



HAL
open science

Évolution du profil de l'acte transfusionnel en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle : étude rétrospective sur 6 ans

Thibaud Besnard

► **To cite this version:**

Thibaud Besnard. Évolution du profil de l'acte transfusionnel en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle : étude rétrospective sur 6 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431034

HAL Id: dumas-02431034

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431034>

Submitted on 7 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3063

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 juin 2019

Par **Thibaud BESNARD**

Né le 27 février 1991 à AGEN (47)

**Evolution du profil de l'acte transfusionnel en chirurgie cardiaque
sous circulation extra-corporelle : étude rétrospective sur 6 ans**

Directeur de la thèse

Madame le Docteur Maryse PUNTOUS

Rapporteur de la thèse

Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du Jury
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Juge
Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE	Juge
Monsieur le Docteur Alain REMY	Juge

Remerciements

Aux membres du Jury

A notre directrice de thèse Madame le Dr Maryse PUNTOUS, nous vous remercions d'avoir encadré ce travail, de votre investissement, de votre grande expertise sur le sujet et de vous être rendue aussi disponible. Ce travail nous a permis d'approfondir nos connaissances dans le domaine de la transfusion sanguine en chirurgie cardiaque, et de nombreux projets sont à venir.

A notre président du Jury Monsieur le Pr Alexandre OUATTARA, nous vous remercions de nous avoir proposé ce travail, de votre investissement, de votre engagement dans notre formation, de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et surtout merci pour votre disponibilité. Nous vous remercions de votre confiance et des opportunités futures que vous nous offrez. Soyez assuré de notre profond respect.

A notre rapporteur de thèse Monsieur le Pr Bertrand ROZEC, nous sommes honorés que vous ayez accepté de rapporter notre travail. Nous vous remercions d'avoir pris de votre temps pour lire cette thèse malgré les délais et pour la réponse rapide que vous nous avez apporté. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A nos juges

A Monsieur le Pr Louis LABROUSSE, vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail. Nous sommes sûrs que votre expertise permettra d'approfondir la réflexion sur ce sujet. Soyez assuré de notre profonde estime et de notre respect.

A Monsieur le Pr Matthieu BIAIS, merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse. Merci pour votre accueil, votre enseignement, les moments de sérieux mais également plus léger, pour la convergence professionnelle.

A Monsieur le Dr Alain REMY, merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ton accueil, pour ton savoir-faire, pour ces moments de bonne humeur passés et à venir, qu'ils soient encore nombreux.

A toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu tout au long de ces années :

Ma famille : mes parents qui m'ont soutenu en toutes circonstances, sans qui je n'aurais pas franchi ne serait-ce que la première année, ma sœur malgré ton gros wawa, tu as quand même fini dans le droit chemin ;), mon grand-père, ton énergie et ta fierté.

Anaïs, depuis notre première rencontre dans cette Clio, les suivantes assez furtives, on aura parcouru du chemin :) Merci pour ton aide, ta présence, ton soutien et ton Amour.

Pierrick, pour ton amitié depuis plus de 15 ans, toutes ces après-midis dé**nnes, toutes les fois où ça aurait pu mal finir, toutes ces soirées, toutes les fois où on s'est mis lactose. J'attends toujours mon tour d'hélico...

Etienne et Caza...Agen...pour tout ce temps passé ensemble, nos sous colles/pizzas avec Dargy, nos soirées et lendemains cata, nos voyages culturels aaaaaah.

Caza notre écurie...Ouaaaaah. Pas merci pour toutes les fois où tu ne m'as pas réanimé et où tu l'as joué perso ^^

Etienne (LBB), et ton organisation, je suis vraiment heureux de témoigner pour vous l'année prochaine :)

Mathilde, désolé que Caza t'ait faite pleurer si souvent, et attention au Campagnol roussâtre.

Ventu que tu continues dans le bonheur, tu auras grandi plus vite que nous :), aux autres agenais Alex, Kevin, Maxime...

Florian, pour ces plus de 20 ans d'amitié, pour nos débuts houleux, tous ces étés et plus passés ensemble, les essais en ripeurs ou livreurs de spiritueux :)

Rominou et Charlayyy, mes (moyens) copains, votre amitié (amour ?) sans faille. Il me tarde de retourner aux aprèm surf/body avec les 3m attendus de romain ;)

Au Haras : JB et Stef, aux débuts paisibles, aux films et Pizza Papa, à tes nettoyages JB, à vos séchages en tout genre dans l'appart, et à cette fin en torche (même si ce n'est pas vraiment la fin)

A la FF : Tiff, Claire, Gravy, Toulouse, Camille, Carole, Jérèm, JAT, Béné, Laure, Marinou, Léa, Rochette, Diego, Horty, Raph...pour tous ces moments fabuleux passés ensemble, toutes ces vacances à droite à gauche, que cela continue.

A Montardon, à ces occupants et amis Alizée, Féfé, Greg (fiiiils), Kimmy, Toto, au CDI, à nos soirées, mais surtout au gras, au gras, au gras !!!

Aux Bordelais RPZ, ce condensé d'amis rencontrés au cours des expériences suscitées. Avec une mention spéciale à Caro, Elo, Alice, LauLau, JoJo...

Aux affreux : mon Pierrot nos volleys, nos soirées, tu m'auras sauvé la vie plus d'une fois en rentrant :) ; Géo, a quand ces virées en moto, et ooonnn y vaaaa ; M. le Ministre et ton bien-parler, tu es une belle rencontre, mes hommages. Lannouille...Groos...

Co-internes, amis...hô chi minh, chadef, jaucha, bonnito, didier, laura, émeline, lasuce, beurton, hugo, chibré, juju, poteau, captain jacob, margaux, barthouze, arthurito, lucie, la team rocket bardonchon et miloude.....

A la folle équipe de Miami avec qui j'ai pu accomplir la phase finale du travail, non sans mal au flambant 1029 Truman Avenue. Ça c'est mes gars sûrs ! Feu !

Mes chefs : Cédric merci pour ton énergie et ton aide pour le mémoire, Chacha, Susu la pink rocket (un jour tu te souviendras de mon prénom peut être ^^), Marie...et tous les autres. A Arcachon, Périgueux, la Réa cardiaque <3, Neuroréa, Maternité, Pau, Réa dige, Réa chir, Déchocage, Réa med, Réa thoracique !!!!

A tous mes futurs collègues de Réa cardiaque, je suis vraiment content de rejoindre votre équipe.

Table des matières

Résumé en français	5
Liste des abréviations	7
I. Introduction.....	8
a) Coagulopathie de la circulation extra-corporelle.....	8
b) L'anémie	11
c) Transfusion sanguine : généralités.....	11
d) Modalités de la transfusion sanguine	14
e) Le coût	17
f) Modalités d'épargne sanguine	18
II. Objectifs.....	20
III. Article original	21
IV. Discussion	59
V. Conclusion	75
VI. Références.....	77
VII. Serment d'Hippocrate	82

Résumé en français

Introduction

La chirurgie cardiaque est associée à un fort taux de transfusion. L'anémie pré-opératoire est fréquente et associée à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire. La transfusion est également associée à un surrisque de complications. Malgré des recommandations prônant des seuils transfusionnels bas ainsi qu'une attitude restrictive, la transfusion reste extrêmement fréquente.

L'objectif principal est : d'évaluer l'évolution du taux de transfusion en produits sanguins labiles sur différentes périodes. Les objectifs secondaires sont : d'évaluer les changements du profil des patients transfusés, des complications ainsi que le taux de transfusions abusives sur différentes périodes.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée entre janvier 2011 et mai 2016, sur base de données du service de Réanimation de chirurgie cardiaque, la base PESSAC, implémentée prospectivement, avec tous les patients bénéficiant de chirurgie cardiaque. Tous les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque conventionnelle sous Circulation Extra-Corporelle (CEC) durant les quatre premiers mois de chaque année ont été inclus dans cette étude.

Résultats :

2534 patients ont été opérés sur la période étudiée. 1826 patients (72,6%) ont été transfusés en produits sanguins labiles. Parmi eux 91,9% ont reçu au moins un CGR, 30,3% un PFC, 43,9% un CP, 38,4% un médicament dérivé du sang (complexe prothrombinique, fibrinogène ou les deux). La transfusion massive représentait 21,8% des patients transfusés. La transfusion abusive représentait 27,3% des patients transfusés pour un total de 931 unités de CGR. Le taux de mortalité global était de 1,8%.

Discussion

Un très grand nombre de patients opérés de chirurgie cardiaque conventionnelle est concerné par la transfusion que ce soit en CGR ou PFC et CP mais également par les médicaments dérivés du sang. Nous remarquons un fort taux de transfusion dans notre cohorte en comparaison avec la littérature, qui néanmoins est très hétérogène. Nous observons également un fort taux de recours aux produits hémostatiques en comparaison avec d'autres études, sans augmentation du taux de complications

thrombotiques. La transfusion dite « abusive », n'est pas rare, mais en nette diminution depuis 2011.

Conclusion :

La transfusion est omniprésente avec 72,6% de patients transfusés dont 27,3% potentiellement évitables. Les efforts doivent s'orienter vers le *patient blood management*, avec une prise en charge personnalisée d'épargne sanguine et transfusionnelle.

Liste des abréviations

AA : Aorte Ascendante

C : Combine

CCP : Concentrés de Complexes Prothrombiniques

CEC : Circulation Extra-Corporelle

CF : Concentrés de Fibrinogène

CGR : Concentré de Globules Rouges

CP : Concentré Plaquettaire

CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse (a garder, un occurrence ?)

Hb : Hémoglobine

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTC : Hématocrite

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

F-x : Facteur x

MCP : Mélange de Concentrés Plaquetitaires (a garder, 1 occurrence ?)

O₂ : Dioxygène

P : Pontage

PBM : Patient Blood Management

PFC : Plasma Frais Congelé

PSL : Produit Sanguin Labile

RR : Risque Relatif

RVAo : Remplacement Valvulaire Aortique

TACO : Transfusion Associated Circulatory Overload

tPA: tissue Plasminogen Activator

TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury

V : Valvulaire

I. Introduction.

a) Coagulopathie de la circulation extra-corporelle.

En chirurgie cardiaque pour la plupart des interventions, le cœur doit être arrêté et ouvert, pour un accès facilité aux différentes structures. Pour que le reste de l'organisme puisse être perfusé, la mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC) est essentielle. Cette dernière est composée de différentes pompes, lignes de tuyauterie et réservoirs. Le sang est donc en contact avec l'oxygène et des matériaux anorganiques. Tous ces rapports du volume sanguin avec des substances non physiologiques entraînent une activation inappropriée et large de la coagulation emmenant en grande partie à sa perturbation comme cela a été montré par *Sniecinski et al.* (1) au cours d'une revue de la littérature. On retrouve de manière succincte :

- **La phase contact** : avec une auto-activation du Facteur-XII (F-XII) lié au contact avec des surfaces anioniques, entraînant la génération de kallibréine à partir de la pré-kallibréine. Cette dernière clive le kininogène en forme active les bradykinines et permettant l'activation de la voie intrinsèque via le F-XI mais également l'activation de la fibrinolyse.
- **La voie extrinsèque** est activée via le contact avec les matériaux exogènes et le F-VII et entraîne une génération de thrombine et de fibrine solubles non liées à une brèche vasculaire et normalement non présentes à l'état libre dans le sang.
- **Les plaquettes** qui sont notamment activées par la fibrine, relarguent des facteurs activateurs, fixent la thrombine et s'agrègent. Cela participe à la diminution de leur activité ultérieure et à la consommation de facteurs.

- **Une hyper-fibrinolyse** liée à l'activation des voies suscitées. Elle entraîne, via le tPA et la plasmine, une destruction de la fibrine et donc une consommation de fibrinogène, le rendant moins disponible pour la coagulation post-opératoire.
- **L'inflammation systémique**, générée par la CEC, exacerbe l'activation de la coagulation, notamment via l'expression de facteur tissulaire et la voie extrinsèque.

