 95%)		(IC 95%)
Taux de transfusion	37.2% (29)	23.4% (32)	0.032	0.52 (0.28 ; 0.95)	0.083	0.44 (0.17 ; 1.12)
Hb sortie ≥ 9 g/dL	76 (97.4%)	123 (89.8%)	0.057	0.23 (0.05 ; 1.05)	0.20	0.26 (0.03 ; 2.00)
Hb sortie ≥ 10 g/dL	48 (61.5%)	78 (56.9%)	0.51	0.83 (0.46 ; 1.46)	0.71	0.85 (0.36 ; 2.00)
Hb sortie ≥ 11 g/dL	24 (30.8%)	42 (30.7%)	0.99	1.00 (0.54 ; 1.82)	0.95	0.97 (0.38 ; 2.45)

Tableau 9 : Critère de jugement principal

Ainsi, lors de l'analyse des données brutes, il existe une différence significative entre le taux de transfusion globale du groupe "sans protocole PBM" et celui du groupe "avec protocole PBM". Ce taux diminue, respectivement de 37.2% à 23.4%, ($p = 0.032$).

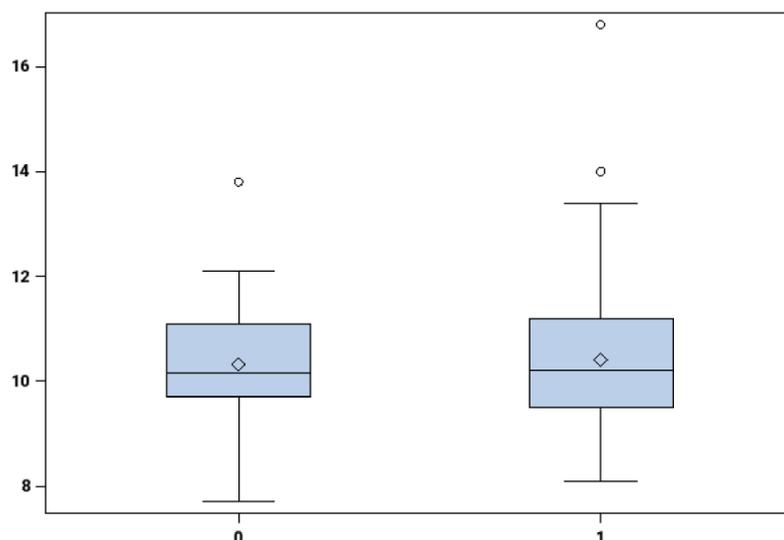
Néanmoins, cette analyse a été secondairement ajustée grâce à un score de propension, qui associe plusieurs critères de confusion permettant d'affiner le résultat sur certains biais cliniquement pertinents. Ces 5 critères de confusion sont :

- le taux d'hémoglobine d'entrée
- le score ASA supérieur ou égal à 3
- le seuil transfusionnel personnalisé HAS
- les pertes sanguines supérieures à 500 mL en per-opératoire
- le ratio de volume sanguin par patient transfusé, en fonction du nombre de CGR administrés

Suite à cet ajustement, la différence n'est plus significative entre les deux taux de transfusion, ($p = 0.083$).

En revanche, les hémoglobines de sortie des patients sont toujours similaires entre les deux groupes, peu importe le seuil retenu. A noter que ces seuils d'hémoglobine de sortie ont été étudiés de 7 à 11 g/dL, mais seuls les seuils de 9 à 11 g/dL sont présentés dans le tableau ci-dessus, les autres n'étant pas retrouvés (effectifs nuls ou trop faibles).

L'absence de différence significative entre les différents taux d'hémoglobine de sortie est représentée par le box plot suivant.



* Représentation de type box plot selon la médiane et les quartiles, $p = 0.05$

* En abscisse : groupe 0 = groupe "sans protocole PBM", groupe 1 = groupe "avec protocole PBM"

* En ordonnée : différents taux d'hémoglobine de sortie, en g/dL

Figure 10 : Distribution des hémoglobines de sortie en fonction du groupe étudié

En effet, les taux d'hémoglobine de sortie sont en moyenne de 10.3 g/dL et 10.4 g/dL dans les groupes "sans protocole PBM" et "avec protocole PBM" respectivement, sans différence significative, ($p = 0.60$).

Concernant le critère de jugement principal, 61.5% des patients du groupe "sans protocole PBM" et 56.9% des patients du groupe "avec protocole PBM" sortent du service avec une hémoglobine au moins égale à 10 g/dL, sans différence significative que l'analyse soit brute ($p = 0.51$) ou ajustée sur les facteurs de confusion ($p = 0.71$).

3. Critères de jugement secondaires

A. Analyser l'impact de l'application d'un protocole PBM ainsi que de l'anémie et de la transfusion sanguine sur les données post-opératoires notamment les taux de complications ainsi que les taux d'hémoglobine post-opératoires.

1. Analyse secondaire n° 1 : selon l'application ou non d'un protocole PBM

Objectif : évaluer l'impact de l'application des différents éléments du protocole PBM sur la diminution des complications et la stabilité des taux d'hémoglobine post-opératoires. Le score PBM (barème local sur 20 points, cf. Annexe) permet de pondérer la qualité de respect du protocole. L'hypothèse testée est le renforcement de résultats positifs pour le patient, en parallèle d'une meilleure note au score PBM.

Il a été défini 3 sous-groupes de patients :

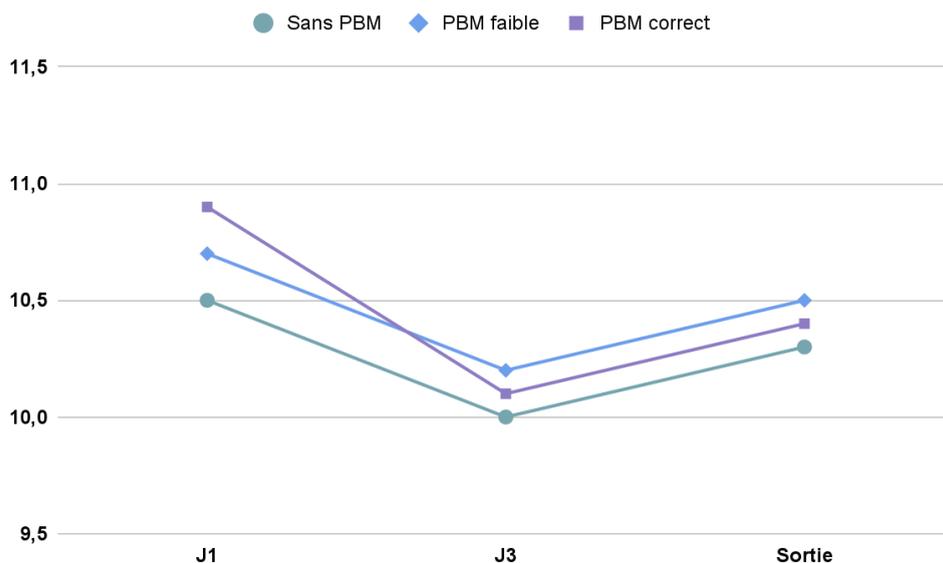
- Sans protocole PBM (années 2016 - 2017)
- Avec protocole PBM faible (années 2020 - 2021 et score PBM < 10 points)
- Avec protocole PBM correct (années 2020 - 2021 et score PBM \geq 10 points)

	Sans PBM	PBM faible	PBM correct	p value
	N = 78	N = 45	N = 92	
Complication globale	36 (46.2%)	15 (33.3%)	45 (48.9%)	0.21
Complication chirurgicale	2 (2.6%)	0 (0.0%)	8 (8.7%)	0.045
Complication hémodynamique	5 (6.4%)	5 (11.1%)	5 (5.4%)	0.46
Complication respiratoire	3 (3.8%)	2 (4.4%)	7 (7.6%)	0.60
Complication rénale	12 (15.4%)	7 (15.6%)	20 (21.7%)	0.50
Complication infectieuse	15 (19.2%)	7 (15.6%)	31 (33.7%)	0.026
Complication thrombo embolique-ischémique	1 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	NA
Complication algique	13 (16.7%)	4 (8.9%)	15 (16.3%)	0.45
DMS orthogériatrie (jours)	9.0 [8.0 ; 11.0]	8.0 [6.0 ; 12.0]	10.0 [7.5 ; 13.0]	0.094
Réadmission patient	9 (11.5%)	2 (4.4%)	5 (5.4%)	0.22
Décès à J30	4 (5.1%)	4 (8.9%)	3 (3.3%)	0.34
Coût transfusionnel total (€)	432.0 [432.0 ; 648.0]	432.0 [432.0 ; 432.0]	216.0 [216.0 ; 432.0]	0.002

Tableau 10 : Analyse secondaire n° 1

L'évolution post-opératoire des taux d'hémoglobine est représentée sur le graphique suivant, pour chaque sous-groupe analysé (Figure 11).

Concernant les nadirs d'hémoglobine lors du séjour en orthogériatrie, en fonction du groupe "sans PBM", "PBM faible" et "PBM correct", les taux sont respectivement de 9.4 g/dL, 9.8 g/dL et 9.8 g/dL, sans différence significative, (p = 0.12).



* En abscisse : jour post-opératoire, en jours / * En ordonnée : taux d'hémoglobine, en g/dL

⇒ Valeurs à J1, respectivement : 10.5, 10.7, 10.9, ($p = 0.23$)

⇒ Valeurs à J3, respectivement : 10.0, 10.2, 10.1 ($p = 0.76$)

⇒ Valeurs à la sortie, respectivement : 10.3, 10.5, 10.4 ($p = 0.74$)

Figure 11 : Evolution post-opératoire des taux d'hémoglobine, selon l'application ou non d'un protocole PBM

2. Analyse secondaire n° 2 : selon le statut anémique pré-opératoire du patient

Objectif : évaluer l'impact de l'anémie pré-opératoire sur l'incidence des complications et des taux d'hémoglobine post-opératoires, **sans tenir compte de la réalisation ou non d'un protocole PBM**. L'hypothèse testée est la majoration des taux de complications et la diminution des taux d'hémoglobine post-opératoires en parallèle de la profondeur de l'anémie pré-opératoire.

Il a été défini 4 sous-groupes de patients selon leur taux d'hémoglobine à l'admission :

- Pas d'anémie si hémoglobine strictement supérieure à 13 g/dL
- Anémie modérée si hémoglobine entre 10 et 13 g/dL
- Anémie sévère si hémoglobine entre 7 et 10 g/dL
- Anémie profonde si hémoglobine strictement inférieure à 7 g/dL

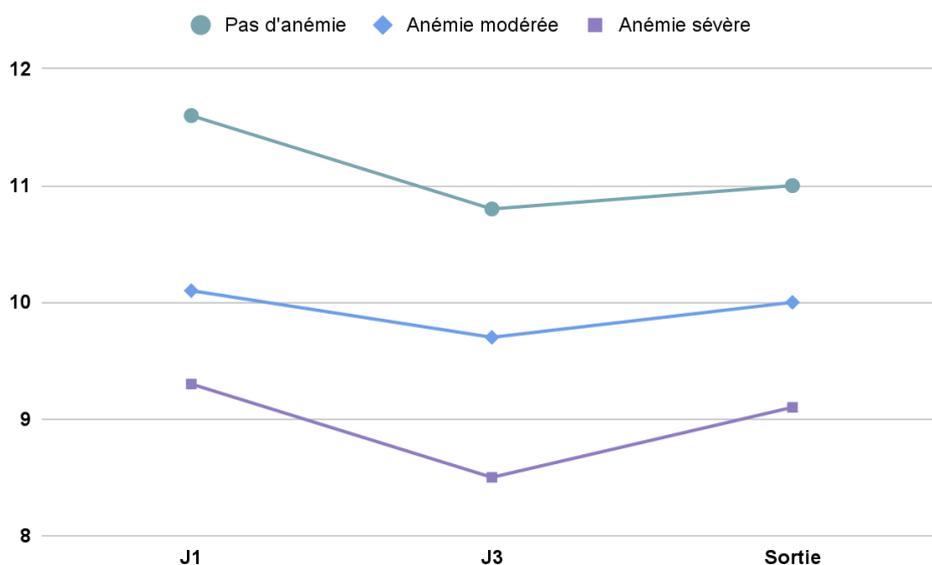
	Pas d'anémie	Anémie modérée	Anémie sévère	p value
	N = 93	N = 111	N = 11	
Complication globale	34 (36.6%)	55 (49.5%)	7 (63.6%)	0.024
Complication chirurgicale	2 (2.2%)	8 (7.2%)	0 (0.0%)	0.31
Complication hémodynamique	6 (6.5%)	7 (6.3%)	2 (18.2%)	0.33
Complication respiratoire	5 (5.4%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	0.83
Complication rénale	12 (12.9%)	26 (23.4%)	1 (9.1%)	0.24
Complication infectieuse	22 (23.7%)	27 (24.3%)	4 (36.4%)	0.55
Complication thrombo embolique-ischémique	2 (2.2%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	NA
Complication algique	9 (9.7%)	20 (18.0%)	3 (27.3%)	0.041
DMS orthogériatrie (jours)	9.0 [8.0 ; 11.0]	9.0 [7.0 ; 13.0]	11.0 [10.0 ; 14.0]	0.15
Réadmission patient	5 (5.4%)	9 (8.1%)	2 (18.2%)	0.17
Décès à J30	2 (2.2%)	9 (8.1%)	0 (0.0%)	0.24
Coût transfusionnel total (€)	432.0 [432.0 ; 432.0]	432.0 [216.0 ; 432.0]	216.0 [216.0 ; 648.0]	0.42

* Le sous-groupe anémie profonde n'est pas représenté en raison d'effectifs trop faibles pour l'analyse

Tableau 11 : Analyse secondaire n° 2

L'évolution post-opératoire des taux d'hémoglobine est représentée sur le graphique suivant, pour chaque sous-groupe analysé (Figure 12).

Concernant les nadirs d'hémoglobine lors du séjour en orthogériatrie, en fonction du groupe "pas d'anémie", "anémie modérée" et "anémie sévère", les taux sont significativement différents, avec 10.5 g/dL, 9.1 g/dL et 8.0 g/dL, respectivement, (p <0.001).