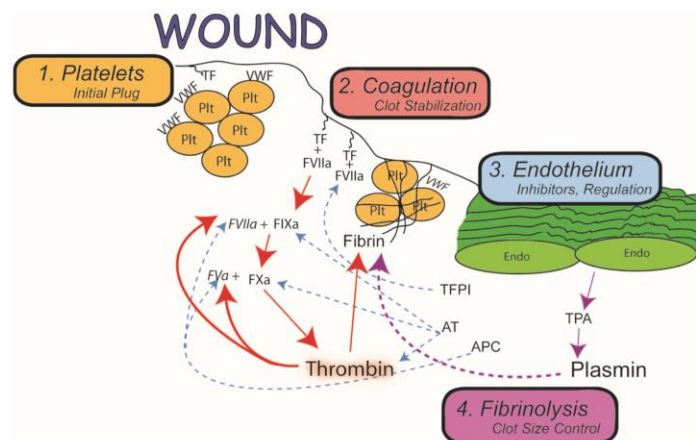


Figure 1. Normal hemostasis. 1. Initial plug formation begins with von Willebrand factor (VWF) binding to collagen in the wound and platelets (plt) adhering to VWF. 2. Coagulation is initiated by small amounts of active factor VII (FVIIa) in blood binding to the exposed tissue factor (TF) in the wound, leading to activation of factor IX (FIXa) and factor X (FXa), which in turn initiates the conversion of prothrombin to thrombin. Thrombin creates a positive feedback loop by activating factors VIII (FVIIIa) and V (FVa), which increases FIXa and FXa's conversion of prothrombin to thrombin. This local burst of thrombin production at the wound site converts soluble fibrinogen into a fibrin mesh that stabilizes the initial plug. 3. Clot formation away from the site of injury is prevented by antithrombin (AT), which destroys thrombin and FXa, FIXa, and FXIa, activated protein C (APC), which destroys FVIIIa and FVa, and tissue factor pathway inhibitor (TFPI), which destroys TF-VIIa complexes. 4. Additionally, the endothelium (endo) secretes tissue plasminogen activator (tPA), which binds to fibrin and converts plasminogen to plasmin, which in turn lyses the fibrin. Once a stable clot is formed and the wounded tissue is no longer exposed, the regulatory proteins and fibrinolytic proteins prevent further thrombus formation.

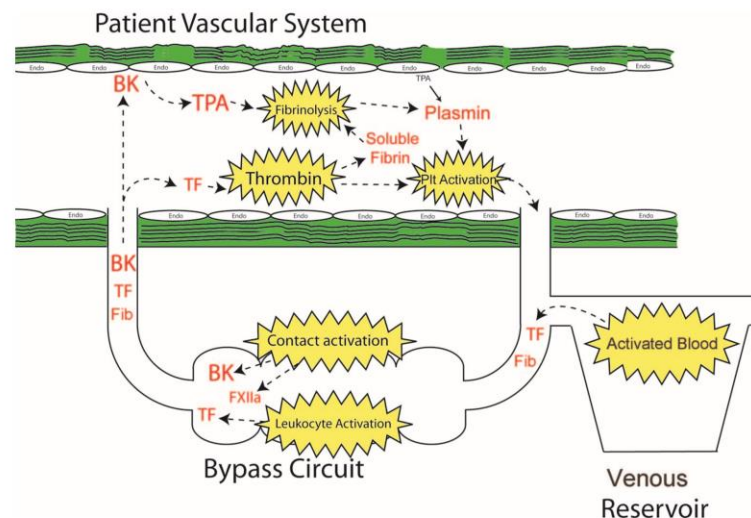


Figure 6. Summary of hemostatic activation mechanisms on cardiopulmonary bypass (CPB). BK = bradykinin; FXIIa = activated factor XII; TF = tissue factor; TPA = tissue plasminogen activator; Plt = platelets; Fib = fibrin degradation products; Endo = endothelium. Details provided in text.

Figure 1 d'après Sniecinski et al. (1) *En haut* : résumé des voies normales de la coagulation.

En bas : Résumé des mécanismes de l'action de l'hémostase dans la circulation extra-corporelle.

C'est la raison pour laquelle le patient doit être anti-coagulé par de fortes doses d'héparine non fractionnée (HNF) (300UI/kg) à l'amorçage de la CEC, pour inactiver complètement la formation de thrombine. Un traitement anti-fibrinolytique est également initié permettant de réduire cette fibrinolyse. Cet état est néanmoins responsable de thromboses, mais également pourvoyeur de saignements par défaut d'hémostase médicale.

Par ailleurs même s'il existe des méthodes de préventions, il s'agit d'une chirurgie hémorragique car intéressant directement le contenant sanguin, avec des pertes à tous les niveaux : lors de l'ouverture des cavités, de l'amorçage, de l'hémodilution. Le risque hémorragique se poursuit pendant la phase post-opératoire initiale, avec dans de nombreux cas la persistance de la coagulopathie initiée par la CEC, avec nécessité d'une réintroduction précoce des médicaments antithrombotiques.

Pour toutes ces raisons la chirurgie cardiaque est associée à un fort taux de transfusion sanguine (2), 27,8% des patients opérés d'un RVAo isolé étaient transfusés en 2014-2015 en France. On retrouve des taux allant de 31% à 56% au Royaume-Uni(3). Cette spécialité reste également une importante consommatrice de produits sanguins labiles (PSL)(4-6) : 10390 PSL sur 52285 consommés soit 19,9% l'ont été par la chirurgie cardiaque à Bordeaux en 2016.

b) L'anémie

L'anémie préopératoire est associée à une augmentation des complications, de la transfusion, de la quantité de concentrés érythrocytaires transfusés en péri-opératoire (7).

L'anémie est définie par une $Hb < 13g.dL^{-1}$ chez l'homme et $Hb < 12g.dL^{-1}$ chez la femme (8). Cette dernière est extrêmement fréquente en péri-opératoire de chirurgie cardiaque. En témoigne l'étude de Deepak et al. (7) qui retrouvait une prévalence de 52% en pré-opératoire, ou celle de Klein et al. (9) sur plus de 20000 patients au Royaume-Uni qui retrouvait une prévalence de 31% d'anémie. Même minime, elle n'est pas anodine, en effet une anémie préopératoire juste sous le seuil et d'autant plus si elle est sévère $< 10g.dL^{-1}$ est associée à une augmentation de la mortalité à long terme (10,11), mais également des complications post-opératoires (12,13).

c) Transfusion sanguine : généralités

L'objectif de la transfusion est double : en premier lieu celui de la transfusion érythrocytaire est d'améliorer le transport en dioxygène (O_2), et celui de la transfusion en plasmas frais congelés (PFC) et concentrés plaquettaires (CP) est d'assurer une hémostase biologique correcte.

Le Transport artériel en O_2 (TaO_2) est dépendant de multiples facteurs (14): du taux d'hémoglobine, de la saturation en oxygène de l'hémoglobine, de la consommation en O_2 de l'organisme, de débit cardiaque, ainsi que de la pression partielle artérielle en O_2 . Le taux d'Hb joue un rôle extrêmement prépondérant dans le transport en O_2 au même titre que le débit cardiaque.

Le CGR est préparé à partir d'une poche issue de don de sang entre 2h et 24h suivant le don. Elle bénéficie ensuite d'une transformation systématique, en France, par déleucocytation par l'ajout d'une solution de conservation (SAG-M). Ils contiennent au minimum 40g d'hémoglobine, un hématicrite compris entre 50% et 70%, avec un taux d'hémolyse en fin de conservation inférieur à 0,8%. Leur volume est en moyenne de 284mL ±28mL (15).

Concernant l'hémostase, les PFC ont pour but de rétablir l'homéostasie biologique de la coagulation en apportant des facteurs pro-coagulants, mais aussi anti-coagulants et régulateurs. La préservation de l'activité des facteurs de coagulation dans les poches est contrôlée par la mesure de la concentration de facteur VIII et du fibrinogène. Le plasma est obtenu soit au cours d'un don de sang total, soit par aphérèse au cours d'un don dédié. Il existe plusieurs qualifications selon la méthode de sécurisation : PFC-SD (viro-atténué par solvant détergent), PFC-IA (viro-inactivé par amotosalem), PFC-Se (sécurisé par contrôle sérologique sur le donneur à distance du don) et le PLYO (plasma cryodesséché, pour une utilisation militaire notamment).

La norme française pour le facteur VIII exige qu'elle soit d'au moins 0,7 UI/mL pour le PFC-Se et d'au moins 0,5 UI/mL pour le PFC-IA, le PFC-SD et le plasma lyophilisé (16).

Il existe 2 types de CP : le Mélange de Concentrés Plaquettaires (MCP) provient du mélange de 4 à 6 couches leuco plaquettaires issues de l'extraction *in vitro* des plaquettes contenues dans un don de sang total. Le MCP contient toujours un anticoagulant de type CPDA (citrate, phosphate, dextrose, adénine). Le Concentré de Plaquettes d'Aphérèse (CPA) provient de l'extraction sélective des plaquettes, *ex vivo*, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses globules rouges, et une

partie plus ou moins importante de son plasma (don par aphérèse). Le CPA contient toujours un anticoagulant de type ACD (acide citrique, citrate, dextrose)(17).

La transfusion érythrocytaire et plus largement en produits sanguins labiles n'est pas dénuée de risques. En effet elle expose à de multiples complications de différents ordres, non spécifiques à la chirurgie cardiaque (18–21) : réaction fébrile non hémolytique, allergiques, immunologiques, surcharge hémodynamique, complications métaboliques, infectieuses, ou encore à des erreurs humaines.

Les PSL ont des durées de conservation limitées : 42j entre 2°C et 6°C pour les CGR, 1 an à -25°C pour les PFC et 5j entre 20°C et 24°C pour la plupart des CP. Dans ce domaine, la durée de conservation des concentrés érythrocytaire avait été initialement associée à une augmentation des complications chez les patients de chirurgie cardiaque, due à une altération de la qualité des globules rouges et à une augmentation des produits de dégradation de ces derniers (22). Cependant des études plus récentes et plus robustes tendent à montrer le contraire (23,24). La durée du stockage des CGR n'entre pas en compte pour ces raisons dans le choix des poches à administrer.

Nous devons également aborder le développement des médicaments dérivés du sang : les MDS, sans pour autant pouvoir parler de transfusion à proprement dit. Ces derniers peuvent être humains, c'est-à-dire extraits par fractionnement du plasma issu essentiellement d'aphérèse, ou bien recombinants, c'est-à-dire créés par génie génétique. Ils sont de différentes sortes :

- Concentrés de fibrinogène (CF)

- Concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) : composés de 3 ou 4 facteurs : II, VII, IX, X.

- Autres: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA), concentrés d'antithrombine III...

Ils sont principalement indiqués en France dans les hémorragies graves sous anticoagulants ou en cas d'hypo fibrinogénémie.

d) Modalités de la transfusion sanguine

Quand on parle de transfusion sanguine, il faut distinguer la transfusion au cours d'hémorragie grave avec instabilité hémodynamique, de la transfusion en état stable.

Au cours d'hémorragies graves, la transfusion a plusieurs objectifs indissociables : assurer le transport en O₂ par l'apport d'Hb, assurer la stabilité hémodynamique par le remplissage qu'elle procure, mais également d'éviter ou corriger la coagulopathie qui pourrait entretenir voire aggraver le saignement.

En traumatologie, il existe la notion de réanimation hémostatique : « *damage control* » avec un recours précoce à des ratios élevés CGR:PFC de l'ordre de 1:1 dès lors que plus de 3CGR sont nécessaires et d'y associer des plaquettes au bout de six unités transfusées permettant d'améliorer le devenir des patients (25,26). En chirurgie cardiaque plus spécifiquement, la prise en charge d'hémorragie massive est relativement courante. La littérature est discordante, mais tend à montrer, comme dans l'étude de *Delanay et Al.* (27) amélioration du pronostic en terme de mortalité et de défaillance d'organe quand des ratios élevés CGR:PFC:CP sont utilisés.

Hors choc hémorragique, les choses sont bien différentes et peuvent être moins aisées. En effet l'objectif de la transfusion érythrocytaire est de corriger une anémie chez les patients, afin d'améliorer leur transport en oxygène. Mais d'un autre côté elle est associée à une augmentation des complications post-opératoires et une altération du pronostic à long terme chez les patients.

En chirurgie cardiaque la transfusion est associée à une augmentation de la mortalité des patients, des complications thrombotiques, infectieuses et du coût du séjour hospitalier. Plusieurs études (28,29) retrouvent également une relation dose-dépendante entre la quantité de produits transfusés et le taux de complications. Cette association est statistiquement la plus forte parmi de nombreux facteurs de risques de complications. Cela se vérifie également pour de faibles quantités transfusées, 1 ou 2 CGR, comme le montrait l'étude de *Surgenor et al.* (30) en 2009 sur plus de 9000 patients avec une augmentation de 15% de la mortalité à 6 mois, ou celle de *Kinunnem et al.* (31) en 2017 qui sur près de 4000 patients opérés de pontages aorto-coronariens retrouvaient une augmentation du taux d'insuffisance rénale, d'infection et de la durée du séjour.