* En abscisse : jour post-opératoire, en jours / * En ordonnée : taux d'hémoglobine, en g/dL

⇒ Valeurs à J1, respectivement : 11.6, 10.1, 9.3, ($p < .001$)

⇒ Valeurs à J3, respectivement : 10.8, 9.7, 8.5, ($p < .001$)

⇒ Valeurs à la sortie, respectivement : 11.0, 10.0, 9.1, ($p < .001$)

Figure 12 : Evolution post-opératoire des taux d'hémoglobine, selon la profondeur de l'anémie en pré-opératoire

3. Analyse secondaire n° 3 : selon la réalisation d'une transfusion et le volume sanguin transfusé le cas échéant

Objectif : évaluer l'impact de la transfusion sanguine et du volume transfusionnel sur le taux de complications post-opératoires, la durée de séjour en orthogériatrie, la réadmission du patient à l'hôpital, la mortalité à 30 jours et le coût de l'hospitalisation, indépendamment de la réalisation ou non d'un protocole PBM. L'hypothèse testée est l'aggravation de ces données post-opératoires en parallèle de l'importance de la transfusion réalisée.

Il a été défini 4 sous-groupes de patients selon leur statut transfusionnel et le volume sanguin transfusé :

- Aucune transfusion sanguine sur le séjour
- Transfusion minimale si prescription d'un seul CGR sur le séjour
- Transfusion modérée si prescription de 2 à 5 CGR sur le séjour
- Transfusion massive si prescription de plus de 5 CGR sur le séjour

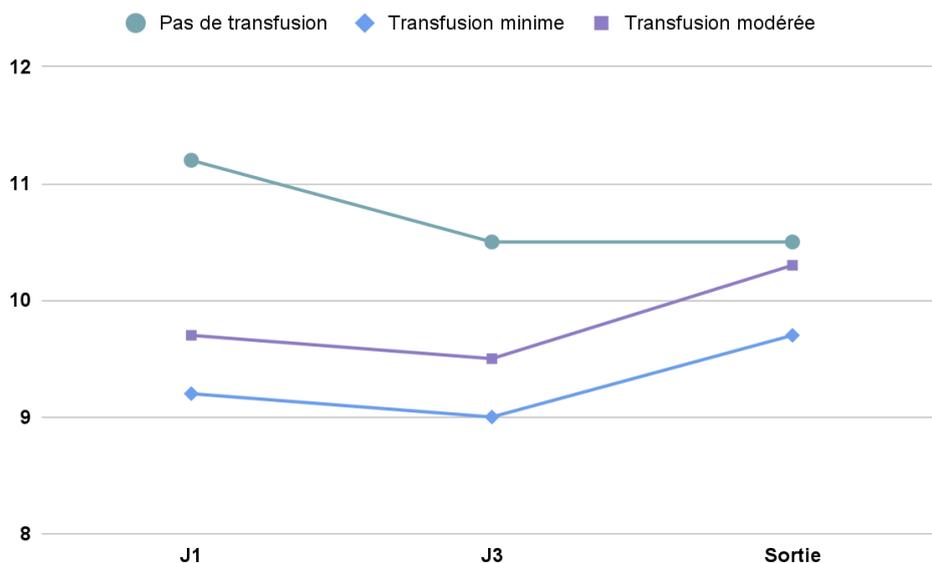
	Pas de transfusion	Transfusion minimale	Transfusion modérée	p value
	N = 154	N = 21	N = 40	
Complication globale	59 (38.3%)	13 (61.9%)	24 (60.0%)	0.006
Complication chirurgicale	6 (3.9%)	1 (4.8%)	3 (7.5%)	0.35
Complication hémodynamique	8 (5.2%)	1 (4.8%)	6 (15.0%)	0.10
Complication respiratoire	9 (5.8%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)	0.81
Complication rénale	22 (14.3%)	7 (33.3%)	10 (25.0%)	0.052
Complication infectieuse	35 (22.7%)	5 (23.8%)	13 (32.5%)	0.22
Complication thrombo embolique-ischémique	1 (0.6%)	2 (9.5%)	1 (2.5%)	NA
Complication algique	20 (13.0%)	4 (19.0%)	8 (20.0%)	0.23
DMS orthogériatrie (jours)	9.0 [7.0 ; 12.0]	10.0 [9.0 ; 11.0]	10.0 [8.0 ; 14.0]	0.070
Réadmission patient	9 (5.8%)	3 (14.3%)	4 (10.0%)	0.25
Décès à J30	10 (6.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0.21
Coût transfusionnel total (€)	-	216.0 [216.0 ; 216.0]	432.0 [432.0 ; 648.0]	<.001

* Le sous-groupe transfusion massive n'est pas représenté en raison d'effectifs trop faibles pour l'analyse

Tableau 12 : Analyse secondaire n° 3

L'évolution post-opératoire des taux d'hémoglobine est représentée sur le graphique suivant, pour chaque sous-groupe analysé (Figure 13).

Concernant les nadirs d'hémoglobine lors du séjour en orthogériatrie, en fonction du groupe "pas de transfusion", "transfusion minimale" et "transfusion modérée", les taux sont significativement différents, avec 10.2 g/dL, 8.2 g/dL et 8.2 g/dL, respectivement, (p <0.001).



* En abscisse : jour post-opératoire, en jours / * En ordonnée : taux d'hémoglobine, en g/dL
 ⇒ Valeurs à J1, respectivement : 11.2, 9.2, 9.7, ($p < .001$)
 ⇒ Valeurs à J3, respectivement : 10.5, 9.0, 9.5, ($p < .001$)
 ⇒ Valeurs à la sortie, respectivement : 10.5, 9.7, 10.3 ($p = 0.013$)

Figure 13 : *Evolution post-opératoire des taux d'hémoglobine, selon le statut transfusionnel péri-opératoire du patient*

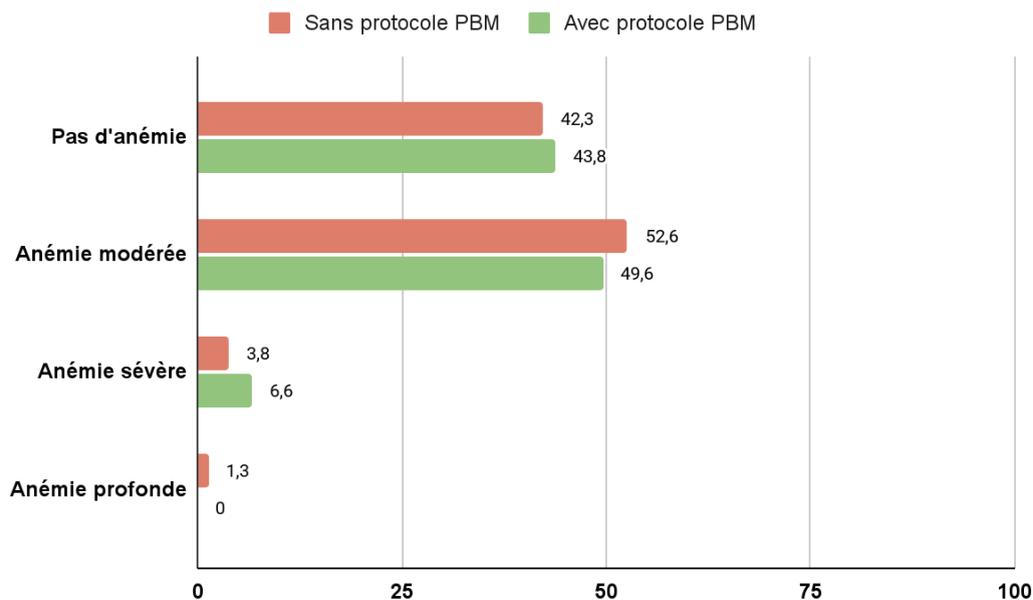
B. Analyser l'évolution des pratiques anesthésiques entre 2016 et 2021 au CH de Douai en comparant différents axes de prise en charge entre les deux groupes (sans ou avec protocole PBM).

Enfin, il a été analysé différentes pratiques anesthésiques entre les deux groupes, pour l'ensemble du parcours péri-opératoire. Les résultats sont présentés par les graphiques suivants.

- **En phase pré-opératoire**

Pour rappel, la classification de l'anémie est la suivante :

- Hémoglobine > 13 g/dL : pas d'anémie
- 10 g/dL < Hémoglobine ≤ 13 g/dL : anémie modérée
- 7 g/dL ≤ Hémoglobine ≤ 10 g/dL : anémie sévère
- Hémoglobine < 7 g/dL : anémie profonde



* Sans protocole PBM : N = 78 / Avec protocole PBM : N = 137

* En abscisse : taux de patients, en % * En ordonnée : profondeur de l'anémie pré-opératoire, sans unité

* p value non applicable

Figure 14 : Taux de patients anémiés et degré d'anémie lors de la prise en charge initiale, selon les deux groupes

Le taux de réalisation de fer intraveineux était de 2.6% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 8.0% dans le groupe "avec protocole PBM", (p = 0.14).

Le taux de transfusion pré-opératoire était de 3.8% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 2.2% dans le groupe "avec protocole PBM", (p non applicable).

- **En phase per-opératoire**

Entre les groupes "sans protocole PBM" et "avec protocole PBM", le taux de saignement significatif > 500 mL était respectivement de 11.1% et 17.8%, (p = 0.21), tandis que le taux de remplissage vasculaire adéquat était respectivement de 34.7% et 35.7%, (p = 0.89).

Le taux d'incidents chirurgicaux était de 2.6% et 2.2%, respectivement, (p non applicable).

Le taux de réalisation d'acide tranexamique intraveineux était de 28.0% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 81.3% dans le groupe "avec protocole PBM", la différence étant significative, (p <.001).

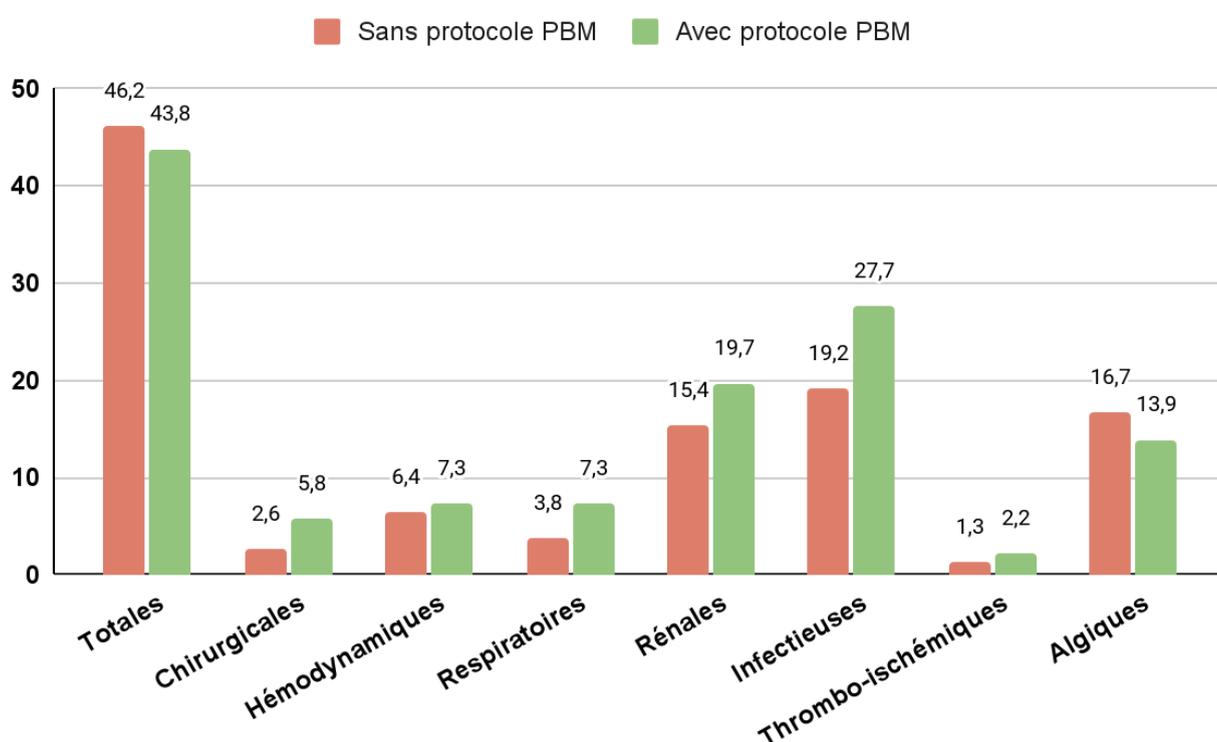
Le taux de transfusion per-opératoire était de 3.8% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 5.8% dans le groupe "avec protocole PBM", (p = 0.75).

- **En phase post-opératoire**

Respectivement entre le groupe “sans protocole PBM” et “avec protocole PBM”, le taux de réalisation d’acide tranexamique intraveineux était de 2.6% et 1.5%, (p non applicable), le taux de réalisation de fer intraveineux était de 19.2% et 54.0%, (p <.001) tandis que celui de fer per os était de 17.9% et 1.5%, (p <.001).

Le taux de transfusion post-opératoire était de 34.6% dans le groupe “sans protocole PBM” et de 16.8% dans le groupe “avec protocole PBM”, la différence étant significative, (p = 0.003).

Les taux de complications post-opératoires sont représentés sur le graphique suivant.



* Sans protocole PBM : N = 78 / Avec protocole PBM : N = 137

* En abscisse : types de complications post-opératoires * En ordonnée : taux de patients, en %

* p value, respectivement pour les complications de gauche à droite : 0.74, 0.33, 0.81, 0.38, 0.43, 0.16, NA, 0.58.

Figure 15 : Taux de complications post-opératoires, selon les deux groupes

La variabilité du taux d’hémoglobine entre l’entrée et la sortie du patient était en moyenne de - 2.3 points dans le groupe “sans protocole PBM” et de - 2.2 points dans le groupe “avec protocole PBM”, sans différence significative, (p = 0.67).

- **Toutes phases confondues**

Pour l'ensemble des patients transfusés, le taux de complications post-transfusionnelles directes était nul dans chacun des deux groupes. Parmi les différentes composantes du protocole PBM, trois prises en charge anesthésiques présentaient une amélioration statistiquement significative entre les deux groupes.

Ces comparaisons sont représentées sur les diagrammes suivants.

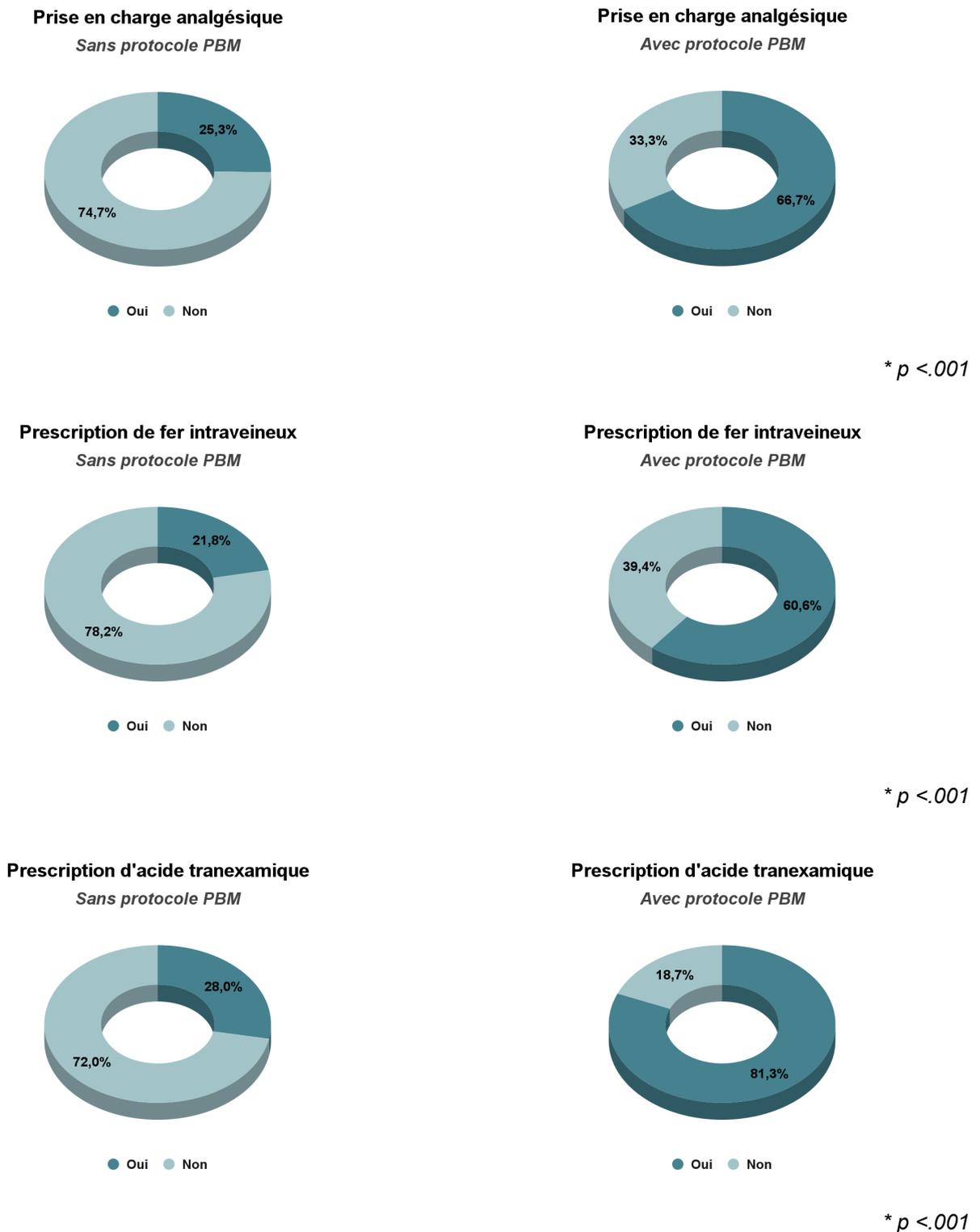
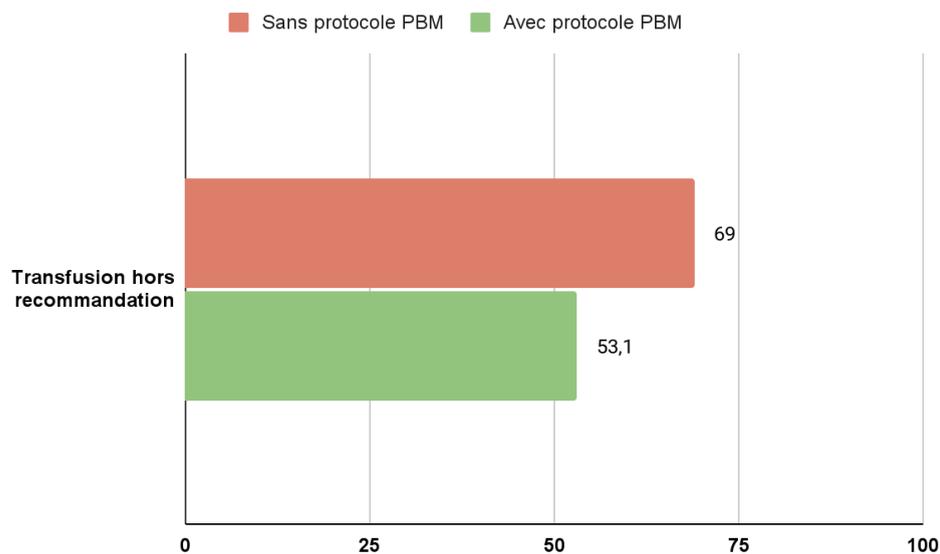


Figure 16 : Comparaison des pratiques anesthésiques, entre les deux groupes

Le taux de mortalité dans les 30 jours après l'intervention chirurgicale était de 5.1% quel que soit le groupe, ($p = 1.00$).

Enfin, il a été analysé certains paramètres transfusionnels globaux, notamment le respect des recommandations et le volume sanguin transfusé comparativement entre les deux groupes.

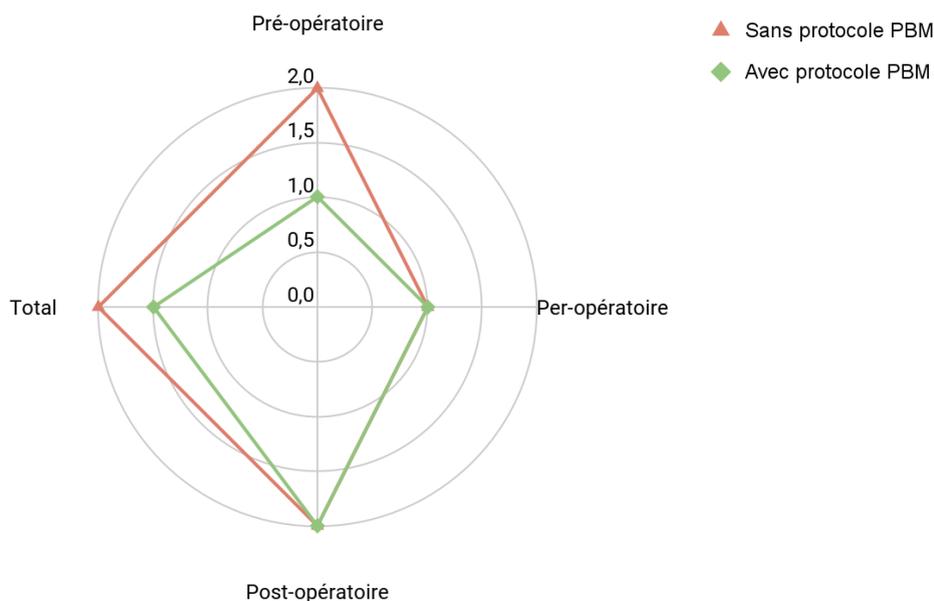


* Sans protocole
PBM : $N = 78$ / Avec protocole PBM : $N = 137$
* En abscisse : taux de patients, en % * En ordonnée : transfusion hors seuil personnalisé (selon HAS)
* $p = 0.21$

Figure 17 : Taux de transfusion sanguine réalisée hors recommandations HAS, selon les deux groupes

A propos de ce taux de transfusion hors recommandations, équivalent d'une transfusion injustifiée, il est à noter que le recueil concernait uniquement la réalisation d'une transfusion en dehors des seuils transfusionnels recommandés par la HAS.

Il ne prenait pas en compte le contexte clinique du patient, pouvant nuancer la décision de prescription au cas par cas.



* Valeurs médianes respectives (en nombre de CGR) selon la chronologie péri-opératoire

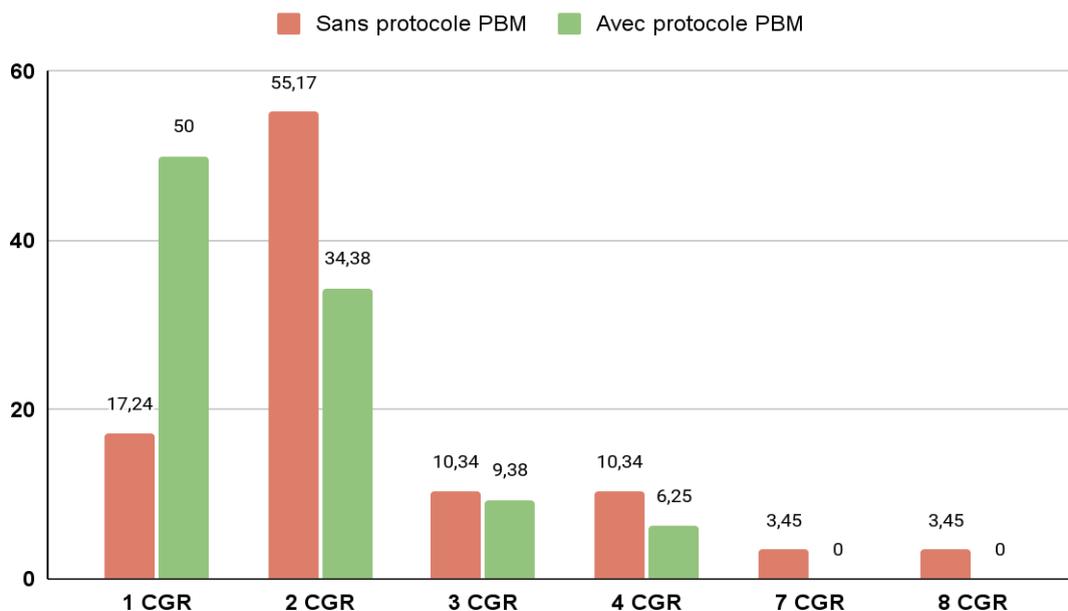
* Sans protocole PBM : 2.0 [2.0 ; 4.0], 1.0 [1.0 ; 2.0], 2.0 [2.0 ; 3.0], 2.0 [2.0 ; 3.0]

* Avec protocole PBM : 1.0 [1.0 ; 2.0], 1.0 [1.0 ; 1.5], 2.0 [1.0 ; 2.0], 1.5 [1.0 ; 2.0]

Figure 18 : Volume sanguin médian transfusé en péri-opératoire, selon les deux groupes

Pour finir, la répartition du volume sanguin péri-opératoire total transfusé par patient, selon les deux groupes, a été modélisée sur le graphique ci-dessous.

Parmi les 215 patients de l'étude, 154 patients (71.6%) n'ont pas été transfusés. Cela représente 49 patients (62.8%) du groupe "sans protocole PBM" et 105 patients (76.6%) du groupe "avec protocole PBM". Ainsi, sur les 61 patients de l'étude transfusés lors de leur prise en charge globale, 29 patients (47.5%) appartenaient au groupe "sans protocole PBM" et 32 patients (52.5%) appartenaient au groupe "avec protocole PBM".



* Sans protocole PBM : N = 29 / Avec protocole PBM : N = 32

* En abscisse : nombre total de CGR transfusés par patient sur l'ensemble de la prise en charge

* En ordonnée : taux de patients, en pourcentages, parmi les 61 patients transfusés

Figure 19 : Répartition du volume sanguin transfusé par patient, sur toute la période péri-opératoire, selon les deux groupes

Devant une proportion trop faible de patients transfusés par rapport à l'effectif global de l'étude, il n'a pas été possible d'analyser statistiquement la différence de volume sanguin total entre les deux groupes. En revanche, il a été calculé deux rapports de côte entre le groupe "avec protocole PBM" par rapport au groupe "sans protocole PBM", afin de modéliser le risque de recevoir 2 CGR ou plus par rapport à zéro, puis le risque de recevoir 1 CGR par rapport à zéro.

Ainsi, le fait d'appartenir au groupe "avec protocole PBM" permettait de bénéficier d'une réduction d'environ 70% du risque relatif de recevoir 2 CGR sur le séjour par rapport à zéro, OR 0.311 (0.152 ; 0.638), ($p = 0.0029$).

Après ajustement ce résultat n'était plus significatif, OR 0.254 (0.079 ; 0.812), ($p = 0.0577$), mais confirmait une tendance de réduction du risque transfusionnel au-delà de 2 CGR avec l'application du protocole PBM.

Enfin, le fait d'appartenir au groupe "avec protocole PBM" augmentait la probabilité de recevoir 1 seul CGR sur le séjour par rapport à zéro, avec une majoration du risque relatif d'environ 50%, OR 1.493 (0.517 ; 4.310), (p value non réalisable). En analyse ajustée, cette augmentation était moins visible mais pourtant présente, OR 1.174 (0.283 ; 4.869), (p value non réalisable).