L'anémie préopératoire est dangereuse car doublement pénalisante : d'une part elle augmente la morbi-mortalité postopératoire proportionnellement à son importance ; d'autre part elle augmente le risque d'être transfusé et donc de subir une aggravation supplémentaire de cette morbi-mortalité.

Il apparaît donc nécessaire, à l'état stable, de guider la pratique transfusionnelle en CGR. Ainsi des seuils transfusionnels ont été proposés, selon les comorbidités des patients, par certaines sociétés savantes :

- La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et la Haute Autorité de Santé (HAS) (15) propose un seuil de 7g.dL^{-1} chez le patient sans antécédent, $8\text{-}9\text{g.dL}^{-1}$ chez le patient ayant des antécédents cardio-vasculaires, et 10g.dL^{-1} chez le patient ayant une insuffisance coronarienne aigüe ou une insuffisance cardiaque sous β -bloquants.
- L'Association Européenne d'Anesthésiologie (32) propose des seuils de $6\text{-}7\text{g.dL}^{-1}$, 8g.dL^{-1} chez le patient ayant une cardiopathie ischémique, et en aucun cas au-delà de 10g.dL^{-1} .
- L'American Association of Blood Banks (33) recommande un seuil de 7g.dL^{-1} pour initier la transfusion chez le patient sans antécédent, et 8g.dL^{-1} chez le patient ayant des pathologies cardio-vasculaires, en chirurgie cardiaque ou orthopédique.

Quand on s'intéresse à l'aspect hémostatique de la transfusion, hors hémorragie massive, les CP et PFC ont pour objectif de restaurer l'hémostase. Cela que ce soit en rapport avec un traitement antithrombotique ou non, en vue d'un geste invasif, ou au cours d'un saignement à risque.

La transfusion plaquettaire prophylactique est communément recommandée en cas de geste invasif associé à une thrombopénie $< 50\text{G.L}^{-1}$, cependant elle n'est pas recommandée en chirurgie cardiaque, même en cas de traitement par anti-agrégants plaquettaires (17). Elle peut être indiquée en cas de saignement microvasculaire associé à une thrombopénie $< 50\text{G.L}^{-1}$ ou supérieur si antiagrégants, mais surtout doit s'intégrer dans un algorithme de prise en charge globale de gestion du saignement (34).

La transfusion en PFC a pour but de restaurer le taux de facteurs en cas de chirurgie en urgence, où des traitements par AVK ou anticoagulants oraux directs n'auraient pas été arrêtés et seraient efficaces. Elle est indiquée également en cas de saignement microvasculaire associé à un TP < 40%, à la posologie de 10 à 15mL.kg⁻¹ (16).

Toujours dans une tentative d'épargne de PSL, et sans pouvoir littéralement parler de transfusion, nous devons aborder les médicaments dérivés du sang. Leur place n'est pas clairement identifiée. En France ils sont recommandés dans le cadre de saignements associés à un traitement anticoagulant, mais ils pourraient avoir un intérêt dans le cadre de saignement post-opératoire, sans majoration des effets secondaires (35).

e) Le coût

Au-delà des risques en rapport avec la transfusion sanguine, cette dernière à un coût, même si le don est bénévole en France. En effet après avoir ajouté les différents matériels, le personnel de toute la chaîne de mise en forme, l'ensemble des tests de dépistages et le stockage, les coûts augmentent.

En France les coûts sont de (36) :

- 197€ pour un CGR déleucocyté
- 85€ pour un PFC de 200mL
- 80€ pour un CP de $1,0 \times 10^{11}$ puis 40€ par tranche de $0,5 \times 10^{11}$ supplémentaires
- 678€ pour 1,5g de fibrinogène humain (type CLOTAFFACT™)
- 72,5€ pour 250UI de CCP (type KANOKAD™)

A cela il faut ajouter le coût des éventuelles complications, allongement de durée de séjour hospitalier.

f) Modalités d'épargne sanguine

Dans cette logique d'épargne sanguine tant sur le côté complications que sur le côté coût global, de nombreuses équipes se sont intéressées aux facteurs de risques de la transfusion sanguine, afin de tenter d'établir des scores prédictifs de transfusion sanguine. De nombreux scores prédictifs ont été développés tels que TRUST, TRACK, ACTA-PORT, avec cependant une efficacité limitée, les AUC ne dépassant jamais 0,85. Ces études permettent néanmoins d'isoler des facteurs de risques de transfusion comme (3,37–39) :

- Sexe féminin
- Age: > 65ans(37), > 67ans (38), >70ans (3)
- Anémie pré-opératoire (3), Hb<13,5g.dL⁻¹ (37), HTC<40% (38)
- Surface corporelle <2,3 m² (3)
- Chirurgie non programmée (37)
- Créatinine > 88μmol.L⁻¹ (3), >120μmol.L⁻¹ (37)
- Type de chirurgie : pontages isolés ou valve versus chirurgie combinée ou de l'aorte ascendante (3,37,38)
- Reprise chirurgicale à distance (37)

Même si ces scores ne permettent pas de changer les pratiques per et post-opératoires, car la plupart des facteurs ne sont pas modifiables, ils permettent néanmoins d'isoler des catégories de patients à haut risques de transfusion en

concentrés érythrocytaires et permettent d'optimiser le pré-opératoire de ces patients.

D'autres modalités d'épargnes existent, et à plusieurs niveaux : anesthésique et chirurgical, pré et post-opératoire.

Il reste cependant du chemin à parcourir comme le montre une revue de la littérature concernant la transfusion dans des conditions cliniques stables, qui révèle que 59% des transfusions sont inappropriées (40). De même au sein d'un même hôpital, les taux d'hémoglobine considéré comme une indication à la transfusion varie de 7,0 à 10,0 g.dL⁻¹ (41).

A la lumière de tout cela, il nous est apparu opportun de réaliser une étude sur notre hôpital, en chirurgie cardiaque et plus précisément au bloc opératoire et en réanimation post-opératoire, là où se concentre la majeure partie de la transfusion.

II. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'évolution sur six années consécutives le profil de l'acte transfusionnel des patients opérés de chirurgie cardiaque conventionnelle sous circulation extra-corporelle.

III. Article original

Evolution of transfusion practices in cardiac surgery under cardio-pulmonary bypass: a retrospective study over 6 years.

Thibaud Besnard, MD¹, Benoit Duval, MD¹, Anaïs Maffre, MD³, Stefano Mion, MD¹,

Louis Labrousse, MD⁴, Julien Imbault, MD¹, Maryse Puntous, MD⁵,

Alexandre Ouattara, MD, PhD^{1,2*}

¹CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

³Univ. Bordeaux, Epidemiology, 33000 Bordeaux, France

⁴CHU Bordeaux, Department of Cardiovascular Surgery, Haut-Leveque Hospital, F-33000 Bordeaux, France

⁵CHU Bordeaux, Departement of Haemovigilance, Haut-Leveque Hospital, 33600 Pessac, France

*Corresponding author: Alexandre Ouattara, MD PhD, Service d'Anesthésie-Réanimation SUD, Centre Médico-chirurgical Magellan, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11.

E-mail: alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

Short running title : Transfusion practices a retrospective study

Details of authors contributions:

Study concept and design: A.O., T.B., M.P.

Data collection: T.B., B.D., S.M.

Data analysis and cleaning: T.B., B.D., S.M.

Interpretation of data: A.O., T.B., A.M., M.P.

Statistics analysis: A.M., T.B., A.O.

Drafting the manuscript: T.B., A.O., M.P., A.M.

Revising the manuscript: T.B., A.O., M.P.

Critical review and approval of the final draft of manuscript: all authors

Acknowledgments: All authors are members of the medical staff in the department and played a key role in the study.

Declaration of interests:

Professor Ouattara reports receiving honoraria for presentations and consultancy together with financial support from LFB, The Abbvie Pharmaceutical Company, Nordic Pharma BV, ABIOMED and ORION. Dr Duval, Dr Besnard, Dr Mion, Dr Maffre, Dr Puntous, Pr Labrousse, declare no conflicts of interest

Funding: Support was provided solely from institutional, departmental sources, or both. No external funds were obtained.

Abstract.

Introduction: Cardiac surgery is associated with a high transfusion rate. Preoperative anaemia is common and causes an increase in postoperative poor outcomes and mortality. Transfusion in blood products is also associated with complications. Despite guidelines which suggests low transfusion threshold and restrictive attitude transfusion rate remains high.

The main objective of our study was to assess the evolution of transfusion rate over different periods. Secondary we assess changes in trend of products used, in rate in complications and abusive transfusion.

Materials and Method: It was a monocentric, retrospective study based on PESSAC database of cardiac surgery ICU which contained clinical and biological characteristics of patients who underwent cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. We included all patients of the first four month of each year between 2011 and 2016.

Results: 2534 patients underwent cardiac surgery on the study period. 1826 patients (72,6%) were transfused with blood products. Among them 91,9% received at least one RBC, 30,3% one FFP, 43,9% on PLT and 38,4% a plasma derived product (prothrombin cryoprecipitate complex or fibrinogen). Massive transfusion represented 21,8% of patients and abusive transfusion 27,3% with a total of 931 units of RBC. Overall mortality was 1,8%.

Discussion: A large part of patients received allogenic transfusion whether it was to oxygen transport or to haemostatic goal, more than described in literature even it was heterogenous. Abusive transfusion was also common. We did not see high rate in thrombotic complications or death.

Conclusion: Transfusion was common an abusive, and attempt should aim to improve patient blood management.

Introduction

Cardiac surgery concern blood content with opening cavities: vessels and heart. To procure good conditions of surgery a circulatory by-pass (CPB) is implemented and it's associated with coagulation anomaly (1) and anticoagulation. These are few elements explaining why cardiac surgery is associated with important blood products use (2). Anemia is frequent before surgery, up to 52% of patients (3,4), and is associated with post-operative morbidity as acute kidney injury (AKI), increase in rate of post-operative mortality and transfusion (5–8). More than non-specific complications (9–12), transfusion is also associated with worse postoperative outcomes, as an increase rate of stroke, infection, AKI and an increase rate of long-term mortality (13–16).

Despite guidelines, restrictive transfusion thresholds (17–19), exists wide variations in clinical practices among different countries, hospital and even within one institution. With years the care of patient changes and moves toward a patient blood management, with the aim to save blood products and avoid useless transfusion (20,21). An increased use of plasma derived factors (PDF) has been also observed (22). However, their place remains to be defined.

We conducted a retrospective, observational, single-centre study, to assess the evolution of perioperative transfusion rate, the characteristics of transfused patients and the proportion of useless transfusion during a six-years period (from 2011 to 2016) in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Material and methods

Design

This retrospective, monocentric study used data from our institutional prospectively gathered database called Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery (PESSAC), which has already been described in details elsewhere (*Duval B, Besnard T, Mion S, Leuillet S, Jecker O, Labrousse L, Rémy A, Zaouter C, Ouattara A. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Perfusion 2019 (in press)*). The PESSAC registry project consisted in creating a clinical-biological extensive database with data of consecutive patients older than 18 years undergoing on-pump cardiac surgery in an approximately 2700-beds French University teaching hospital Haut-Leveque (University Hospital Centre of Bordeaux) between September 1st, 2010 and June 30, 2016. All data were prospectively recorded by administrative agents, bedside nurses and attending physicians during the perioperative patient care, as this registry serves as a medical history collection tool as well as a prescription tool. Demographic patient characteristics, medical history, principal perioperative characteristics, daily biological data, intensive care unit (ICU) lengths of stay and postoperative outcomes including overall ICU morbidity and all-cause 30-day mortality, were extracted from a data warehouse modelled on the data of the MEDASYS DxCare® medical file management application. The extraction and the remodeling were done with the ETL Infusion Integration Centre (OTIC) and stored in an Oracle database. The restitution of this extraction was realized with SAP Business Objects. Information regarding perioperative blood transfusion activity including blood products and plasma-derived hemostatic agents was extracted from the Trace Line® blood bank management system continuously implemented by The French Blood

Establishment. These two components of this clinical-biological database (DxCare and Trace Line) were then merged from the unique patient identification number. More than 100 parameters per patient were retrospectively analyzed confidentially by assigning an identifying number to each participant.