IV. DISCUSSION

1. Confrontation des résultats aux données de la littérature

- Caractéristiques de la population

Concernant la population de l'étude "PBM URG", l'âge moyen des patients était de 82.7 ans et le ratio d'environ 70% de femmes pour 30% d'hommes. Ces données sont parfaitement superposables à celles des études épidémiologiques françaises sur le sujet (165,166). De plus, les comorbidités médicales les plus fréquentes chez les patients de l'étude comme l'hypertension artérielle (79.5%), le diabète (20.9%), le score ASA élevé (64.2%) ou la dépendance (42.8%), sont retrouvées à des prévalences similaires dans une étude récente incluant plus de 30 000 patients d'orthogériatrie admis pour fracture fémorale (195).

A propos des caractéristiques péri-opératoires globales de l'étude "PBM URG", le seuil transfusionnel personnalisé était systématiquement défini en pré-opératoire, en adéquation avec les recommandations HAS 2015 (13). Par ailleurs, le délai médian entre la fracture fémorale et l'intervention chirurgicale était de 48 heures quel que soit le groupe. Pour rappel, un délai opératoire supérieur à 48 heures est le principal facteur de mortalité dans certaines études (174). L'étude "PBM URG" respecte donc la recommandation GRADE 1+ de la SFAR à ce sujet (176).

Concernant les aspects techniques en per-opératoire, la chirurgie durait en moyenne 83.2 minutes dans l'étude, ce qui est proche des 90 minutes annoncées par la SOFCOT (180). Les patients de l'étude bénéficiaient majoritairement d'une anesthésie générale (83.3%) plutôt que d'une rachianesthésie. Pour rappel, la SFAR ne recommande pas de privilégier une technique par rapport à une autre car il n'y a pas de bénéfice démontré sur la mortalité à ce jour (176).

D'après le registre français des PTH (180), la voie d'abord postéro-latérale est la plus fréquente (52% des interventions), suivie par l'approche antérieure (23% des interventions). Cette hiérarchie décroissante est retrouvée dans l'étude, avec 82.3% des interventions par voie postéro-latérale et 17.7% par voie antérieure.

Un point discordant avec les données de la littérature concerne les pertes sanguines per-opératoires. En effet, la pose de PTH est classiquement associée à des pertes sanguines importantes d'au moins 500 à 1000 mL voire davantage (20,185). L'étude "OSTHEO", travail sur près de 4000 patients de chirurgie orthopédique, retrouvait même des pertes sanguines moyennes de 2143 mL pour une première pose de PTH (47). Dans l'étude "PBM URG", seulement 15.4% des patients présentaient des pertes sanguines supérieures à 500 mL, ce qui est nettement inférieur aux données attendues.

En parallèle, le respect d'une stratégie de remplissage monitoré est documenté et permet de réduire la morbi-mortalité globale (153), d'éviter l'hémodilution et de limiter les complications respiratoires post-opératoires (154). Dans l'étude, plus d'un tiers des patients (35.3%) recevaient un remplissage vasculaire libéral sans monitoring durant l'intervention.

Autre point discordant dans l'étude "PBM URG", les patients ne bénéficiaient jamais du cell-saver alors que toutes les méta-analyses montrent une meilleure épargne transfusionnelle péri-opératoire lorsque la RSPO est utilisée durant l'intervention en chirurgie orthopédie majeure (141,142).

Cette absence de recours au cell-saver dans l'étude peut être expliquée par la faible prévalence de pertes sanguines significatives au-delà de 500 mL, induisant de fait moins d'indication à l'installation d'une RSPO. Cependant, les patients les plus anémiés ou à haut risque hémorragique auraient pu bénéficier de cette technique en support préventif.

En synthèse, malgré certains aspects divergents, la population de l'étude "PBM URG" est comparable en de nombreux points aux cohortes d'orthogériatrie des études majeures de la littérature.

- Montage et cohérence de l'étude "PBM URG"

Comme détaillé en introduction, le temps réduit est la limite majeure à une utilisation exhaustive du PBM en chirurgie et à sa mise en place en cas d'interventions non programmées.

L'étude "PBM URG" s'attache à réaliser une transposition de la situation programmée à une situation chirurgicale non programmée, qu'est la chirurgie traumatologique, conduisant à un défi organisationnel de taille.

En contexte d'urgence, l'optimisation péri-opératoire de la masse sanguine nécessite une constante adaptation, les thérapeutiques étant principalement administrées en per et post-opératoire. Un rattrapage en miroir permet de mettre en place en post-opératoire ce qui n'est pas réalisable en pré-opératoire, faute de temps.

La durée moyenne de séjour d'une dizaine de jours pour ces patients permet d'évaluer l'effet à court terme de ce protocole PBM ajusté à un temps pré-opératoire particulièrement court.

Pour construire la méthodologie de l'étude, il a d'abord été conservé la structure en 3 piliers, depuis longtemps documentée dans les études fortes sur le PBM (1, 80, 84).

Etant donné le bénéfice démontré du PBM sur la morbi-mortalité péri-opératoire (47,159,160), il n'était pas éthique d'inclure de manière prospective et randomisée des patients bénéficiant du protocole et d'autres recevant une prise en charge placebo objectivement inférieure aux données actuelles de la littérature.

Les deux groupes de l'étude ont donc été définis selon un schéma "avant/après", le changement des pratiques anesthésiques en 2018-2019 marquant un tournant dans l'attitude PBM au CH de Douai. Tous les éléments inclus dans le protocole PBM local font l'objet de preuves scientifiques de leur efficacité, formalisées par les recommandations HAS de 2022 (15).

- **Critère de jugement principal**

L'orthopédie-traumatologie est la spécialité la plus consommatrice de transfusions sanguines (47, 51), avec environ 45% de patients transfusés dans le cadre d'une chirurgie orthopédique majeure (1). La probabilité transfusionnelle peut atteindre 60% pour une pose de PTH programmée et jusqu'à 70% dans le contexte d'une chirurgie non programmée pour fracture fémorale (186). Il était donc pertinent de considérer le taux de transfusion sanguine comme critère de jugement principal, traduisant l'efficacité potentielle de l'application d'un protocole PBM au Centre Hospitalier de Douai.

L'objectif principal de l'étude "PBM URG" était de montrer une différence significative quant à l'efficacité d'un protocole PBM sur l'épargne sanguine péri-opératoire des patients opérés d'une PTH non programmée, en comparaison avec des patients ne bénéficiant pas d'un tel protocole, pour des taux similaires d'hémoglobine de sortie d'orthogériatrie.

Dans l'étude "PBM URG", le taux de transfusion globale était de 37.2% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 23.4% dans le groupe "avec protocole PBM", témoignant de l'efficacité du protocole PBM local sur l'épargne transfusionnelle. Bien que ce résultat était significatif en analyse non ajustée, il n'existait plus de différence statistique lors de l'ajustement de l'analyse sur les cinq critères de confusion détaillés précédemment.

En parallèle, la deuxième composante du critère de jugement principal montrait une absence de différence significative concernant les taux d'hémoglobine de sortie, peu importe le seuil retenu. Notamment le taux d'hémoglobine de sortie supérieur ou égal à 10 g/dL, soit le plus pertinent pour les gériatres du CH de Douai, était similaire entre les deux groupes. Ce seuil arbitraire de 10 g/dL est important en pratique clinique, car considéré sécuritaire pour le retour du patient âgé au domicile ou son orientation vers une structure de SSR. Les deux groupes étaient donc comparables en termes de valeurs d'hémoglobine de sortie.

Si ce résultat était significatif en analyse non ajustée, il n'existait plus de différence statistique lors de l'ajustement de l'analyse sur les cinq critères de confusion suivants :

- le taux d'hémoglobine d'entrée
- le score ASA supérieur ou égal à 3
- le seuil transfusionnel personnalisé HAS
- les pertes sanguines supérieures à 500 mL en per-opératoire
- le ratio de volume sanguin par patient transfusé, en fonction du nombre de CGR administrés

Le recours à un score de propension était cependant nécessaire pour renforcer la fiabilité de l'analyse et restreindre les biais liés à l'impossibilité de randomisation.

Récemment, en février 2023, était publiée une étude similaire à "PBM URG", analysant l'impact d'un programme PBM sur les données transfusionnelles de patients âgés bénéficiant d'une chirurgie non programmée pour fracture de hanche (196).

Ce travail d'une équipe coréenne, réalisé à l'hôpital de Séoul, incluait 884 patients de plus de 65 ans opérés d'une fracture de hanche entre 2017 et 2020. Le programme PBM a été mis en place en 2018, comme dans l'étude "PBM URG".

Dans cette étude, le taux de transfusion péri-opératoire diminuait significativement de 43.5% à 33.2% avec l'application du programme PBM, ($p = 0.013$). En parallèle, la proportion de transfusion dite "appropriée" donc justifiée, augmentait significativement de 54.0% à 94.7%, ($p < 0.001$). Malgré son caractère rétrospectif, l'étude permettait une analyse stratifiée sur divers facteurs de confusion comme un score ASA différent entre les deux groupes. Ces résultats encourageants, proches de ceux retrouvés dans "PBM URG", appuient la validité externe du présent travail.

Un autre exemple de résultats positifs pour l'application à court délai d'un protocole PBM : l'essai prospectif contrôlé randomisé en double aveugle publié en 2019 par l'équipe de D. Spahn dans le Lancet (164). Ce travail incluait 1006 patients anémiés ou présentant une carence martiale en pré-opératoire de chirurgie cardiaque, entre 2014 et 2017. La randomisation attribuait soit un placebo, soit un traitement PBM combiné incluant fer, EPO et vitamines, administré la veille seulement de la chirurgie soit à très court terme. Ce traitement combiné permettait de réduire significativement la transfusion lors des 7 premiers jours post-opératoires, d'une médiane d'un CGR dans le groupe placebo à aucun CGR dans le groupe PBM, ($p = 0.036$). De plus, les patients bénéficiant du protocole PBM accéléré présentaient des taux d'hémoglobine supérieurs en post-opératoire, ($p \leq 0.001$).

Le résultat principal de l'étude "PBM URG" s'inscrit ainsi dans la continuité d'études similaires de méthodologie plus robuste, confortant l'efficacité et la nécessité des mesures PBM lors de situations chirurgicales non programmées, imposant de très courts délais thérapeutiques.

- **Critères de jugement secondaires**

Les objectifs secondaires de l'étude "PBM URG" étaient d'analyser l'impact de l'application d'un protocole PBM ainsi que de l'anémie et de la transfusion sanguine sur les données post-opératoires notamment les taux de complications ainsi que les taux d'hémoglobine post-opératoires.

Enfin, il était réalisé une comparaison des pratiques anesthésiques locales dédiées au PBM, suivant une évolution sur 5 ans entre 2016 et 2021 au CH de Douai.

- 1. Analyse secondaire n° 1 : selon l'application ou non d'un protocole PBM**

L'hypothèse testée était le renforcement de résultats positifs pour le patient, en parallèle d'une meilleure note au score PBM.

En effet, bénéficier d'une prise en charge PBM optimisée est associée dans la littérature à de meilleurs résultats en post-opératoire, notamment via la lutte contre les effets délétères de l'anémie et de la transfusion sanguine (1–3).

Dans l'étude "PBM URG", il n'y avait pas de différence significative en termes de complication post-opératoire globale ou de taux de mortalité à J30 post-opératoire.

En revanche, il existait davantage de complications chirurgicales et infectieuses avec l'application du protocole PBM, résultat contre-intuitif avec les données de la littérature (63, 65). Rétrospectivement, ce résultat peut être expliqué par une application plus stricte des éléments du protocole PBM pour les patients les plus graves en post-opératoire.

Le coût transfusionnel total était significativement moins élevé avec l'application correcte du protocole PBM, ce qui souligne son intérêt dans une démarche médico-économique d'épargne des produits sanguins en péri-opératoire (80, 81).

Pour nuancer, il est important de souligner que le coût transfusionnel tel que décrit dans l'étude "PBM URG" était uniquement défini par le prix des CGR administrés. Ainsi, il n'était pas pris en considération les coûts annexes comme ceux des prescriptions de fer intraveineux ou d'acide tranexamique par exemple, susceptibles d'alourdir la facture globale de prise en charge. De même, les coûts humains comme le personnel nécessaire à la sécurité transfusionnelle n'étaient pas comptabilisés et pourtant non négligeables (197,198).

Concernant l'évolution post-opératoire des taux d'hémoglobine à J1, J3 et à la sortie du patient, il n'y avait aucune différence significative en fonction de l'application plus ou moins correcte du protocole PBM. Ce résultat s'observe au détriment d'une transfusion plus importante dans le groupe "sans protocole PBM", pour obtenir des taux d'hémoglobine équivalents aux patients moins transfusés du groupe "avec protocole PBM".

Une dernière remarque concerne la pertinence du taux d'hémoglobine de sortie du service d'orthogériatrie. Comme vu précédemment, les gériatres du CH de Douai ciblent préférentiellement un seuil "sécuritaire" de 10 g/dL pour autoriser la sortie du patient vers le domicile ou une structure de SSR. Cependant, la durée moyenne de séjour en orthogériatrie dans l'étude "PBM URG" est de 9 jours, ce qui ne permet pas systématiquement un recul suffisant depuis la dernière transfusion. Il serait nécessaire

d'envisager un meilleur respect du seuil personnalisé de chaque patient, avec un contrôle biologique ultérieur en ville ou en SSR à distance. Le lien ville-hôpital serait renforcé tout en permettant un meilleur suivi de l'impact transfusionnel à moyen terme.

2. Analyse secondaire n° 2 : selon le statut anémique pré-opératoire du patient

L'hypothèse testée était la majoration des taux de complications et la diminution des taux d'hémoglobine post-opératoires en parallèle de la profondeur de l'anémie pré-opératoire.

Une étude récente incluant plus de 30 000 patients d'orthogériatrie retrouvait une hausse de 30% du risque de mortalité en lien avec l'anémie pré-opératoire, présente chez 65% de ces patients (195). Cette prévalence est comparable dans l'étude "PBM URG", où plus de 55% des patients étaient anémiés à l'admission.

Dans l'étude, **le taux de complications post-opératoires globales était significativement plus élevé en parallèle de la sévérité de l'anémie pré-opératoire**, comme attendu. Les données de la littérature confirment largement ce résultat, l'anémie pré-opératoire étant responsable de multiples complications post-opératoires (18, 20, 23, 36, 40-43), ainsi que d'un allongement significatif des durées moyennes de séjour (22, 41).

Le taux de complications algiques était également significativement plus important de manière linéaire avec la profondeur de l'anémie. Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité à J30 et de coût transfusionnel total, ce qui est moins évident selon l'hypothèse initiale.

De façon logique et statistiquement significative, **les taux d'hémoglobine post-opératoire étaient d'autant plus bas que l'anémie pré-opératoire était sévère**.

Cette donnée est validée par l'étude de Muñoz et al publiée dans Anaesthesia en 2018, confirmant la prévalence de l'anémie post-opératoire dans ce contexte, surtout après une chirurgie hémorragique (32). Pour rappel, la prévalence de l'anémie post-opératoire après chirurgie majeure est estimée entre 80 et 90 % des patients (23).

Il est donc primordial de suivre le taux d'hémoglobine en post-opératoire, le nadir se situant approximativement au deuxième ou troisième jour après l'intervention, d'après une étude de 2016 portant sur les fractures fémorales (155). Cette donnée était retrouvée dans

l'étude "PBM URG", le nadir d'hémoglobine survenant en médiane au troisième jour post opératoire. Celui-ci était d'ailleurs significativement plus élevé (9.8 g/dL) dans le groupe "avec protocole PBM" en comparaison avec le groupe "sans protocole PBM" (9.4 g/dL).

3. Analyse secondaire n° 3 : selon la réalisation d'une transfusion et le volume sanguin transfusé le cas échéant

L'hypothèse testée était l'aggravation des données post-opératoires en parallèle de l'importance de la transfusion réalisée.

Dans l'étude "PBM URG", **le taux de complications post-opératoires globales était significativement plus important pour les patients transfusés par rapport aux patients non transfusés.** Ce résultat est concordant avec les nombreuses données de la littérature, documentant les risques et les limites de la transfusion sanguine (59, 60), majorant notamment la morbidité et la mortalité péri-opératoire (61).

Comme détaillé en introduction, la transfusion est associée à une majoration du risque infectieux (67), thrombo-embolique (68) et ischémique (69). Elle est également responsable d'une hausse des admissions en soins critiques, de l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë ainsi que de l'évolution vers une défaillance multiviscérale (63,70–72), le risque étant maximal en post-opératoire lorsque la transfusion survient en amont. Elle est enfin responsable d'un allongement de la durée moyenne de séjour à l'hôpital (73,74).

Dans l'étude "PBM URG", aucune différence significative n'était cependant observée pour les autres données post-opératoires, notamment pour la mortalité à J30.

Le coût transfusionnel total, associé au volume sanguin transfusé, était sans surprise plus élevé chez les patients les plus transfusés.

Concernant l'évolution post-opératoire des taux d'hémoglobine à J1, J3 et à la sortie du patient, les valeurs étaient toutes significativement différentes avec des taux plus élevés chez les patients ne bénéficiant pas d'une transfusion sanguine. Ce résultat, semblant à première vue discordant, peut s'expliquer par des patients probablement moins anémiés à la prise en charge initiale.

Pour rappel, une étude prospective ayant inclus près de 3500 patients de chirurgie orthopédique ou cardiaque avait permis de mettre en évidence la prédiction du recours à la transfusion selon trois variables indépendantes : le taux d'hémoglobine pré-opératoire, l'importance du saignement et le nadir d'hémoglobine post-opératoire (45). Ces éléments étaient également monitorés de manière précise dans l'étude "PBM URG".

4. Evolution des pratiques anesthésiques PBM entre 2016 et 2021 à Douai

La majorité des patients de l'étude, soit environ 50% quelque soit le groupe étudié, présentait une anémie dite modérée en pré-opératoire.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant au respect des seuils transfusionnels selon les recommandations HAS.

- Les taux de transfusion pré-opératoire et per-opératoire étaient très faibles et non significativement différents entre les deux groupes.
- En revanche, le taux de transfusion post-opératoire était de 34.6% dans le groupe "sans protocole PBM" et de 16.8% dans le groupe "avec protocole PBM", la différence étant statistiquement significative.

Le taux de transfusion post-opératoire a donc été divisé par deux depuis l'application du PBM au CH de Douai.

Parmi les différentes composantes du protocole PBM, trois prises en charge anesthésiques présentaient une amélioration statistiquement significative entre les deux groupes.

- **Amélioration de la prise en charge analgésique** : seulement 25.3% des patients bénéficiaient d'une ALR analgésique ou d'une infiltration chirurgicale dans le groupe "sans protocole PBM", tandis que ce taux était de 66.7% dans le groupe "avec protocole PBM".
- **Amélioration de la prescription de er intraveineux** : seulement 21.8% des patients bénéficiaient d'une supplémentation martiale péri-opératoire dans le groupe "sans protocole PBM". Ce taux augmentait à 60.6% dans le groupe "avec protocole PBM".
- **Amélioration de la prescription d'acide tranexamique intraveineux** : seulement 28% des patients bénéficiaient d'une injection d'acide tranexamique dans le groupe "sans protocole PBM". Ce taux augmentait à 81.3% dans le groupe "avec protocole PBM".

Cette évolution favorable des pratiques anesthésiques en 5 ans répond à des données fortes de la littérature.

Concernant la supplémentation martiale en chirurgie orthopédique majeure, une méta-analyse retrouvait une diminution significative du recours à la transfusion avec l'utilisation de fer intraveineux en pré-opératoire, mais comprenait un biais de confusion car les patients recevaient parfois de l'EPO en parallèle (85). Une seconde méta-analyse récente observait un résultat favorable chez une population gériatrique bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur (86). Pour rappel, l'EPO ne peut pour l'instant pas être un recours thérapeutique en situation d'urgence. Plusieurs études ont cependant évalué sa pertinence pour une utilisation péri-opératoire, notamment en chirurgie orthopédique et cardio-vasculaire (98–100).

Concernant le traitement par acide tranexamique, autre point fort du PBM en chirurgie non programmée, celui-ci a fait preuve de son efficacité pour diminuer le saignement chirurgical et la transfusion péri-opératoire, comme démontré par de nombreuses études en chirurgie orthopédique majeure et en chirurgie cardiaque (124-126). La prescription systématique d'acide tranexamique est de fait appuyée par l'existence d'une recommandation française en chirurgie orthopédique (129, 161).

Dans l'étude "PBM URG", il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant les différents taux de complications post-opératoires.

Pour rappel, d'après deux méta-analyses référencées par la SOFCOT (188,189), le taux de complications médicales globales après PTH varie entre 2.5 et 25.7%. Dans l'étude, le taux de complications globales (incluant des données médicales comme chirurgicales) était plus élevé, à hauteur d'environ 45% peu importe le groupe étudié.

Selon la synthèse HAS 2017 concernant l'orthogériatrie en France, les premières causes médicales de décès en post-opératoire sont les infections (pulmonaires puis urinaires) et les pathologies coronariennes (169). Les autres complications médicales sont d'ordre thrombo-embolique, ischémique ou algique. Les conséquences délétères du décubitus prolongé ainsi que les réadmissions hospitalières sont également à considérer (190).

Dans l'étude "PBM URG", la complication post-opératoire la plus fréquemment retrouvée était en effet la complication infectieuse, en accord avec la littérature.

Il s'agissait ensuite de la complication rénale puis algique, respectivement en deuxième et troisième position par fréquence décroissante.

Pour rappeler les données épidémiologiques post PTH synthétisées en 2017 par la HAS, la SFGG et la SOFCOT : la morbidité est importante avec environ 20% de complications post-opératoires et 30 à 50% de réduction d'autonomie. La mortalité à 1 an se situe entre 20 et 25% environ (169). Dans l'étude "PBM URG", le taux de mortalité dans les 30 jours après l'intervention chirurgicale était de 5.1% quel que soit le groupe.

Enfin, concernant la répartition du volume sanguin péri-opératoire transfusé par patient :

- La majorité des patients du groupe "sans protocole PBM" recevait 2 CGR au total.
- La majorité des patients du groupe "avec protocole PBM" recevait 1 CGR au total.

Pour des raisons d'effectifs, il n'était malheureusement pas possible de réaliser une analyse statistique comparant le volume sanguin total transfusé entre les deux groupes. En revanche, le calcul du rapport de côtes aboutissait à la conclusion d'un **effet protecteur de l'application du protocole PBM vis-à-vis de la transfusion déraisonnée.**

En effet, appartenir au groupe "avec protocole PBM" permettait de réduire le risque de recevoir plus de 2 CGR sur le séjour, en parallèle d'une chance accrue de bénéficier d'une transfusion "d'un seul CGR à la fois".

Concernant ce dernier point, la HAS recommande en effet depuis 2015 de "ne prescrire qu'un seul CGR à la fois lorsque la tolérance du patient à la transfusion n'est pas connue. Le taux d'hémoglobine est alors contrôlé avant toute nouvelle prescription de CGR pour discuter une éventuelle nouvelle transfusion ». Cette règle s'applique pour les patients de plus de 70 ans, en raison du risque accru de surcharge volémique en gériatrie (13).

Pour rappel, le risque transfusionnel répond à un schéma de dose à effet, avec des conséquences post-opératoires d'autant plus délétères que le volume sanguin transfusé est important (69). En chirurgie orthopédique majeure, où le risque hémorragique se cumule au risque anémique pré-opératoire, le sur-risque lié à la transfusion est d'autant plus délétère et doit donc être un élément majeur de préoccupation anesthésique (78).

2. Points forts et limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs forces et limites.

- **Forces**

Premièrement, l'étude "PBM URG" s'intéresse à un sujet d'actualité soutenu par un rationnel scientifique fort. Les recommandations HAS 2022 concernant la gestion du capital sanguin encouragent le dialogue et la coordination multidisciplinaire autour de cette thématique moderne.

Ensuite, l'inclusion de 220 patients dans l'étude représente un effectif conséquent pour un centre hospitalier général. En parallèle, la population de l'étude est représentative de la population gériatrique française prise en charge en urgence pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Le critère de jugement principal est un marqueur fort de l'intérêt d'une démarche PBM en urgence. L'analyse du taux de transfusion globale est en effet pertinente d'après la littérature disponible (47, 51). Afin d'optimiser la qualité du traitement statistique, la comparabilité des groupes a été assurée par des taux d'hémoglobine de sortie similaires. Cet élément permet également de renforcer la pertinence clinico-pratique de l'étude, à l'égard d'autres cliniciens prenant en charge les mêmes catégories de patients.

Enfin, pour pallier de possibles biais de confusion liés à l'absence de groupe contrôle, l'analyse du critère de jugement principal a été renforcée par l'utilisation d'un score de propension.

Par ailleurs, les critères de jugement secondaires ont été définis pour répondre de manière la plus exhaustive possible aux analyses de la littérature. Ainsi, l'étude dans "PBM URG" des différentes complications post-opératoires, des taux d'hémoglobine, de la durée moyenne de séjour en orthogériatrie, du coût transfusionnel total et de la mortalité à J30 correspond aux critères analysés dans la littérature de méthodologie robuste.

Enfin, un dernier point fort de l'étude est la quasi absence de données manquantes lors du recueil des données.

- **Limites**

La principale limite de l'étude "PBM URG" est son caractère rétrospectif, qui limite l'interprétation des données et est source de plusieurs biais.

Initialement, le schéma de l'étude a été étudié pour concevoir un travail semi-prospectif avec des données rétrospectives pour le groupe "sans protocole PBM" et des données prospectives pour le groupe "avec protocole PBM". Cependant, le calcul du nombre de sujets nécessaires pour ce projet était incompatible avec l'effectif d'inclusions réalisables sur la période donnée au Centre Hospitalier de Douai. De ce fait, le caractère monocentrique de l'étude limitait également sa puissance.

Malgré le très faible nombre de données manquantes, le recueil manuel des données à partir de dossiers informatiques ou papiers est susceptible d'entraîner un biais d'information.

L'absence de randomisation des patients conduit à un biais de sélection majeur. Les inclusions sont en effet chronologiques selon un montage avant/après qui, malgré la définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion, entraînent une diminution de la validité externe de l'étude.

L'absence de groupe contrôle induit un important biais de confusion. Cependant, le recours à un score de propension ajustant l'analyse du critère de jugement principal sur les principaux critères de confusion permet de restreindre ce biais.

Dans le cadre de l'étude "PBM URG", il ne semblait pas éthique de constituer un groupe contrôle prospectif dépourvu de prise en charge PBM, celle-ci étant intégrée dans les pratiques courantes du service d'anesthésie depuis 2018.

Priver un groupe de patients d'un protocole bénéfique répondant à un rationnel scientifique démontré n'était pas envisageable, c'est également pourquoi un design rétrospectif avant/après a été sélectionné.

Pour finir, la multiplication des analyses statistiques secondaires limite les associations statistiques. La *p value* n'était pas applicable à de nombreuses reprises devant des effectifs trop faibles. Ainsi, l'étude "PBM URG" manque de puissance dans son ensemble.

3. Réflexions et perspectives ultérieures

La diminution du taux de transfusion pour une hémoglobine de sortie comparable avec l'application d'un protocole PBM est un résultat bénéfique notable.

De plus, la réduction du volume sanguin transfusé répond à une considération médico-économique et de sécurité des soins du patient. Cette amélioration de prise en charge s'inscrit en cohérence avec la littérature scientifique disponible concernant le PBM en chirurgie orthopédique majeure.

A ce jour, il existe peu d'études validant l'intérêt du PBM en chirurgie non programmée.

La démarche est largement validée en chirurgie programmée mais la littérature manque concernant son applicabilité et son efficacité en contexte d'urgence. Le présent travail, novateur par son champ d'étude, participe donc à l'avancée scientifique dans ce domaine.

Dernièrement en juillet 2023, l'étude HiFIT, soutenue par la SFAR, était publiée dans le Lancet Haematology. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association fer IV et acide tranexamique sur l'épargne transfusionnelle après chirurgie fracturaire de la hanche.

Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. 413 patients présentant une fracture fémorale ainsi qu'une anémie pré-opératoire entre 9.5 et 13 g/dL étaient inclus dans 12 centres français. 30% des patients du groupe placebo étaient transfusés contre 15% des patients du groupe PBM (RR 0.51 [IC 0.27 - 0.97], $p = 0.012$), soit **une réduction du risque transfusionnel de 50% avec l'administration pré-opératoire de fer IV et d'acide tranexamique**. Ce travail apporte une preuve majeure de l'intérêt du PBM en chirurgie orthopédique non programmée (199).

Par ailleurs, l'étude "PBM URG" analyse l'évolution des pratiques anesthésiques en 5 ans au Centre Hospitalier de Douai. Même si l'adhésion aux mesures PBM a nettement progressé depuis l'application d'un protocole local, plusieurs axes d'amélioration demeurent.

Au vu des résultats de l'étude, il apparaît pertinent d'intégrer systématiquement le protocole PBM au parcours du patient admis pour une chirurgie orthopédique majeure non programmée. La collaboration pluridisciplinaire autour de ce parcours entre l'anesthésie, la chirurgie et l'orthogériatrie, doit être renforcée. L'information du patient en consultation d'anesthésie doit être systématique.

L'accès à la prescription des différentes thérapeutiques en pré-opératoire, comme le bilan d'anémie et la supplémentation martiale et vitaminique précoce, doit être simplifié de manière à harmoniser la prise en charge des différents praticiens. Au même titre que la RAAC, l'accès au PBM doit répondre à une vision personnalisée du parcours patient.

En synthèse, tout frein potentiel au déploiement du PBM en chirurgie non programmée doit être discuté en équipe pour renforcer l'amélioration des pratiques.

Ultérieurement, une perspective intéressante pour l'amélioration de la gestion du capital sanguin dans ce contexte serait d'évaluer l'impact de l'administration post-opératoire d'EPO en association avec la supplémentation martiale IV.

L'étude "PBM URG" s'inscrit donc au sein d'une démarche proactive d'évaluation du PBM en chirurgie orthopédique non programmée. Les résultats sont encourageants et permettent d'entrevoir des bénéfices individuels pour le patient, à court et moyen terme.

Ces résultats, bien que positifs, sont modestes et concernent seulement les pratiques locales du Centre Hospitalier de Douai.

Leur confirmation ultérieure à plus grande échelle est souhaitable. Des études complémentaires de meilleure méthodologie et à caractère multicentrique, apportant davantage de rigueur scientifique, seront nécessaires.

V. CONCLUSION

L'étude "PBM URG" analysait l'intérêt de l'optimisation péri-opératoire du capital sanguin par un protocole PBM chez une population gériatrique bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure non programmée, entre 2016 et 2021 au Centre Hospitalier de Douai.

Ce travail retrouvait une diminution du taux de transfusion de 37.2% à 23.4% depuis l'application du protocole PBM local, témoignant de son efficacité sur l'épargne transfusionnelle. Cette amélioration des pratiques permettait également de réduire le risque de transfusion injustifiée, via une réduction du nombre de CGR transfusés.

Le coût transfusionnel associé était logiquement plus bas, apportant une réponse partielle aux contraintes médico-économiques actuelles (197).

En accord avec les données de la littérature, l'étude "PBM URG" retrouvait davantage de complications post-opératoires en corrélation avec la sévérité de l'anémie pré-opératoire et la réalisation d'une transfusion sanguine.

Cette étude met en lumière un défi anesthésique d'actualité : transposer les bénéfices déjà connus du *Patient Blood Management* à la chirurgie non programmée.

Ce travail, qui devra être confirmé par d'autres études de plus large envergure, est un marqueur de l'amélioration des pratiques au Centre Hospitalier de Douai, permise par un effort pluridisciplinaire commun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *BJA Br J Anaesth.* juill 2012;109(1):55-68.
2. Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. *Transfus Clin Biol.* août 2015;22(3):90-6.
3. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, Levy JH, Zacharowski K. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology.* juill 2020;133(1):212-22.
4. Leahy MF, Roberts H, Mukhtar SA, Farmer S, Tovey J, Jewlachow V, et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion (Paris).* avr 2014;54(4):1133-45.
5. 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. *Transfusion (Paris).* 2017;57(6):1347-58.
6. Oliver JC, Griffin RL, Hannon T, Marques MB. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. *Transfusion (Paris).* oct 2014;54(10 Pt 2):2617-24.
7. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion (Paris).* mai 2015;55(5):1075-81.
8. Horstmann WG, Ettema HB, Verheyen CCPM. Dutch orthopedic blood management surveys 2002 and 2007: an increasing use of blood-saving measures. *Arch Orthop Trauma Surg.* janv 2010;130(1):55-9.
9. Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet Lond Engl.* 25 mai 2013;381(9880):1866-75.
10. Manzini PM, Dall'Omo AM, D'Antico S, Valfrè A, Pendry K, Wikman A, et al. Patient blood management knowledge and practice among clinicians from seven European university hospitals: a multicentre survey. *Vox Sang.* janv 2018;113(1):60-71.
11. World Health Assembly 63. Availability, safety and quality of blood products [Internet]. World Health Organization; 2010 [cité 28 févr 2023]. Report No.: WHA63.12. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/3086>
12. The IES - The Commission Expert Sub-Group on inspections in the blood, tissues and cells sectors [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/ies-commission-expert-sub-group-inspections-blood-tissues-and-cells-sectors-2020-03-09_en
13. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives
14. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763416/fr/programmes-de-recuperation-amelioree-apres-chirurgie-raac
15. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Gestion du capital sanguin en pré, per et post opératoire et en obstétrique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193968/fr/gestion-du-capital-sanguin-en-pre-per-et-post-operatoire-et-en-obstetrique
16. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
17. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 30 janv 2014;123(5):615-24.
18. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective

- cohort study. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 2011;378(9800):1396-407.
19. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* oct 2015;102(11):1314-24.
 20. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* août 2010;113(2):482-95.
 21. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* juill 2017;72(7):826-34.
 22. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia.* juin 2016;71(6):627-35.
 23. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* mars 2015;32(3):160-7.
 24. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 5 avr 2004;116 Suppl 7A:58S-69S.
 25. LIVRE BLANC DU PATIENT BLOOD MANAGEMENT – GESTION DU CAPITAL SANGUIN [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://gestionducapitalsanguin.fr/livre-blanc-du-pbm/>
 26. 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.
 27. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet Lond Engl.* 18 mai 2002;359(9319):1747-8.
 28. 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.
 29. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-ca-s-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation
 30. ResearchGate [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Fig. 1. Le fer, la ferritine et l'hépcidine. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Le-fer-la-ferritine-et-lhepcidine_fig1_271601476
 31. Blandszun G, Munting KE, Butchart A, Gerrard C, Klein AA. The association between borderline pre-operative anaemia in women and outcomes after cardiac surgery: a cohort study. *Anaesthesia.* mai 2018;73(5):572-8.
 32. 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.
 33. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation.* 29 janv 2008;117(4):478-84.
 34. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 31 juill 2007;116(5):471-9.
 35. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 5 août 2014;9:137.
 36. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* sept 2014;113(3):416-23.
 37. Fowler AJ, Ahmad T, Abbott TEF, Torrance HD, Wouters PF, De Hert S, et al. Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: an observational cohort

- study in low-, middle-, and high-income countries. *Br J Anaesth.* déc 2018;121(6):1227-35.
38. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 1988;1(8588):727-9.
 39. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma.* juill 2004;18(6):369-74.
 40. Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GMJM, Vidakovic R, Winkel TA, Schouten O, et al. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. *Am J Cardiol.* 15 avr 2008;101(8):1196-200.
 41. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 13 juin 2007;297(22):2481-8.
 42. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet Lond Engl.* 19 oct 1996;348(9034):1055-60.
 43. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* févr 2002;102(2):237-44.
 44. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology.* mars 2009;110(3):574-81.
 45. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion (Paris).* août 2007;47(8):1468-80.
 46. de Boer WJ, Visser C, Ganushchak YM. Preoperative hemoglobin level: the best predictor of transfusion of packed red cells. *Perfusion.* nov 2016;31(8):691-8.
 47. Rosencher N, Kerkkamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion (Paris).* avr 2003;43(4):459-69.
 48. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Timmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 3 juill 2012;157(1):49-58.
 49. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet Lond Engl.* 4 août 2007;370(9585):415-26.
 50. ANSM [Internet]. [cité 14 août 2023]. Actualité - Rapport d'activité hémovigilance 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rapport-dactivite-hemovigilance-2021>
 51. Stanworth SJ, Cockburn H a. C, Boralessa H, Contreras M. Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and southeast England. *Vox Sang.* nov 2002;83(4):352-7.
 52. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE, Stainsby D, Wallis JP. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *BMJ.* 12 oct 2002;325(7368):803.
 53. Tinegate H, Pendry K, Murphy M, Babra P, Grant-Casey J, Hopkinson C, et al. Where do all the red blood cells (RBCs) go? Results of a survey of RBC use in England and North Wales in 2014. *Transfusion (Paris).* janv 2016;56(1):139-45.
 54. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg.* juill 2010;252(1):11-7.
 55. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl.* 19 avr 2013;17(2):R76.
 56. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care Lond Engl.* oct 2004;8(5):373-81.
 57. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet Lond Engl.* 25 mai 2013;381(9880):1855-65.
 58. Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev.* janv

- 2017;31(1):62-71.
59. Shander A, Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion? *Crit Care Clin.* avr 2009;25(2):261-77, Table of Contents.
 60. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 1 oct 2008;112(7):2617-26.
 61. Vamvakas EC. WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion (Paris).* juill 2003;43(7):963-73.
 62. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 9 avr 2009;113(15):3406-17.
 63. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 27 nov 2007;116(22):2544-52.
 64. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth.* déc 2011;107 Suppl 1:i41-59.
 65. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion (Paris).* juill 1999;39(7):694-700.
 66. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzel PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion (Paris).* août 2009;49 Suppl 2:1S-29S.
 67. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* sept 2006;34(9):2302-8; quiz 2309.
 68. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, et al. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg.* 1 sept 2018;153(9):826-33.
 69. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* févr 2011;114(2):283-92.
 70. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma.* mai 2003;54(5):898-905; discussion 905-907.
 71. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med.* nov 2008;36(11):3080-4.
 72. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1608-16.
 73. Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1998;122(2):145-51.
 74. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia.* avr 2010;65(4):331-6.
 75. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg.* juin 2009;108(6):1741-6.
 76. Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion (Paris).* janv 2005;45(1):103-10.
 77. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* janv 2004;32(1):39-52.
 78. Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg.* mai 2005;100(5):1416-21.

79. 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):931-7, 937.e1-2; discussion 938-939.
80. Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* mars 2013;27(1):43-58.
81. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion (Paris).* avr 2010;50(4):753-65.
82. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* déc 2006;105(6):1087-97.
83. Mo A, Stanworth SJ, Shortt J, Wood EM, McQuilten ZK. Red cell transfusions: Is less always best?: How confident are we that restrictive transfusion strategies should be the standard of care default transfusion practice? *Transfusion (Paris).* juill 2021;61(7):2195-203.
84. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology.* juin 2012;116(6):1367-76.
85. Shin HW, Park JJ, Kim HJ, You HS, Choi SU, Lee MJ. Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2019;14(5):e0215427.
86. Chen R, Li L, Xiang Z, Li H, Hou XL. Association of iron supplementation with risk of transfusion, hospital length of stay, and mortality in geriatric patients undergoing hip fracture surgeries: a meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* févr 2021;12(1):5-15.
87. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* oct 2015;109(3):257-66.
88. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* juill 2016;264(1):41-6.
89. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2007;370(9586):511-20.
90. Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* févr 2017;104(3):214-21.
91. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO, et al. Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 déc 2019;12(12):CD011588.
92. Van Remoortel H, Laermans J, Avau B, Bekkering G, Georgsen J, Manzini PM, et al. Effectiveness of Iron Supplementation With or Without Erythropoiesis-Stimulating Agents on Red Blood Cell Utilization in Patients With Preoperative Anaemia Undergoing Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* avr 2021;35(2):103-24.
93. Peters F, Ellermann I, Steinbicker AU. Intravenous Iron for Treatment of Anemia in the 3 Perisurgical Phases: A Review and Analysis of the Current Literature. *Anesth Analg.* avr 2018;126(4):1268-82.
94. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69(6):739-56.
95. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* janv 2018;107(1):16-30.
96. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 30 nov 2017;18(1):345.
97. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15):1336-51.

98. Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 août 2020;8(8):CD012451.
99. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty.* oct 2013;28(9):1463-72.
100. Gupta S, Panchal P, Gilotra K, Wilfred AM, Hou W, Siegal D, et al. Intravenous iron therapy for patients with preoperative iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery reduces blood transfusions: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 août 2020;31(2):141-51.
101. Penny-Dimri JC, Cochrane AD, Perry LA, Smith JA. Characterising the Role of Perioperative Erythropoietin for Preventing Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* nov 2016;25(11):1067-76.
102. Zhao Y, Jiang C, Peng H, Feng B, Li Y, Weng X. The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoietin in patients scheduled for total hip or knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* juill 2016;95(27):e4122.
103. Ruan RX, Bai CW, Zhang L, Huang CR, Pan S, Zhang XC, et al. Does subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin increase thrombotic events in total hip arthroplasty? A prospective thrombelastography analysis. *J Orthop Surg.* 19 nov 2020;15(1):546.
104. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, Scott MJ, Gehrie EA, Frank SM, et al. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* mai 2019;128(5):981-92.
105. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0183 du 07/08/2008 [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=CkBdTe207Pp1WqdHogW6kkH0-O1EhNvzqk hdsD-P4D4=>
106. Rineau E, Chaudet A, Carlier L, Bizot P, Lasocki S. Ferric carboxymaltose increases epoetin- α response and prevents iron deficiency before elective orthopaedic surgery. *Br J Anaesth.* août 2014;113(2):296-8.
107. Biboulet P, Bringuier S, Smilevitch P, Loupec T, Thuile C, Pencole M, et al. Preoperative Epoetin- α with Intravenous or Oral Iron for Major Orthopedic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* oct 2018;129(4):710-20.
108. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619 [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
109. Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. *Geriatr Gerontol Int.* juill 2021;21(7):549-54.
110. Sheehan KJ, Williamson L, Alexander J, Filliter C, Sobolev B, Guy P, et al. Prognostic factors of functional outcome after hip fracture surgery: a systematic review. *Age Ageing.* 1 sept 2018;47(5):661-70.
111. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can.* 30 août 2005;173(5):489-95.
112. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM Mon J Assoc Physicians.* janv 2009;102(1):17-28.
113. Vincenti A, Bertuzzo L, Limitone A, D'Antona G, Cena H. Perspective: Practical Approach to Preventing Subclinical B12 Deficiency in Elderly Population. *Nutrients.* 2 juin 2021;13(6):1913.
114. Myles PS, Chan MTV, Forbes A, Leslie K, Paech M, Peyton P. Preoperative folate and homocysteine status in patients undergoing major surgery. *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2006;25(5):736-45.
115. Bird JK, Murphy RA, Ciappio ED, McBurney MI. Risk of Deficiency in Multiple Concurrent Micronutrients in Children and Adults in the United States. *Nutrients.* 24 juin 2017;9(7):655.
116. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par

antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

117. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesth Réanimation*. 1 déc 2016;2(6):414-20.
118. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. août 2018;37(4):379-89.
119. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet J, et al. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 1 juin 2019;38(3):289-302.
120. Jung-König M, Füllenbach C, Murphy MF, Manzini P, Laspina S, Pendry K, et al. Programmes for the management of preoperative anaemia: audit in ten European hospitals within the PaBloE (Patient Blood Management in Europe) Working Group. *Vox Sang*. avr 2020;115(3):182-91.
121. Nouvelle instruction sur l'acte transfusionnel du 16 Novembre 2021 - [Internet]. 2022 [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sfvtt.org/actualites-2/nouvelle-instruction-sur-lacte-transfusionnel-du-16-novembre-2021/>
122. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. janv 2013;131(1):e6-11.
123. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 3 juill 2010;376(9734):23-32.
124. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 17 mai 2012;344:e3054.
125. Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med Oxf Engl*. juin 2015;25(3):151-62.
126. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 12 janv 2017;376(2):136-48.
127. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 26 mai 2022;386(21):1986-97.
128. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant JY. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation*. 1 févr 2015;1(1):62-74.
129. Masouros P, Antoniou G, Nikolaou VS. Efficacy and safety of tranexamic acid in hip fracture surgery. How does dosage affect outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Injury*. févr 2022;53(2):294-300.
130. Lazaru P, Bueschges S, Ramadanov N. Direct anterior approach (DAA) vs. conventional approaches in total hip arthroplasty: A RCT meta-analysis with an overview of related meta-analyses. *PloS One*. 2021;16(8):e0255888.
131. Xu CP, Li X, Song JQ, Cui Z, Yu B. Mini-Incision versus Standard Incision Total Hip Arthroplasty Regarding Surgical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 12 nov 2013;8(11):e80021.
132. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol*. avr 2018;36(4):609-21.

133. Fu SQ, Wang SY, Chen Q, Liu YT, Li ZL, Sun T. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surg.* 25 juill 2020;20(1):167.
134. Zhou X die, Li J, Xiong Y, Jiang L feng, Li W jun, Wu L dong. Do we really need closed-suction drainage in total hip arthroplasty? A meta-analysis. *Int Orthop.* nov 2013;37(11):2109-18.
135. Zhang Q dong, Guo W shou, Zhang Q, Liu Z hui, Cheng L ming, Li Z rong. Comparison between closed suction drainage and nondrainage in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* déc 2011;26(8):1265-72.
136. Alcelik I, Pollock RD, Sukeik M, Bettany-Saltikov J, Armstrong PM, Fisser P. A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty.* mars 2012;27(3):331-40.
137. Jiang FZ, Zhong HM, Hong YC, Zhao GF. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* janv 2015;20(1):110-23.
138. Ahmed I, Chawla A, Underwood M, Price AJ, Metcalfe A, Hutchinson C, et al. Tourniquet use for knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 déc 2020;12(12):CD012874.
139. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg.* janv 2020;107(2):e26-38.
140. Meybohm P, Choirapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR. Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore).* août 2016;95(31):e4490.
141. Dong Z, Han L, Song Y, Qi J, Wang F. Hemostatic techniques to reduce blood transfusion after primary TKA: a meta-analysis and systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* déc 2019;139(12):1785-96.
142. van Bodegom-Vos L, Voorn VM, So-Osman C, Vliet Vlieland TP, Dahan A, Koopman-van Gemert AW, et al. Cell Salvage in Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Joint Surg Am.* 17 juin 2015;97(12):1012-21.
143. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB, Khoo BL, Lim CT, Thierry JP. Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfus Med Oxf Engl.* oct 2017;27 Suppl 5:327-34.
144. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus.* avr 2011;9(2):139-47.
145. Alfonsi P, Bekka S, Aegerter P, SFAR Research Network investigators. Prevalence of hypothermia on admission to recovery room remains high despite a large use of forced-air warming devices: Findings of a non-randomized observational multicenter and pragmatic study on perioperative hypothermia prevalence in France. *PloS One.* 2019;14(12):e0226038.
146. 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.
147. Pan P, Song K, Yao Y, Jiang T, Jiang Q. The Impact of Intraoperative Hypothermia on Blood Loss and Allogenic Blood Transfusion in Total Knee and Hip Arthroplasty: A Retrospective Study. *BioMed Res Int.* 3 mai 2020;2020:1096743.
148. Balki I, Khan JS, Staibano P, Duceppe E, Bessissow A, Sloan EN, et al. Effect of Perioperative Active Body Surface Warming Systems on Analgesic and Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* nov 2020;131(5):1430-43.
149. Admin B. Prévention de l'hypothermie peropératoire accidentelle - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/prevention-de-lhypothermie-peroperatoire-accidentelle-au-bloc-operatoire-chez-ladulte/>
150. Kim MJ, Park Q, Kim MH, Shin JW, Kim HO. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin sensor (NBM-200) and portable hemoglobinometer (HemoCue) with an automated hematology analyzer (LH500) in blood donor screening. *Ann Lab Med.* juill 2013;33(4):261-7.
151. Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med.* oct 2019;38(5):539-48.
152. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for

- perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim.* oct 2013;32(10):e151-158.
153. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* juin 2011;112(6):1392-402.
 154. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al. [Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2014;33(5):370-84.
 155. Nagra NS, van Popta D, Whiteside S, Holt EM. An analysis of postoperative hemoglobin levels in patients with a fractured neck of femur. *Acta Orthop Traumatol Turc.* oct 2016;50(5):507-13.
 156. Shander A, Corwin HL. A Narrative Review on Hospital-Acquired Anemia: Keeping Blood where It Belongs. *Transfus Med Rev.* juill 2020;34(3):195-9.
 157. Patient Blood Management Guidelines | National Blood Authority [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
 158. Admin B. Gestion et prévention de l'anémie (hors hémorragie aigüe) chez le patient adulte de soins critiques - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2019 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/gestion-et-prevention-de-lanemie-hors-hemorragie-aigue-chez-le-patient-adulte-de-soins-critiques/>
 159. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med Oxf Engl.* févr 2018;28(1):22-39.
 160. Hallet J, Jayaraman S, Martel G, Ouellet JFB, Lin Y, McCluskey S, et al. Patient blood management for liver resection: consensus statements using Delphi methodology. *HPB.* avr 2019;21(4):393-404.
 161. Admin B. Réhabilitation améliorée après chirurgie orthopédique lourde du membre inférieur (Arthroplastie de hanche et de genou hors fracture) - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2019 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/rehabilitation-amelioree-chirurgie-orthopedique-lourde-membre-inferieur/>
 162. Alter C. Réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque adulte sous CEC ou à cœur battant - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2021 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/rehabilitation-amelioree-apres-chirurgie-cardiaque-adulte-sous-cec-ou-a-coeur-battant/>
 163. Lasocki S, Loupec T, Parot-Schinkel E, Vielle B, Danguy des Déserts M, Roquilly A, et al. Study protocol for a multicentre, 2x2 factorial, randomised, controlled trial evaluating the interest of intravenous iron and tranexamic acid to reduce blood transfusion in hip fracture patients (the HiFIT study). *BMJ Open.* 17 janv 2021;11(1):e040273.
 164. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet.* 1 juin 2019;393(10187):2201-12.
 165. Aubrun F. [Hip fracture surgery in the elderly patient: epidemiological data and risk factors]. *Ann Fr Anesth Reanim.* oct 2011;30(10):e37-39.
 166. Garofoli R, Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M. Secular trends of hip fractures in France: impact of changing characteristics of the background population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2019;30(2):355-62.
 167. Ageing and health [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 168. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mai 2011;22(5):1277-88.
 169. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Orthogériatrie et fracture de la hanche. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801173/fr/orthogeriatrie-et-fracture-de-la-hanche
 170. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Disponible sur:

- https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees
171. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Chirurgie des fractures de l'extrémité proximale du fémur chez les patients âgés. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2743741/fr/chirurgie-des-fractures-de-l-extremite-proximale-du-femur-chez-les-patients-ages
 172. SOFCOT [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Livre du Collège en téléchargement. Disponible sur: <https://www.sofcot.fr/cnp-cot/college-cfcot-vous-etes-etudiant/livre-du-college-en-telechargement>
 173. Le Manach Y, Collins G, Bhandari M, Bessissow A, Boddaert J, Khiami F, et al. Outcomes After Hip Fracture Surgery Compared With Elective Total Hip Replacement. *JAMA*. 15 sept 2015;314(11):1159-66.
 174. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PloS One*. 2012;7(10):e46175.
 175. Grigoryan KV, Javedan H, Rudolph JL. Orthogeriatric care models and outcomes in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. mars 2014;28(3):e49-55.
 176. Admin B. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2017 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/anesthesie-du-sujet-age-lexemple-de-fracture-de-lextremite-superieure-du-femur/>
 177. Ishimaru D, Ogawa H, Maeda M, Shimizu K. Outcomes of elderly patients with proximal femoral fractures according to positive criteria for surgical treatment. *Orthopedics*. 7 mars 2012;35(3):e353-358.
 178. Gao H, Liu Z, Xing D, Gong M. Which is the Best Alternative for Displaced Femoral Neck Fractures in the Elderly?: A Meta-Analysis. *Clin Orthop*. juin 2012;470(6):1782-91.
 179. BENOKBA DK. Luxation de la prothèse totale de hanche (PTH) [Internet]. Santé Orthopédique. 2018 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://sante.orthodz.com/2018/06/25/luxation-de-la-prothese-totale-de-hanche-pt/>
 180. SOFCOT [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Registre des prothèses de hanche. Disponible sur: <https://www.sofcot.fr/cnp-cot/registre-des-protheses-de-hanche>
 181. Cheng TE, Wallis JA, Taylor NF, Holden CT, Marks P, Smith CL, et al. A Prospective Randomized Clinical Trial in Total Hip Arthroplasty-Comparing Early Results Between the Direct Anterior Approach and the Posterior Approach. *J Arthroplasty*. mars 2017;32(3):883-90.
 182. Yan L, Ge L, Dong S, Saluja K, Li D, Reddy KS, et al. Evaluation of Comparative Efficacy and Safety of Surgical Approaches for Total Hip Arthroplasty. *JAMA Netw Open*. 31 janv 2023;6(1):e2253942.
 183. Juelsgaard P, Sand NP, Felsby S, Dalsgaard J, Jakobsen KB, Brink O, et al. Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing surgery for fractured hip randomized to incremental spinal, single-dose spinal or general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. nov 1998;15(6):656-63.
 184. Guay J, Parker MJ, Griffiths R, Kopp S. Peripheral nerve blocks for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 mai 2017;5(5):CD001159.
 185. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br*. mai 2004;86(4):561-5.
 186. Smith A, Moon T, Pak T, Park B, Urman RD. Preoperative Anemia Treatment With Intravenous Iron in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020;11:2151459320935094.
 187. Rogmark C, Johnell O. Primary arthroplasty is better than internal fixation of displaced femoral neck fractures: a meta-analysis of 14 randomized studies with 2,289 patients. *Acta Orthop*. juin 2006;77(3):359-67.
 188. Parker MJ, Gurusamy K. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;2006(4):CD001708.
 189. Wang J, Jiang B, Marshall RJ, Zhang P. Arthroplasty or internal fixation for displaced femoral

- neck fractures: which is the optimal alternative for elderly patients? A meta-analysis. *Int Orthop.* oct 2009;33(5):1179-87.
190. Zhan C, Kaczmarek R, Loyo-Berrios N, Sangl J, Bright RA. Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* mars 2007;89(3):526-33.
 191. seformeralageriatrie [Internet]. [cité 18 mai 2023]. chapitre1cneg. Disponible sur: <https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre1cneg>
 192. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires
 193. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol Ser A.* 1 mars 2001;56(3):M146-57.
 194. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juin 2009;64(6):675-81.
 195. Ryan G, Nowak L, Melo L, Ward S, Atrey A, Schemitsch EH, et al. Anemia at Presentation Predicts Acute Mortality and Need for Readmission Following Geriatric Hip Fracture. *JB JS Open Access.* 2020;5(3):e20.00048.
 196. Kim JH, Shin HJ, You HS, Park Y, Ahn KH, Jung JS, et al. Effect of a Patient Blood Management Program on the Appropriateness of Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. *J Korean Med Sci.* 27 févr 2023;38(8):e64.
 197. Rigal JC, Riche VP, Tching-Sin M, Fronteau C, Huon JF, Cadiet J, et al. Cost of red blood cell transfusion; evaluation in a French academic hospital. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* nov 2020;27(4):222-8.
 198. Riche VP, Fronteau C, Tching-Sin M, Koffi K, Rigal JC, Rozec B. Évaluation du coût d'un acte transfusionnel du point de vue d'un établissement hospitalier. *Transfus Clin Biol.* 1 sept 2019;26(3, Supplement):S18.
 199. Lasocki S, Capdevila X, Vielle B, Bijok B, Lahlou-Casulli M, Collange V, et al. Ferric derisomaltose and tranexamic acid, combined or alone, for reducing blood transfusion in patients with hip fracture (the HiFIT trial): a multicentre, 2 × 2 factorial, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Haematol.* sept 2023;10(9):e747-55.