Data checking consisted in automatically testing all quantitative data considered as outlier and/or clinically irrelevant. Afterwards, a manual checking was performed examining all perioperative data concerning one patient every 25 patients. Patients undergoing congenital cardiac procedure, heart transplantation, and implantation of extra-corporal life support (ECLS) or ventricular assist device (VAD) were excluded. For the analysis, patients were organized two-years block: 2011-2012 as Group 1, 2013-2014 Group 2 and 2015-2016 group 3 by including consecutive patients operated during the four first month of each year. Otherwise we focus ourselves in fist-time in patient who received blood products: red blood-cells (RBCs), fresh frozen plasma (FFP) or platelets (PLTs). In second time we expanded our vision on all patients of this period.

Ethics

This study was approved by the research ethics board of the Bordeaux University Hospital (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) on September 28, 2016 (Ethics Committee reference number DC 2016/137 by Chairperson Dr RI Galperine) and received the agreement from the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL)” on September 9, 2016 (Registration number 1985599) in accordance to the French regulation (*Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, JAR, Granier S, Dupeyron A, Bazin JE. French legal approach to clinical research. Anaesth Crit Care Pain Med 2018; 37: 607-14*). As the current study was a retrospective observational trial with patients treated according to the

standard of care of our hospital, the ethics board granted an authorisation to waive written informed consent from patients. The statistical analysis started in December 2016 after receipt of these agreements.

Perioperative patient management

Routine monitoring of patients included continuous ECG, invasive blood pressure with radial catheter, urinary output, a central venous pressure monitoring and pulse oximetry. The anesthesia protocol was based on propofol with either remifentanyl or sufentanyl via target controlled infusion pumps and adjusted on bispectral index. Tracheal intubation was facilitated by cisatracurium. The cardiopulmonary bypass was initiated using either a roller or a centrifugal pump. Disposable membrane oxygenators were used, and the circuit was primed with crystalloids and/or colloids. The temperature of systemic perfusion during cardiopulmonary bypass was left to the discretion of the attending surgeon and was monitored with an oropharyngeal probe. Perfusion flow rates were kept between 2.0 L.min.m⁻² and 2.5 L.min.m⁻² to maintain a venous oxygen saturation higher than 70%. Invasive arterial and central venous pressure were continuously monitored throughout the surgery. Mean systemic arterial pressure was maintained between 50 and 80 mmHg, with use of norepinephrine if needed. Gas flow was adjusted to maintain pH and PCO₂ in the normal range. The use of inotropes for difficult weaning from CPB was left to the discretion of the attending anesthetist. Before aortic cannulation, an initial loading dose of heparin was administered by the surgeon into the right atrium to obtain a whole-blood activated clotting time above 420 s measured by a microcoagulation analyzer (Hemochron Jr II, International Technidyne Corporation; Edison, New Jersey, USA). This level was maintained by additional heparin bolus administration during extracorporeal circulation. After CPB weaning,

heparin was fully neutralized with protamine sulphate and the blood from the operative field and the blood remaining in the circuit at the end of cardiopulmonary bypass were washed, centrifuged and transfused back via a cell-saver (Xtra, LivaNova PLC, London, UK). An intravenous insulin therapy was initiated as soon as blood glucose level (BGL) exceeded 180 mg.dL⁻¹ and 150 mg.dL⁻¹ during cardiac surgery and ICU, respectively.

Peri-operative bleeding and transfusion management

Pre-operative anemia was defined using the WHO criteria with hemoglobin rate below 12g.L⁻¹ for female and 13g.dL⁻¹ for male. During surgery, from sternotomy, an anti-fibrinolytic: tranexamic acid is administered with a bolus of 20mg/kg followed by continuous infusion at 2mg/kg to the pericard closure. The posology was adapted on renal function. Furthermore cell-saver and CPB pump dedicated to aspiration for “fresh blood” were used. Packed red blood transfusion was prescribed to maintain a hemoglobin concentration above 7 to 8 g.dL⁻¹ in the intraoperative period and above 9 to 10 g.d.L⁻¹ in the postoperatively, in hemodynamic condition stable. However, higher transfusion thresholds could have been used if deemed appropriate. In bleeding and non-stable period, transfusion was dictated by hemodynamic state. Fresh-frozen plasma was used in the presence of postoperative bleeding and signs of a defective function of coagulation factors (reaction time at thromboelastography longer than 1,5 times the normal, or International Normalized Ratio greater than 1,5). Platelet concentrates were given in case of postoperative bleeding associated with platelets count below 100 G.L⁻¹ or above if patient was treated by platelets inhibitor. Transfusion of these products could also be leaded by thromboelastometric test (ROTEM™). In operating room and ICU, when blood products were needed, nominative prescription were sent to the local

blood bank with blood group card and products were sent as quickly as possible by pneumatic tube. Each blood and plasma derived products used were registered nominatively in TraceLine® software.

Outcomes

The primary outcome was the RBCs and blood derived products requirement among each year groups. Secondary endpoints included the plasma derived products requirement (pro-thrombinic cryoprecipitate and fibrinogen concentrate), rate of massive transfusion and abusive transfusion and the postoperative morbidity including: cardiovascular criteria: low cardiac output, hypotension, or both treated with extracorporeal life support or intra-aortic balloon pump with one or more intravenous inotropes and/or vasopressors for more than 24 hours, or cardiopulmonary arrest; respiratory criteria: mechanical ventilation for more than 48 hours or acute respiratory failure necessitating a re-intubation; neurologic criteria: focal brain injury with permanent functional deficit confirmed by clinical findings or computed tomographic scan, or both ; renal criteria: acute renal failure KDIGO 2, KDIGO 3 or requiring renal replacement therapy; infectious criteria: septic shock; digestive criteria: the occurrence of digestive ischaemia or digestive haemorrhage. The ICU and in-hospital length of stay was also recorded.

Massive transfusion was defined by transfusion of 6 RBCs unit or 8 blood derived products. Balanced transfusion was defined by the requirement of different type of blood derived products. Ratio were calculated between FFPs and RBCs and between PLTs and RBCs. Abusive transfusion was defined by transfusion of 1 or 2 units of RBCs and hemoglobin one day before or the day of discharge $\geq 11 \text{ g.dL}^{-1}$. Indeed, one

or two RBCs units transfused suppose that was not a transfusion for major bleeding, but normally adapted on hemoglobin rate. The rate of 11 g.dL^{-1} was chosen because that significate, even if with high upper limit of transfusion threshold (9 g.dL^{-1}), patient was transfused above this threshold.

Furthermore, we compared overall blood products requirement in operated population and we adjusted it on risk factor of transfusion evaluated by the TRACK-Score. This score is not used in routine practice but performed it for each patient to assess transfusion risk easily. The score is calculated as: age > 67 years, 6 points; weight $< 60\text{kg}$ (female) or $< 80\text{kg}$ (male), 2 point; gender female, 4 points; complex surgery was defined as coronary revascularization + valve surgery, double or triple valve operation, or ascending aorta operation, 7 point; hematocrit 1 point for each percentage below 40% to a maximum of 13 points. The TRACK score is an additive score with a distribution range between 0 and 32.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median with interquartile range (IQR) and categorical variables summarized by number (percentage). Comparison of perioperative patient characteristics and study endpoints between the three groups defined according years was performed using a Kruskal-Wallis test or a Chi-square test according to the nature of the variables. Univariate logistic regression analysis was performed for year as a risk factor of transfusion. Then results have been adjusted on TRACK-Score by the Wald's test method. Linearity hypothesis was checked by fractional polynomial, TRACK-score has been transformed in fractional polynomial with power -2, +2. A significance threshold of 0.05 was applied for all statistical tests.

Statistical analyses were performed using R-studio (The R Foundation), and figures with Prism (GraphPad 7.04)

Results

From September 1st, 2010 to June 30, 2016, 9158 consecutive patients underwent on-pump cardiac surgery. From those, 1363 patients were excluded mainly because they underwent congenital cardiac surgery. Consequently, 7795 adult patients were deemed eligible. From these patients, 2534 patients were operated during the four first months from 2011 to 2016 and 1826 of them (72.6%) received allogenic transfusions and were thus included in the final analysis.

Baseline characteristics

The characteristics of the patients at baseline (Table 1.) were globally similar in the three groups: patients were around seventy years old, female represented 36.4%. AF represented 10.5% in group 1 to 22.1% in group 3. There were 454 (24.9%) patients with diabetes, 241 (13.2%) smokers. The overall median of Euroscore2 was 2.7% [1.5-5.3], a trend toward a diminution with the different periods: 3.6% [2.0-7.6] in group 1, 2.2% [1.4-4.3] in group 2, 2.4% [1.4-4.4] in group 3 ($p < 0.0001$).

50% patients were treated by beta-blockers, 22.9% had anticoagulant treatment, the distribution was similar in the three groups. 54.1% received anti-platelet agent before surgery. For non-aspirin agents the distribution was group 1 (20%), group 2 (19%), group 3 (12.3%). The median of serum creatinine was $81 \mu\text{mol.L}^{-1}$ [67-101].

Surgical procedures characteristics

In the overall population, Redo surgery represented 5.5%, CPB duration median was 86 min [66-119], cross-clamp duration median was 57 min [43-79] and the distribution was similar among the three groups. The distribution of type of surgery in the overall

population was valvular surgery only (35.9%), CABG only (24.2%), ascending aorta (AA) (7.8%), combine surgery (32.1%). Concerning the distribution of AA and combined surgery, it trended towards a diminution with groups 1 to 3 as shown in table 2.

TRACK-Score, hemoglobin and hematocrit baseline

The TRACK score median was 13 [8-16] in the overall population with a similar distribution in the three groups: group 1 to group 3: 12 [8-16], 12 [8-16] and 13 [8-17]. Hematocrit baseline in the overall population was 38.6% [35.0-42.0], and hemoglobin level was 13.0 g.dL⁻¹ [11.8-14.1]. An anemia was present in 40% of the transfused population, without significant variation between periods. Medians and distribution were similar and were summarized on Table 1.

Allogenic transfusion and plasma derived products

All these data are summarized in Table 3. A total of 1826 patients received allogenic blood components (72.6% of operated patients). In this population (transfused population), 1679 patients (91.9%) received RBCs. The overall median of RBCs unit received was 2 [2-4]. There were 592 patients (92.8%) in group 1 with a median of 2 [2-4] RBCs received, 626 patients (91.4%) in group 2 with 3 [2-4] RBCs, and 461 patients (91.7%) in group 3 who received 2 [2-4] RBCs, (p= 0.618). 554 patients (30.3%) received FFP. The overall median of FFPs units received was 4 [3-6], 185 patients (29.0%) received a median of 4 [3-6] FFP in group 1, 223 (32.6%) with 4 [2-6] FFPs in group 2, and 146 patients (29.0%) with 3 [3-5] FFPs received in group 3 (p=0.280).

A total of 802 patients (43.9%) received PLTs, 236 patients (37.0%) with 1 [1-1] unit in group 1, 332 (48.5%) and 234 (46.5%) patients in group 2 and 3 with a median of unit received of 1 [1-2], ($P < 0.0001$)

About plasma derived factors, 702 patients (38.4%) received them with an increasing rate with groups 144 (22.6%) in group 1, 274 (40.0%) in group 2, and 284 (56.5%) in group 3 ($p < 0,0001$). More precisely, in group 1: 50 (7.8%) received CCP and 123 (19.3%) FC; in group 2, 120 patients (17.5%) received CCP and 244 patients (35.6%) FC; in group 3, 180 patients (35.8%) received CCP and 240 (47.7%) FC ($p < 0.0001$).

The quantity per-product and per-patient went increasing with groups as shown in Figure 3a and 3b. It seemed to be associated with pre-operative anticoagulant, with an OR 2.36 [1.83-3.04] $p < 0.001$, in the overall population who received anticoagulant.