ANNEXES

Annexe 1 : PROTOCOLE PBM AU CH DE DOUAI - CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE PROGRAMMÉE, DEPUIS 2018 :

Optimiser la masse sanguine	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance à l'anémie et la stratégie transfusionnelle
Phase pré-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Diagnostic de l'anémie, recherche des étiologies * Envisager les agents stimulants l'érythropoïèse (EPO) * Reprogrammer l'intervention après correction de l'anémie, voire contre-indication à la chirurgie en cas d'anémie non prise en charge 	<ul style="list-style-type: none"> * Identifier et appréhender les risques de saignement * Prise en charge des patients sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (selon recommandations) * Minimiser les bilans sanguins 	<ul style="list-style-type: none"> * Définir un seuil transfusionnel personnalisé pour chaque patient (selon HAS 2015) * Optimiser les réserves physiologiques (cardiaque et pulmonaire) * Établir un plan prévisionnel de prise en charge par patient avec des mesures personnalisées selon ses antécédents
Phase per-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Anti fibrinolytiques * Mesures d'épargne sanguine 	<ul style="list-style-type: none"> * Anti fibrinolytiques * Hémostase chirurgicale méticuleuse * Récupération / retransfusion du sang (cell saver) * Prévenir l'hémodilution en assurant la normovolémie 	<ul style="list-style-type: none"> * Optimisation du débit cardiaque et de l'oxygénation * Stratégies de transfusion restrictive
Phase post-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Traiter l'anémie * Supplémenter les carences vitaminiques et martiales * Éviter les interactions médicamenteuses aggravant un saignement 	<ul style="list-style-type: none"> * Précaution à la reprise du traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire * Maintenir la normothermie * Récupération du sang drainé * Anti fibrinolytiques * Minimiser les bilans sanguins 	<ul style="list-style-type: none"> * Diminution la consommation en oxygène * Prévenir et traiter les infections * Stratégies de transfusion restrictive

Annexe 2 : PROTOCOLE PBM AU CH DE DOUAI - CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE NON PROGRAMMÉE, DEPUIS 2020 :

Optimiser la masse sanguine	Minimiser les pertes sanguines	Optimiser la tolérance à l'anémie et la stratégie transfusionnelle
Phase pré-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Définition de l'anémie selon Hb < 13 g/dL (homme ou femme) * Bilan pré-opératoire obligatoire : Hb, ferritine, CST, B9, B12, CRP, fonction rénale * Supplémentation martiale IV par 1g de FERINJECT si anémie avec carence martiale ou carence martiale sans anémie * Supplémentation en B9 et / ou en B12 si carence avec ou sans anémie 	<ul style="list-style-type: none"> * Gestion de l'arrêt des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires selon recommandations (avec dosage des AOD si indication) * Chirurgie autorisée si dosage AOD inférieur à 50 UI ou INR < 1.5 si AVK * Bilan complémentaire selon contexte : si défaillance hémodynamique, sepsis ou insuffisance rénale aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> * Définir un seuil transfusionnel personnalisé pour chaque patient (selon HAS 2015) * Optimiser les réserves physiologiques (cardiaque et pulmonaire) : bilan cardiaque approfondi ou kinésithérapie respiratoire si nécessaire
Phase per-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Anti fibrinolytiques : EXACYL 1 g systématique avant incision 	<ul style="list-style-type: none"> * Hémostase chirurgicale méticuleuse * Récupération / retransfusion du sang (cell saver) en cas de dépose de matériel existant ou de fracture périprothétique 	<ul style="list-style-type: none"> * Optimisation du débit cardiaque et de l'oxygénation * ALR analgésique complémentaire ou infiltration chirurgicale * Stratégies de transfusion restrictive (un CGR à la fois)
Phase post-opératoire		
<ul style="list-style-type: none"> * Traiter l'anémie * Supplémenter les carences vitaminiques et martiales * Éviter les interactions médicamenteuses aggravant un saignement 	<ul style="list-style-type: none"> * Précaution à la reprise du traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire * Maintenir la normothermie * Anti fibrinolytiques : EXACYL per os si saignement abondant par les drains > 1L : 500 mg x 3/j * Minimiser les bilans sanguins : bilan J1 et J3 (Hb systématique post-opératoire) 	<ul style="list-style-type: none"> * Diminution la consommation en oxygène * Prévenir et traiter les infections * Stratégies de transfusion restrictive * Prévenir la douleur : analgésie multimodale * Stratégies de transfusion restrictive (un CGR à la fois)

Annexe 3 : DÉFINITIONS DES COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES

Les différentes complications post-opératoires de l'étude, analysées en critères de jugement secondaires, sont détaillées dans le tableau suivant.

Complication globale	Survenue d'au moins une complication parmi les suivantes : chirurgicale, hémodynamique, respiratoire, rénale, infectieuse, thrombo-embolique, ischémique et/ou algique
Complication chirurgicale	Survenue d'une aggravation de l'état du patient directement liée à la chirurgie, nécessitant ou non une reprise opératoire (malposition de matériel, défaut d'hémostase ou de cicatrisation, hématome ou infection précoce de site opératoire < 30 jours)
Complication hémodynamique	Survenue d'une défaillance parmi les suivantes : syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque aiguë dont OAP, état de choc (lactate > 2 mmol/L et nécessité d'amines vasopressives pour pression artérielle moyenne > 65 mmHg), arrêt cardio-circulatoire
Complication respiratoire	Survenue d'une défaillance parmi les suivantes : hypoxémie nécessitant un support en oxygène > 2 L/min, exacerbation hypercapnique de BPCO, pneumopathie infectieuse ou atélectasie, nécessité de ventilation non invasive ou de ventilation invasive en continu > 24h
Complication rénale	Survenue d'une insuffisance rénale aiguë définie selon les stades KDIGO (1 à 3) avec a minima : augmentation de la créatininémie de > 26 µmol/L en 48h ou > 50% en 7 jours et quantification de la diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12h
Complication infectieuse	Survenue d'un sepsis selon la définition SEPSIS-3 : présence d'une infection d'origine connue ou suspectée et dysfonction d'organe avec score SOFA ≥ 2. Pour l'étude : preuve microbiologique ou antibiothérapie probabiliste devant hyperthermie ≥ 38.5° et majoration du syndrome inflammatoire biologique (dont CRP)
Complication thrombo-embolique et ischémique	Survenue d'un événement documenté parmi les suivants : thrombose veineuse profonde quel que soit le site, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique
Complication algique	Survenue d'un état douloureux aigu intense avec échelle numérique ≥ 6/10 et nécessité de prescription d'antalgiques de palier III ou de geste anesthésique complémentaire (ALR)

Annexe 4 : SCORE DE QUALITÉ POUR L'ÉTUDE "PBM URG"

Score local établi pour l'étude "PBM URG", permettant de jauger de la qualité d'application des recommandations concernant les différents points clefs du PBM.

Points attribués	0.5 point	1 point	2 points	3 points
Optimisation de l'anémie et de la coagulation en pré-opératoire				
Bilan d'anémie pré-opératoire			X	
Bilan de coagulation pré-opératoire		X		
Contrôle du bilan de coagulation	X			
Fer IV pré-opératoire		X		
Gestion des anti-thrombotiques en pré-opératoire				
Arrêt des anti-thrombotiques		X		
Respect du délai d'arrêt si AOD ou réversion si AVK		X		
Optimisation de la tolérance à l'anémie en pré-opératoire				
Optimisation cardio-hémodynamique	X			
Attribution d'un seuil transfusionnel personnalisé			X	
Optimisation de l'hémostase et de l'analgésie per-opératoire				
Acide tranexamique IV			X	
Analgésie par ALR ou infiltration chirurgicale		X		
Gestion de l'anémie en post-opératoire				
Bilan d'anémie post-opératoire			X	
Supplémentation et optimisation de la masse sanguine en post-opératoire				
Supplémentation vitaminique		X		
Acide tranexamique IV		X		
Fer IV post-opératoire		X		
Transfusion raisonnée CGR par CGR				X

Deux niveaux de qualité PBM selon le score obtenu sur 20 points :

PBM **faible** : score strictement inférieur à 10 points

PBM **correct** : score de 10 points ou plus

Annexe 5 : EXTRAITS DE LA LETTRE D'INFORMATION PATIENT



LETTRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DESTINEE AU PATIENT

Promoteur de l'étude :
Centre hospitalier de DOUAI
1, route de CAMBRAI 59507 DOUAI

Titre complet de l'étude :
Intérêt de l'optimisation péri-opératoire de la masse sanguine par un protocole PBM (*Patient Blood Management*) chez les sujets âgés bénéficiant d'une chirurgie prothétique de la hanche après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
Évolution des pratiques en 5 ans au CH de Douai.
« PBM-URG »

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'une étude rétrospective d'évolution des pratiques, le Centre Hospitalier de Douai, en qualité de promoteur, souhaite réaliser un recueil puis une analyse de vos données médicales antérieures anonymisées, afin d'espérer répondre aux objectifs de l'étude sus-citée, à savoir étudier l'intérêt d'un protocole PBM (*Patient Blood Management*) mis en place depuis plusieurs années lors de chirurgies orthopédiques non programmées par pose de PTH (prothèse totale de hanche) en urgence.

Nous nous permettons de vous adresser ce courrier car vous avez fait l'objet d'une telle prise en charge entre 2016 et 2021, au Centre Hospitalier de Douai.

Cette étude est effectuée conformément à la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel, dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé.

Vos données personnelles, à savoir vos données médicales, pourront donc faire l'objet d'une collecte pour constituer une base de données anonymisées qui nous permettra de répondre aux objectifs de l'étude.

Votre participation est entièrement volontaire.

Formulaire d'opposition*

Mme / M. _____

(Nom, Prénom),

J'ai été destinataire d'une lettre d'information me proposant de permettre au Centre Hospitalier de Douai, responsable de traitement, de traiter mes données personnelles dans le cadre de l'étude citée ci-après "**Intérêt de l'optimisation péri-opératoire de la masse sanguine par un protocole PBM (*Patient Blood Management*) chez les sujets âgés bénéficiant d'une chirurgie prothétique de la hanche après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Évolution des pratiques en 5 ans au CH de Douai. « PBM-URG »**"

Toutefois, après avoir reçu l'ensemble des informations relatives à ce traitement,

JE M'OPPOSE À L'UTILISATION DE MES DONNÉES PERSONNELLES DANS LE CADRE DE CETTE RECHERCHE SELON LES MODALITÉS DÉCRITES DANS LA LETTRE D'INFORMATION.

Je reste libre, à tout moment, de changer d'avis, et de ne plus m'opposer à l'utilisation de mes données pour cette recherche.

Je confirme avoir reçu un exemplaire original de ce document daté et signé

A _____ Le _____

Signature :

AUTEURE : Nom : KRAWCZYK

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 27 septembre 2023

Titre de la thèse : Intérêt d'un protocole PBM pour l'optimisation péri-opératoire du capital sanguin des sujets âgés bénéficiant d'une chirurgie prothétique de la hanche après fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Etude "PBM URG"

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation, Médecine péri-opératoire

DES : Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire

Mots-clés : PBM, anémie, transfusion, orthogériatrie, PTH, complications post-opératoires

Résumé :

Rationnel : Contrairement à la chirurgie programmée, les données de l'intérêt du PBM en chirurgie urgente demeurent insuffisantes. La chirurgie de hanche sur FESF chez les sujets âgés est pourvoyeuse d'anémie et de recours à la transfusion sanguine, souvent délétères. L'objectif de l'étude "PBM URG" est d'évaluer l'intérêt d'un protocole PBM sur l'épargne transfusionnelle dans cette chirurgie hémorragique non programmée.

Méthode : Dans cette étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au Centre Hospitalier de Douai, ont été inclus des patients de plus de 70 ans opérés d'une PTH pour FESF, répartis en deux groupes : sans PBM (2016 - 2017) et avec PBM (2020 - 2021). L'objectif principal compare le taux de transfusion péri-opératoire entre les deux groupes pour l'obtention d'une hémoglobine de sortie comparable. L'étude respecte le principe de non-opposition des patients.

Résultats : 215 patients étaient analysés (78 "sans PBM" vs 137 "avec PBM"). Le taux de transfusion globale diminuait de 37.2% (groupe "sans PBM") à 23.4% (groupe "avec PBM"), ($p = 0.032$) quel que soit le taux d'hémoglobine de sortie, ($p = 0.51$). Le taux de complications post-opératoires était d'autant plus élevé que l'anémie pré-opératoire était sévère, ($p = 0.024$) et que le patient recevait une transfusion sanguine, ($p = 0.006$). Depuis l'application du protocole PBM, le taux de transfusion post-opératoire diminuait de 34.6% à 16.8%, ($p = 0.003$). La prescription de fer intraveineux augmentait de 21.8% à 60.6% ($p < 0.001$) et celle d'acide tranexamique augmentait de 28% à 81.3% ($p < 0.001$). Appartenir au groupe "avec PBM" permettait de bénéficier d'une réduction d'environ 70% du risque relatif de recevoir 2 CGR sur le séjour par rapport à aucun, OR 0.311 (0.152 ; 0.638), ($p = 0.0029$). Le coût transfusionnel total était moins élevé avec l'application du protocole PBM, ($p = 0.002$).

Conclusion : En accord avec la littérature, l'étude "PBM URG" démontre l'efficacité du PBM sur l'épargne transfusionnelle en chirurgie de hanche non programmée chez les sujets âgés. Elle confirme davantage de complications en corrélation avec la sévérité de l'anémie pré-opératoire et la réalisation d'une transfusion sanguine.

Composition du Jury :

Président : Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Docteur Philippe CABRE, Docteur Mikaël TCHAPARIAN

Directeur de thèse : Docteur Ali AL LAZKANI