Massive transfusion

Massive transfusion (Table 4) represented 397 patients (21.8%) in overall population without significative difference between groups. Among this population, 330 patients (83.0%) received balanced transfusion with FFPs and 340 (85.6%) with PLTs. The median FFPs/RBCs ratio was 0.8 [0.56-1.25], without difference between groups ($p = 0.89$). Regarding to PLTs/RBCs, median was 0.25 [0.17-0.33] in overall population. It was 0.20 [0.16-0.25] in group 1, 0.25 [0.17-0.36] in group 2 and 0.25 [0.20-0.40] in group 3 with significative increasing ($p = 0.0003$). However, when non-massive transfusion was provided, balanced transfusion represented 170 patients (11.9%) with FFPs and 348 (24.4%) with PLTs)

Post-operative outcomes

In the overall population, median length of stay was 47.4 hours [39.7-87.6] in ICU and 13.6 days [11.3-17.2] in hospital, the day thirty mortality was 33 (1.8%). The distribution and others post-operative characteristics are summarized in Table 5.

Abusive transfusion

In the overall population, 841 patients (46.1%) received one or two RBCs units. 498 patients (27.3%) were considered transfused abusively in RBCs. There repartition was 198 (31.0%) in group 1, 170 (24.1%) in group 2 and 130 (25.9%) in group 3 (p=0.10). That represents on four months per year over 6 years 931 cumulative RBCs units. In the abusive transfused population, the discharge of ICU hemoglobin rate was 12,6 g.dL⁻¹ [11.9-13.5] in group 1, 12.1 g.dL⁻¹ [11.5-12.7] in group 2, and 12.1 g.dL⁻¹ [11.5-12.7] in group 3.

Evolution of blood product transfusion rate

2534 patients underwent surgery in this period (Table 6), 1826 (72.1%) were transfused with blood products. 503 patients (65.7%) in group 3, 896 (76.5%) in group 2, 638 (73.2%) in group 1 (Group 2 vs Group 1 odds ratio (OR) 1.15, 95% confidence interval (CI) [0.91, 1.46] p= 0.23, Group 3 vs Group 1, OR 0.56; 95% CI [0.44-0.71] p<0,001*; results are adjusted on TRACK-score)

DISCUSSION

Among 2534 patients in our study population, 1826 (72.1%) received at least one unit of blood product. This rate trend to decrease during the study period from 73.2% to 65.7%.

Among transfused patients, massive transfusion was almost 20% of patients, without significative variation with periods. RBCs exposition was strong, with 90% of transfused patients. They received a median of 2 units of RBCs, and 50% received only one or two units of RBCs. According to haemostatic transfusion, there was no variation in FFPs consumption but PLTs use increased with groups. Furthermore, we highlighted a strong exposition and a strong rise in plasma derived factors consumption with 22.6% patients exposed in group 1 to more than 55% in group 3. Dose per patient increased too, with a median of 7.4UI.kg^{-1} of PCC in group 1 to 10.7UI.kg^{-1} in group 3. Nevertheless, we did not see variation in baseline characteristics of transfused patients or pre-operative treatments. The Euroscore2 seemed to decrease significantly with different periods from 3.6% in group 1 to 2.4% in group 3. We did not see neither significative variation in complications: the day thirty mortality was and stay low around 2%. We saw a decrease in cardiogenic shock and an increase in use of vasopressive amine more than 24 hours. But these last data could be very not precise. Otherwise abusive transfusion was around 60% of patients who received 1 or 2 RBCs units or 27% of overall transfused patients, for a total of 931 RBCs units

We found that an important part of patient is concerned by blood product transfusion with 72% of transfused patient, in the overall population, even if it seems to decrease with periods. It was a major rate of transfusion.

The current medical literature shows transfusion rate inferior than ours and an important heterogeneity in results. In France, in 2018, in UCH of Rennes, there were only 47,7%

of patients who were transfused in cardiac and vascular surgeries. *Klein and al.*(23) in an audit made in 10 cardiac surgery centres with 20036 patients over 3 years in UK, found a mean rate of transfusion of 43%, with rates ranging 31% to 56% depending centre. Characteristics of population which was transfused was similar as ours. The mean age was 70 years old, sex-ratio was 6 males for 4 females, mean creatinine serum level was $88\mu\text{mol.L}^{-1}$ [71-106], and diabetes represents 24%. They proceeded similar kind of surgery with 67% of “simple” surgery and 33% of ascending aorta and combined surgeries. *Ranucci et al.* (24) in the TRACK study on 8989 patients, found 55,4% patient who received blood product and among them 98% were transfused in RBCs. *Robich and al.* (25) in their retrospective study over 10 years and 4 million patients in USA, found a maximum of transfusion rate of 35%. More recently, *Mazer and al.* (26), in a multicentric international randomized study which compared restrictive versus liberal strategy of transfusion, found a transfusion rate of 52,3% with a median of 2 units of RBCs [1-4] in the restrictive group versus 72,6% in the liberal group. Even if patients’ characteristics looks similar, the main difference with our study is type of surgery. They found more simple procedure as valve or CABG and less complex as ascending aorta or combined surgery. Otherwise CPB and clamp duration were longer with respectively 120 min and 82 min.

It is uneasy to explain our high rate of blood product use, but these previous studies would show that we had a liberal strategy of transfusion. The haemoglobin rate day of discharge went in this direction with a median of 11.1g.dL^{-1} [10.1-12.4].

Secondly, we showed an important part of transfusion linked to haemostasis with FFPs and PLTs, and also with considerable use of plasma derived product as FC and PCC.

As we showed before with the use of RBC, in our transfused population, there was high rate of FFP, PLT and PDF use, greater than current literature. *Robich and al.*(25) found respectively a maximum of 11.9% et 10.3% of patients who received PLT and FFP. *Mazer and al.* (26) found in their overall population an exposition to FFP of 25%, to PLT of 29% and only 3% to PCC.

Routinely PCC are used as fast antagonizing of anti-coagulants drugs when patient undergo a life-threat bleeding or need an emergency surgery. This was in adequation with the higher OR for receiving PCC in anticoagulant group. Nevertheless, they are used in off-label, after CPB, in bleeding-management in cardiac surgery as alternative or in association with FF]. *Capabianca and al.* (27) compared, over 3454 patients, the use of PPC versus FFP as first line therapy in post-CPB haemorrhage. They found, in PCC group, a decrease in the rate of RBCs transfusion and the transfused quantity from 3.4 ± 3.1 units versus 5.2 ± 4.3 . Furthermore they did not find an increase in the adverse effects as thrombo-embolic disease, acute kidney injury, mechanical ventilation and mortality in PPC group. *Roman and al.* (22), in a meta-analyse including four studies, assessed PCC versus FFPs in first line therapy in post-operative bleeding. They found a significative decrease in RBCs consumption without major complications. In these studies, it seems to exist more acute kidney injury, even if it did not exist after adjustment. It could be in relation with thrombotic complication, but we did not find more other thrombotic complication. It could exist a protect effect of high fluid volume provide by FFPs therapy. Moreover, in post-CPB coagulopathy, dose seemed to be lesser than used in reversal anticoagulant indication, with 10 to 15 UI.kg⁻¹ versus 25 to 50 UI.kg⁻¹ (28).

For FC, it could be different. In fact, FFPs are very poor in fibrinogen, like 2g.L^{-1} , and there is no fibrinogen in PCC. Use of CF, after CPB in cardiac surgery seems to be decrease FFPs consumption. (29)

PCC and FC would provide a decrease in the fluid volume administered to the patient compared to the 15mL.kg^{-1} needed with FFP. It is an interesting aspect in cardiac surgery where fluid balance adjustment is essential and difficult in post-operative period of cardiac surgery. PDF could be associated with decrease in transfusion specific complication as TRALI or TACO. Another advantage of PDF is their ambient temperature conservation, rapid availability and lack of host compatibility.

It's difficult in our cohort to explain increasing in PDF consumption whereas there was no decreasing consumption in FFPs or PLTs. In fact, characteristics of the population are similar among different periods. There was no more change in bleeding prevention. However, we could see a substantial increasing in complex surgery as ascending aorta or combined surgery without CPB or clamp duration increase. Explanation could come from many studies seen previously assessing PCC as an alternative to FFP and from their "easy" availability. It would exist a sur-consumption of PDF in complex surgery to "prevent" bleeding before having results of haemostatic tests or with altered haemostatic test but without bleeding. However, we did not assist in an increase in the rate of thrombotic complication in our population. We noticed an increasing in the rate of patient who needed mechanical ventilation more than 48 hours, this relation seemed to be associated with volume of FFPs used. These results are similar with PLASMACARD study (30), in which they showed that FFPs use was associated with more respiratory adverse effect.

Thirdly, abusive transfusion was important and represented one fourth of transfused patients. We chose to study it only among patients who received 1 or 2 units of RBCs. Indeed, it is a retrospective study we could know who were transfused during bleeding and non-stable conditions. So, probably it missed patients, but they were more likely to be transfused on a haemoglobin rate threshold. These practices could be explained because in cardiac surgery a lot patient is transfused, it is a routine, daily practice, and in the surgeon and anaesthesiologist's mind, transfuse 1 or 2 units of RBCs is a decision deemed commonplace, risk-free. Another explanation, could be an excessive anticipation with transfusion among patient considered weak, while it did not get below the threshold.

Murphy and al. (31) in 2015, among nearly 2000 patients compared restrictive threshold for transfusion, with 7.5g.dL^{-1} , to liberal attitude with 9.0g.dL^{-1} and did not find superiority with restrictive attitude. More recently, in 2017, *Mazer and al.* (26) compared on 4243 patients 7.5g.dL^{-1} versus 9.5g.dL^{-1} in theatre or 8.5g.dL^{-1} in ICU and found a non-inferiority with restrictive thresholds. They found a decrease in transfusion rate from 72% to 52% with restrictive attitude. When we compare to our population, we find same rate as liberal practice.

As evidenced the median haemoglobin rate day of discharge among patients who received 1 or 2 unties of RBC was 12.0g.dL^{-1} with more than 25% of patients with a rate greater than 12.7g.dL^{-1} . If we erase the abusive transfusion, transfusion rate would approach rates of literature. This current study was not adjusted on anaesthesiologist or surgeon. Whereas we know that It exists individual variations in the way to transfusion with a subjective part, especially when there is no service protocol. *Cote and al.*(20) showed it in 2011. Among 1929 transfused patients, after adjustment, year of surgery, surgeon and anaesthesiologist kept as an independent risk factor of transfusion.

McQuilten and al. (21) among 43000 patients, found important variability in transfusion practice, after adjustment. Other works, studied transfusion of small quantity of RBC. *Surgenor and al.* (16) compared patients who received 1 or 2 units of RBC to patient who were not transfused and showed an increase in mortality-rate of 16%. They found too, that an important part of transfusion could be avoid. *Kinnune and al.* (15) in a similar study, found no difference in mortality but more acute kidney injury, post-operative infection and cardiac failure in transfused group.

In our study, even if it was probably underestimate, avoidable transfusion, had an important price. 931 units of RBC, just on the four first month of each year, represented 186,000€. It also represented an ethic cost, with lower and lower stocks.

Fourthly, we noticed that there was a diminution in abusive transfusion and blood product transfusion rate, whereas patients' characteristics did not change. These results could be explained by the use of plasma derived factor. But we focused us on transfused patient without comparing with who were transfusion-free, so we can't find any relation. Another explanation could come from publication or update of guidelines as those of ESA in June 2011 or SFAR in 2014, with restrictive threshold of transfusion. Furthermore, the rise from new member in team, younger, with less experience, who follow strictly the guidelines, could explain a part of the decrease.

Fifthly, it highlighted the important economic impact of blood product and plasma derived factor. if we take into account group three, RBC represented 90,817€, FFP 12,410 €, PCC 65,100 € and FC 337,644€. Obviously, we have to integrate it in an

economic model with the global care of patient. These amounts were signification-less alone, if products permitted to avoid complication, reduce length of stay.

There is also an ethic dimension, especially when useless transfusion occurred, which considered as waste, in a blood product shortage context. Donation in France is done as volunteer, so the legitimacy of these transfusion is a real question. Plasma derived product could be a solution, allowing a decrease in rate of transfusions. But PCC and FC are not recombinant, and are extracted from plasma after donation. So, it is plasma which could not be transfused. It exists also a shortage in plasma derived factor.

This current study offered us some perspectives:

We have the notion addressed in introduction of *Patient Blood Management*, which the aim is to provide a multi-disciplinary personalized support in order to avoid transfusion. PBM have to occur on all levels: pre, per and post-operative times.

During pre-operative : First a large part of patients in cardiac surgery have anti-coagulant treatments, especially acetyl salicylic acid, except for that, need adaptation a there treatment according to national guidelines. (32,33)

Another goal is to find as early as possible a pre-operative anaemia. It is very frequent, more in women and elderly population, and it often causes by iron deficiency. It has be showed as associated with more transfusion during surgery time (34). Iron supplementation provide an increase in haemoglobin rate, even if in cardiac surgery specifically it did not show an improve in transfusion rate, bad outcomes or mortality (35) whereas it had been shown in general surgery. If it is not sufficient, we could provide erythropoietin supplementation without increase in thrombotic complications

(36,37). An one-day stay in hospital before surgery, would achieve a parenteral iron supplementation, as it exists in several centre (38).

After anaesthesia consultation, according to patient's characteristics a transfusion threshold should be chosen for the peri-operative time.

During surgery, in theatre, optimization continue with minimizing bleeding with appropriate surgical technics (retro-priming, mini-CPB), anti-fibrinolytic treatments (tranexamic acid or the comeback of aprotinin), reducing hypothermia, or use blood recovery systems. We could also provide helps to lead transfusion as algorithm or point-of-care haemostasis test.

PBM programs are already in application in several hospitals in Europe and USA, with success. Gross and al. (39) in a before-after study realised among 2600 patients in a cardiac surgery hospital compared effect of PBM with optimisation of pre-operative anaemia, restrictive transfusion threshold, and operative blood recovery technics. They found decrease:

- in transfusion rate in RBCs (39% to 20%), in FFPs (18.3% to 6.5%) and in PLTs (17.8% to 9.8%)
- in incidence of acute kidney injury
- in median length of stay (10 versus 8 days)
- But mortality and stroke kept the same.

Brevig and al. (40) on 2500 patients who underwent cardiac surgery, showed with PBM a decrease in transfusion rate from 48% to 18% over five years. Point-of-care haemostasis tests are also important to lead haemostatic transfusion. Serraino and al.

(41) in a meta-analyse found a significant decrease in blood product use but without improvement in mortality.

This current study has several limits:

- It was a retrospective study based on database with a risk of missed-data. However, it was numeric data, and base was implemented prospectively.
- Furthermore, we did not have the administration schedules, that could over-estimate the rate of massive transfusion with the cumulative administration over several days, and it could under-estimate abusive transfusion.
- This study extended over six years. On this period practices could change, and it could be a bias.
- The population studied was only patient who were transfused, in any context: active bleeding, stable anaemia, so it was a heterogenic population. However, it regrouped all transfused patient, that it was the daily activity.

Conclusion:

Transfusion is just one element in the management of oxygen transport and haemostasis of patient. Now we have a precise idea of consumption, we have to homogenize and improve practices, by a multidisciplinary, and personalized blood management of patients.

References:

1. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the Hemostatic System During Cardiopulmonary Bypass: *Anesth Analg.* déc 2011;113(6):1319-33.
2. PETIT_LIVRE_ROUGE_2016.pdf.
3. Deepak B, Balaji A, Pramod A, Sujit K, Savani F, Bapu K, et al. The Prevalence and Impact of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Rheumatic Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2016;30(4):896-900.
4. 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.
5. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H, et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2016;152(5):1412-20.
6. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery: Preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* oct 2015;102(11):1314-24.
7. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery: A Multicenter Cohort Study. *Circulation.* 29 janv 2008;117(4):478-84.
8. Tauriainen T, Koski-Vähälä J, Kinnunen E-M, Biancari F. The Effect of Preoperative Anemia on the Outcome After Coronary Surgery. *World J Surg.* juill 2017;41(7):1910-8.
9. Carlier M, Vo Mai M-P, Fauveau L, Ounnoughene N, Sandid I, Renaudier P. Dix-sept ans d'hémovigilance en France : bilan, perspectives. *Transfus Clin Biol.* avr 2011;18(2):140-50.
10. Andreu G, Boudjedir K, Muller J-Y, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfus Med Rev.* janv 2018;32(1):16-27.
11. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion: *Anesth Analg.* mars 2009;108(3):759-69.
12. EFFETS INDESIRABLES RECEVEURS ET INCIDENTS CHAINE TRANSFUSIONNELLE.pdf
13. 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.

14. 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.
15. Kinnunen E-M, Zanobini M, Onorati F, Brascia D, Mariscalco G, Franzese I, et al. The impact of minor blood transfusion on the outcome after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. août 2017;40:207-12.
16. 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.
17. HAS, ANSM, Recommandations de bonne pratique, Transfusion de globules rouges homologues, Novembre 2014.
18. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 15 nov 2016;316(19):2025.
19. Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, Chang Y, Velmahos G, Yeh DD. Association Between Ratio of Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cells During Massive Transfusion and Survival Among Patients Without Traumatic Injury. *JAMA Surg*. 1 juin 2017;152(6):574.
20. Cote C, MacLeod JB, Yip AM, Ouzounian M, Brown CD, Forgie R, et al. Variation in transfusion rates within a single institution: Exploring the effect of differing practice patterns on the likelihood of blood product transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2015;149(1):297-302.
21. McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McNeil JJ, Cameron PA, et al. Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2014;147(5):1684-1690.e1.
22. Roman M, Biancari F, Ahmed AB, Agarwal S, Hadjinikolaou L, Al-Sarraf A, et al. Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. avr 2019;107(4):1275-83.
23. Klein AA, Collier T, Yeates J, Miles LF, Fletcher SN, Evans C, et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. *Br J Anaesth*. sept 2017;119(3):394-401.
24. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang*. mai 2009;96(4):324-32.

25. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, Schiltz N, Chandran Pillai A, Hussain ST, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients: Blood Utilization in Cardiac Surgery. *Transfusion (Paris)*. avr 2015;55(4):805-14.
26. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 30 nov 2017;377(22):2133-44.
27. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*
28. Arnekian V, Camous J, Fattal S, Rezaiguia-Delclaux S, Nottin R, Stephan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 sept 2012;15(3):382-9.
29. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*
30. Doussau A, Perez P, Puntous M, Calderon J, Jeanne M, Germain C, et al. Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery with excessive bleeding: the PLASMACARD multicenter cohort study: FFP and Cardiac Surgery Mortality. *Transfusion (Paris)*. avr 2014;54(4):1114-24.
31. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):997-1008.
32. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Réanimation*. nov 2018;4(6):548-62.
33. 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*. déc 2016;2(6):414-20.
34. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. nov 2011;28(11):796-801.
35. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducros R, Virgos-Aller TM, Fortunez PMR, Avalos-Pinto R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients

undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 déc 2012;15(6):1013-8.

36. Lin DM, Lin ES, Tran M-H. Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* oct 2013;27(4):221-34.
37. Cladellas M, Farré N, Comín-Colet J, Gómez M, Meroño O, Bosch MA, et al. Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement. *Am J Cardiol.* oct 2012;110(7):1021-6.
38. Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Clin UPDATE.* 2010;193(9):8.
39. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome: Patient Blood Management in Cardiac Surgery. *Transfusion (Paris).* mai 2015;55(5):1075-81.
40. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, Gallagher T, Jin R, Grunkemeier GL. Blood Transfusion Reduction in Cardiac Surgery: Multidisciplinary Approach at a Community Hospital. *Ann Thorac Surg.* févr 2009;87(2):532-9.
41. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* juin 2017;118(6):823-33.

Figures legends.

Figure 1. Flow chart of the study population.

Figure 2. Transfusion rate according to the Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK) score in the development and the validation series.

Figure 3a : Concentrate fibrinogen consumption over groups (g per patient)

Figure 3b : Prothrombin cryoprecipitate complex consumption over group (ui/kg per patient)

Table 1. Characteristics of transfused patients in cardiac surgery operating room and ICU between 2011-2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Characteristics	Total n= 1826	Group 1 n= 638		Group 2 n= 685		Group 3 n= 503		p-value	Missing data
		72 [63-79]	72 [64-79]	73 [64-79]	72 [64-79]	72 [64-79]	72 [64-79]		
Age	73 [64-79]	72 [63-79]	72 [64-79]	73 [64-79]	72 [64-79]	72 [64-79]	72 [64-79]	0.86*	0 (0.0)
Sex (men)	1162 (63.6)	399 (62.5)	399 (62.5)	459 (67.0)	304 (60.4)	304 (60.4)	304 (60.4)	0.05**	0 (0.0)
Body area (m²)	1.82 [1.67-1.96]	1.80 [1.67-1.94]	1.80 [1.67-1.94]	1.83 [1.69-1.97]	1.81 [1.65-1.96]	1.81 [1.65-1.96]	1.81 [1.65-1.96]	0.07*	1 (0.06)
Diabetes	454 (24.9)	137 (21.5)	137 (21.5)	170 (24.8)	147 (29.2)	147 (29.2)	147 (29.2)	0.01**	0 (0.0)
Smokers	241 (13.2)	94 (14.7)	94 (14.7)	83 (12.1)	64 (12.7)	64 (12.7)	64 (12.7)	0.35**	0 (0.0)
Hypertension	1255 (68.7)	403 (63.2)	403 (63.2)	480 (70.1)	372 (74.0)	372 (74.0)	372 (74.0)	0.003**	0 (0.0)
AF	303 (16.6)	67 (10.5)	67 (10.5)	125 (18.2)	111 (22.1)	111 (22.1)	111 (22.1)	<0,001**	0 (0.0)
TIA/Stroke	147 (8.1)	38 (6.0)	38 (6.0)	69 (10.1)	40 (8.0)	40 (8.0)	40 (8.0)	0.22**	0 (0.0)
Vascular disease	230 (12.6)	109 (17.1)	109 (17.1)	72 (10.5)	49 (9.7)	49 (9.7)	49 (9.7)	<0,001**	0 (0.0)
Creatinine serum level	81 [67-101]	80 [66-101]	80 [66-101]	81 [68-100]	83 [69-102]	83 [69-102]	83 [69-102]	0.17*	5 (0.3)
Hemoglobin rate at baseline	13.0 [11.8-14.1]	13.1 [11.8-14.1]	13.1 [11.8-14.1]	13.0 [11.9-14.1]	12.8 [11.7-13.9]	12.8 [11.7-13.9]	12.8 [11.7-13.9]	0.32*	260 (14.2)
Anemia	628/1565 (40,0)	239/621 (38.4)	239/621 (38.4)	233/569 (40,1)	156/361 (43,0)	156/361 (43,0)	156/361 (43,0)	0.07	260 (14,2)
Hematocrit before CPB (%)	38.6 [35-42]	38.5 [35-41.7]	38.5 [35-41.7]	39 [35.4-42.2]	38.2 [34-42]	38.2 [34-42]	38.2 [34-42]	0.03*	5 (0.3)
EF under 40	172 (9.9)	63 (9.9)	63 (9.9)	62 (9.1)	47 (9.3)	47 (9.3)	47 (9.3)	0.88**	0 (0.0)
Euroscore 2	2.7 [1.5-5.3]	3.6 [2.0-7.6]	3.6 [2.0-7.6]	2.2 [1.3-4.3]	2.4 [1.4-4.4]	2.4 [1.4-4.4]	2.4 [1.4-4.4]	<0,001**	

*Kruskal Wallis test; ** Chi 2 test

AF: atrial fibrillation; TIA: transient ischemic attack; CPB: cardio-pulmonary bypass; EF: ejection fraction; AECI: angiotensin conversion enzyme inhibitor
Qualitative variables are expressed as median and interquartile range, quantitative variables are expressed as number and %

Table 2. Surgery characteristics transfused patients in cardiac surgery operating room and ICU between 2011-2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Characteristics	Total n=1826	Group 1 n=638	Group 2 n=685	Group 3 n=503	p-value	Missing data
Redo	100 (5.5)	34 (5.3)	40 (5.8)	26 (5.2)	0.86**	0 (0.0)
Non-elective	329 (18.0)	185 (29.0)	85 (12.4)	59 (11.7)	<0.001**	0 (0.0)
Type of surgery						
Valvular	656 (35.9)	231 (36.2)	249 (36.4)	176 (35.0)	0.88**	0 (0.0)
CABG	442 (24.2)	171 (26.8)	172 (25.1)	99 (19.7)	0.02**	0 (0.0)
AA	143 (7.8)	28 (4.4)	51 (7.4)	64 (12.7)	<0.001**	0 (0.0)
Combined	586 (32.1)	208 (32.6)	213 (31.1)	164 (32.6)	<0.001**	0 (0.0)
CBP duration	86 [66-119]	82 [65-115]	88 [67-119]	90 [69-125]	0.35*	4 (0.22)
Clamp duration	57 [43-79]	55 [43-79]	58 [43-77]	58 [44-83]	0.45*	16 (0.88)

*Kruskal Wallis test; ** Chi 2 test

CABG: coronary artery by-pass grafting, **AA:** ascending aorta; **CPB:** cardio-pulmonary by-pass;

Qualitative variables are expressed as median and interquartile range, quantitative variable are expressed as number and %

Table 3. Administered products characteristics transfused patients in cardiac surgery operating room and ICU between 2011-2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Products	Total n=1826	Group 1 n=638	Group 2 n=685	Group 3 n=503	p-value	Missing data
RBC						
RBC (yes)	1679 (91.9)	592 (92.8)	626 (91.4)	461 (91.7)	0.62**	0 (0.0)
Per patient	2 [2-4]	2 [2-4]	3 [2-4]	2 [2-4]		0 (0.0)
FFP						
FFP (yes)	554 (30.3)	185 (29.0)	223 (32.6)	146 (29.0)	0.28**	0 (0.0)
Per patient	4 [3-6]	4 [3-6]	4 [2-6]	3 [3-5]		0 (0.0)
mL/kg	9.9 [6.9-16.7]	10.1 [7.1-18.6]	9.3 [6.8-16.9]	9.5 [6.7-14.6]	0.29**	0 (0.0)
PLT						
PLTs (yes)	802 (43.9)	236 (37.0)	332 (48.5)	234 (46.5)	<0.001**	0 (0.0)
Per patient	1 [1-2]	1 [1-1]	1 [1-2]	1 [1-2]		0 (0.0)
PDF						
PDF	702 (38.4)	144 (22.6)	274 (40.0)	284 (56.5)	<0.001**	0 (0.0)
PCC						
PCC (yes)	350 (19.2)	50 (7.8)	120 (17.5)	180 (35.8)	<0.001**	0 (0.0)
UI/kg	8.6 [6.25-13.7]	7.4 [6.1-9.4]	7.3 [6.0-12.3]	10.7 [7.2-14.9]		0 (0.0)
Fibrinogen						
FC (yes)	607 (33.2)	123 (19.3)	244 (35.6)	240 (47.7)	<0.001**	0 (0.0)
g	3.0 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-3.0]	3.0 [1.5-3.0]	3.0 [1.5-3.0]		0 (0.0)

*Kruskal Wallis test, ** Chi 2 test

RBC: red blood cells; **FFP:** fresh frozen plasma; **PLT:** platelets; **PDF:** plasma derived factor; **PCC:** prothrombin cryoprecipitate concentrate; **FC:** fibrinogen concentrate

Qualitative variables are expressed as median and interquartile range, quantitative variables are expressed as number and %

Table 4. Administered products characteristics in transfused population in cardiac surgery operating room and ICU between 2011 to 2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Products	Total n=1826	Group 1 n=638	Group 2 n=685	Group 3 n=503	p-value	Missing data
Massive transfusion	397 (21.8)	133 (20.8)	167 (24.4)	97 (19.3)		0 (0,0)
Balanced transfusion with FFP	330 (83.1)	109 (82.0)	142 (85.0)	79 (81.4)		0 (0,0)
PFC/CGR ^{\$\$}	0.8 [0.56-1.25]	0.86 [0.57-1.21]	0.81 [0.56-1.25]	0.75 [0.50-1.22]	0.89*	0 (0,0)
Balanced transfusion with PLT	340 (85.6)	106 (79.7)	146 (87.4)	88 (90.7)		0 (0,0)
PLT/CGR	0.25 [0.17-0.33]	0.20 [0.16-0.25]	0.25 [0.17-0.36]	0.25 [0.20-0.40]	<0,001*	0 (0,0)
PDF use	270 (68.0)	72 (54.1)	120 (71.9)	78 (80.4)		0 (0,0)
Non-massive transfusion	1429 (78.3)	505 (79.2)	518 (75.6)	406 (80.7)		0 (0,0)
Balanced transfusion with FFP	170 (11.9)	55 (10.0)	65 (12.5)	50 (12.3)		0 (0,0)
PFC/CGR	1.0 [0.67-1.5]	1.0 [0.75-1.5]	1.0 [0.59-2.0]	1.0 [0.75-1.63]	0.42*	0 (0,0)
Balanced transfusion with PLT	348 (24.4)	100 (19.8)	136 (26.3)	112 (27.6)		0 (0,0)
PLT/CGR	0.50 [0.33-0.50]	0.50 [0.25-0.50]	0.50 [0.25-0.50]	0.5 [0.33-0.50]	0.93*	0 (0,0)
PDF use	89 (52.4)	21 (38.2)	37 (56.9)	31 (62.0)		0 (0,0)

*Kruskal Wallis test; ** Chi 2 test

RBC: red blood cells; **FFP:** fresh frozen plasma; **PLT:** platelets; **PDF:** plasma derived factor; **PCC:** prothrombin cryoprecipitate concentrate; **FC:** fibrinogen concentrate

Qualitative variables are expressed as median and interquartile range, quantitative variables are expressed as number and %

Table 5. Complications between groups in cardiac surgery operating room and ICU between 2011-2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Products	Total n=1826	Group 1 n=638	Group 2 n=685	Group 3 n=503	p-value	Missing data
Cardiogenic shock	156 (8.5)	95 (14.9)	30 (4.4)	31 (6.2)	6.10 ^{-12**}	0 (0.0)
Troponin max (ng/mL)	3.6 [2.2-7.0]	3.7 [2.3-6.7]	4.1 [2.4-7.7]	3.1 [1.9-5.7]	0.765*	27 (1.5)
Catecholamine ≥ 24h	179 (9.8)	6 (0.9)	91 (13.3)	82 (16.3)	2.10 ^{-16**}	0 (0.0)
MV ≥ 48h	87 (4.8)	23 (3.6)	33 (4.8)	31 (6.2)	0.131**	0 (0.0)
Reintubation	57 (3.1)	15 (2.4)	23 (3.4)	19 (3.8)	0.351**	0 (0.0)
Creatinine max (μmol/L)	84 [65-114]	88 [67-120]	85 [66-113]	82 [62-109]	0.775*	27 (1.5)
KDIGO 2-3	86 (4.71)	31 (4.9)	39 (5.7)	16 (3.2)	0.053**	27 (1.5)
RRT	59 (3.2)	20 (3.1)	23 (3.4)	16 (3.2)	0.971**	0 (0.0)
Bilirubin total max (UI/L)	18 [12-26]	18 [13-27]	18 [13-26]	17 [12-26]	0.616*	30 (1.6)
Stroke	44 (2.4)	15 (2.4)	17 (2.5)	12 (2.4)	0.987**	0 (0.0)
Septic shock	46 (2.5)	17 (2.7)	16 (2.3)	13 (2.6)	0.924**	0 (0.0)
Hemostatic surgery	99 (5.4)	30 (4.7)	37 (5.4)	32 (6.4)	0.470**	0 (0.0)
Length of stay						
ICU (hours)	47.4 [39.7-87.6]	46.8 [38.1-73.1]	48.1 [42.0-93.5]	46.6 [28.5-73.2]	0.001*	1 (0.06)
Hospital (days)	13.6 [11.3-17.2]	13.9 [11.9-16.9]	13.4 [11.2-17.9]	13.0 [10.1-17.1]	0.01*	1 (0.06)
Mortality d30	33 (1.8)	8 (1.3)	17 (2.5)	8 (1.6)	0.224**	0 (0.0)

*Kruskal Wallis test; ** Chi 2 test

MV: mechanical ventilation; RRT: renal replacement therapy

Qualitative variables are expressed as median and interquartile range, quantitative variables are expressed as number and %

Table 6. Evolution of PSL administration, in cardiac surgery operating room and ICU between 2011-2016 (January to April) in UHC of Bordeaux

Groups	PSL		Crude OR [IC 95]	Adjusted [§] OR [IC 95]	p-value*
	N	%			
Group 1 (Ref.)	638	73.2	1	1	
Group 2	896	76.5	1.19 [0.96-1.47]	1.15 [0.91-1.46]	0.23
Group 3	503	65.7	0.70 [0.56-0.86]	0.56 [0.44-0.71]	<0.001

[§] Adjusted on TRACK score

*Wald's test: *group 1 vs group 2 and group 1 vs group 3 for adjusted model.*

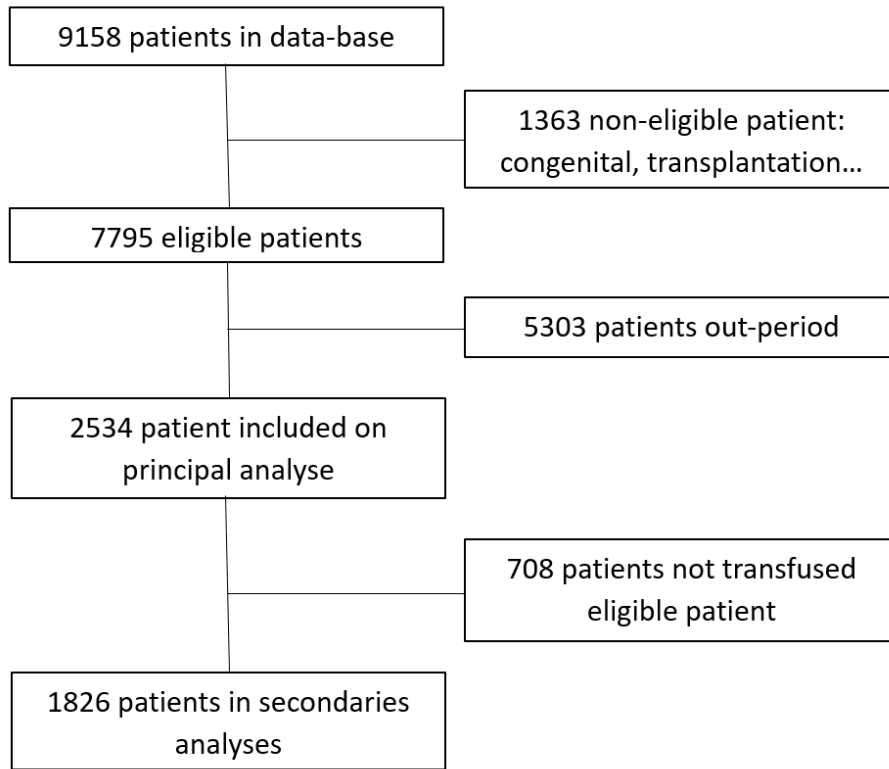


Figure 1. Flow-chart of study population

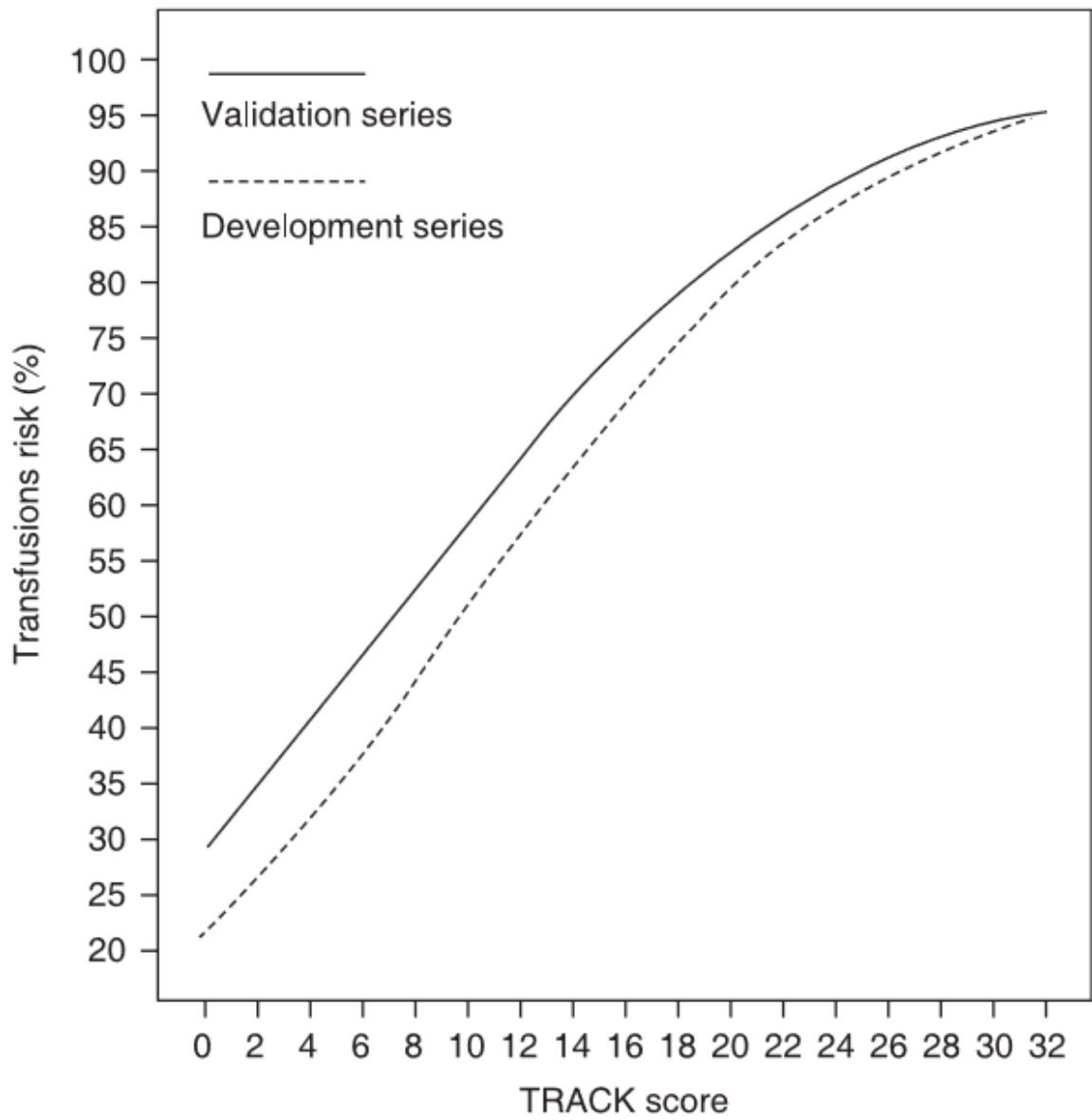


Fig 2. Transfusion rate according to the Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK) score in the development and the validation series.

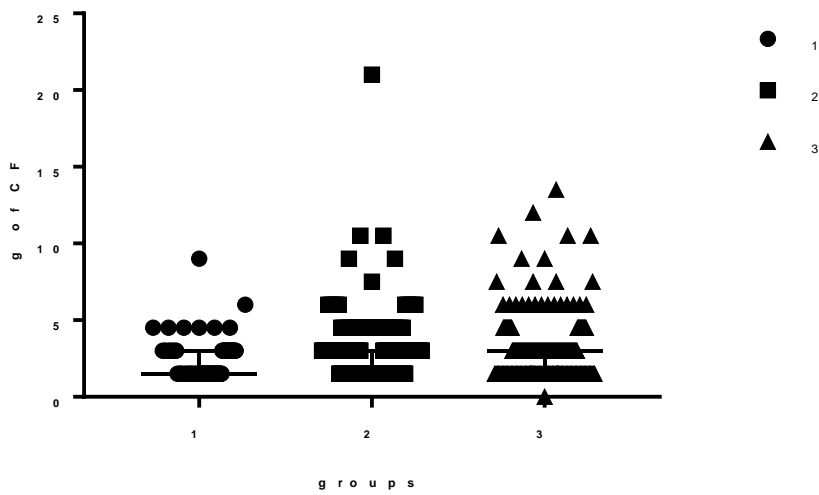


Figure 3a. Concentrate of fibrinogen consumption over groups (g per patient)

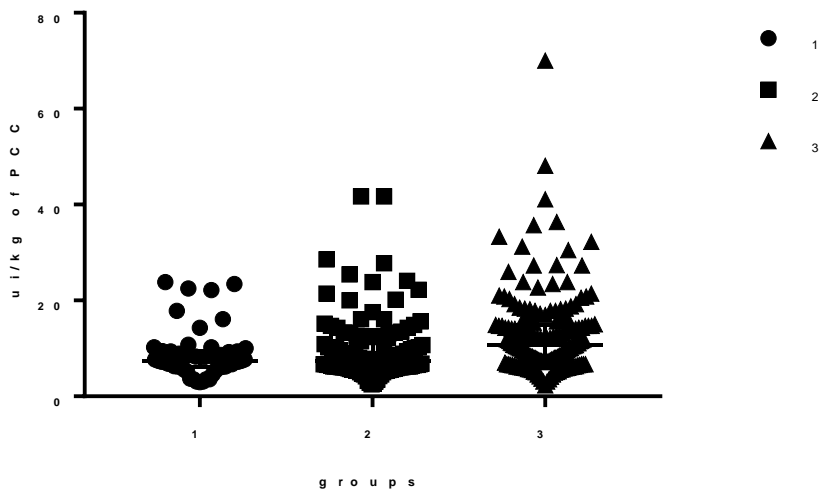


Figure 3b. Prothrombin cryoprecipitate complex consumption over group (ui/kg per patient)

IV. Discussion

Sur 2534 patients de notre cohorte 72,1% des patients ont reçu au moins un produit sanguin labile soit 1826 patients. Il existe une diminution de ce taux selon les périodes étudiées de 73,2% à 65,7%.

Parmi les patients transfusés, la transfusion massive représentait un cinquième des patients, l'exposition aux CGR est très forte et constante avec plus de 90% des patients transfusés avec une médiane aux alentours de 2 unités. Près de la moitié des patients ayant reçus des CGR n'en ont reçu qu'une ou deux poches. Concernant la transfusion dite hémostatique, il existe une stabilité de la consommation en PFC mais une augmentation significative de la consommation en CP.

De plus on note une forte exposition et une très forte augmentation de la consommation des MDS avec plus de patients exposés : 22,6% des patients exposés dans le groupe 1 à plus de 55% dans le groupe 3 que ce soit en concentrés prothrombiniques (CCP) et concentrés de fibrinogène (CF). On remarque également une augmentation de la consommation par patient. L'on passe par exemple de 7,4 UI/kg de CCP en médiane dans le groupe 1 à 10,7ui/Kg dans le groupe 3.

Il n'existe pas de variations majeures du terrain des patients pouvant expliquer cela : la mortalité prédite par l'EuroScore2 tend à devenir plus faible avec 3,6% dans le groupe 1 et 2,4% dans le groupe 3 et ce de manière significative ($p < 0,0001$). De même les patients ayant un traitement par antiagrégant plaquettaire tend à diminuer sur les différentes périodes de manière significative et celui des patients sous anticoagulant reste stable avec un peu plus de 20% des patients.

Il n'existe pas non plus de variations majeures dans les complications. Le taux de mortalité à J30 est faible et le reste, à moins de 2% en moyenne. On ne note pas de variations majeures dans le taux de complications. A noter une diminution du taux de choc cardiogéniques et une augmentation du recours aux catécholamines plus de 24h. Concernant la transfusion dite abusive, elle représente 60% des patients ayant reçu une transfusion titrée d'un ou deux CGR, et 27% de l'ensemble des patients transfusés pour un total cumulés de 931 unités.

Ces résultats sont intéressants plusieurs raisons :

Tout d'abord, cela permet de mettre en évidence qu'une grande partie des patients est concernée par la transfusion avec près de 72% des patients transfusés et 90% d'entre eux en CGR. Le taux reste très important, même si au cours des années il tend à diminuer avec 65% dans le groupe 3.

On retrouve une grande hétérogénéité des pratiques selon les centres que ce soit en France ou à l'international. En 2018 sur le CHU de Rennes par exemple 47,7% des patients de chirurgie cardiaque et vasculaire étaient transfusés. *Klein et al.* (3) dans un audit réalisé sur 10 centres de chirurgie cardiaque au Royaume-Uni entre 2010 et 2013 sur 20036 patients retrouvaient 43% (8638) de patients transfusés avec des taux allant de 31% à 56% selon les centres. Les caractéristiques générales des patients étaient superposables aux nôtres sur les données pré-opératoires : l'âge moyen était de 70 ans, il y avait 60% d'homme, une SC médiane de 1,9m², la créatinine médiane était de 88µmol/L [71-106], le taux de diabète de 24%. On retrouve également les mêmes types de procédures avec 67% de chirurgie « simples » V ou P, 33% de chirurgies combinées ou de l'aorte. *Ranucci et al.* (38) dans leur étude TRACK sur 8989 patients,

retrouvaient un taux de transfusion de 55,4% en PSL parmi lesquels 98% ont reçu des CGR. *Robich et al.* (6) dans une étude rétrospective sur plus de 10 ans (1999 à 2010) et 4 000 000 patients aux USA, retrouvaient au maximum des taux de transfusions en PSL de 35%.

Dans une étude multicentrique internationale évaluant une attitude transfusionnelle restrictive versus libérale sur près de 5000 patients, *Mazer et Al.* (42), retrouvaient des taux de transfusions en CGR de 52,3% $m= 2$ [1-4] dans le groupe restrictif et 72,6%, $m= 3$ [2-5] dans le groupe libéral. Les caractéristiques des patients sont comparables. La différence importante est qu'ils ne réalisaient que peu de chirurgie en urgence : 1,5%. Par ailleurs leurs temps de CEC étaient plus longs avec 120min en moyenne contre 82 min dans notre étude.

Il est difficile d'expliquer un taux si important de transfusion en PSL dans notre cohorte. Ces éléments iraient dans le sens d'une attitude plus libérale. En témoigne également les taux d'hémoglobine de sortie qui étaient de $11,1\text{g.dL}^{-1}$ [10,1-12,4] en médiane.

Deuxièmement on met en évidence une part importante de la transfusion liée à l'hémostase avec la transfusion en PFC et CP, mais également un recours important et en augmentation aux produits hémostatiques tels que les CCP et CF.

De même qu'avec les CGR, dans notre cohorte de patients transfusés, nous retrouvons des taux élevés d'administration de PFC, CP et MDS par rapport à la littérature.

Robich et al. (6) retrouvaient au maximum 11,9% des patients recevant des CP, et 10,3% des MDS. *Mazer et al.* (42) retrouvaient dans la population des patients opérés, 25% d'exposés au PFC et 29% aux CP mais seulement 3% aux CCP.

L'indication des CCP est la réversion rapide des anticoagulants en cas de procédure invasive à risque ou de saignement majeur. Ils sont néanmoins utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par de nombreuses équipes de chirurgie cardiaque dans la gestion du saignement post-CEC en alternative ou en association avec les PFC.

L'étude de *Cappabianca et al.* (43) a comparé l'utilisation des PFC aux CCP 3-facteurs sur 3454 patients en première ligne de traitement d'hémorragie post-CEC. Ils mettaient en évidence une diminution significative du taux de transfusion en CGR ainsi que de la quantité de CGR transfusés de 5,2 unités \pm 4,3 vs 3,4 \pm 3,1. Par ailleurs elle ne retrouvait pas de différence en termes de mortalité, évènements thrombo-emboliques, insuffisance rénale ou durée de ventilation mécanique. *Roman et Al.* (44) dans une méta-analyse incluant 4 études ont évalué le recours aux CCP versus PFC en première ligne, pour la gestion du saignement, et montraient une diminution du taux de transfusion en CGR sans augmentation des complications thrombotiques ou de la mortalité. La tendance à l'augmentation du taux d'insuffisance rénale dans ces études est difficile à expliquer. En effet elle serait liée au versant thrombotiques, mais cependant on ne note pas d'augmentation des autres complications thrombo-emboliques. Il pourrait s'agir d'un effet « protecteur » des importants volumes de PFC sur la fonction rénale.

Par ailleurs dans cette indication leur posologie serait plus faible que dans la réversion de l'activité des anticoagulants, de l'ordre de 10 à 15 UI/kg contre 25UI/kg habituellement (45)

Quant au fibrinogène il est considéré comme un produit hémostatique à part. En effet il n'est pas présent dans les CCP et l'est en petite quantité dans les PFC (de l'ordre de 2g/L)(16). Son administration est associée à une diminution de la consommation en PFC et CGR, sans augmentation des complications thrombotiques (46,47). Néanmoins leur place exacte reste à définir, en effet faut il en administrer de manière prophylactique sur un taux plasmatique ? Uniquement en cas de saignement ?

Les CCP et CF permettent également une diminution du volume apporté aux patients par rapport aux 15mL/kg recommandés pour les PFC. C'est un aspect intéressant notamment en chirurgie cardiaque où la volémie est un point essentiel de la gestion péri-opératoire des patients. Un autre élément important, qui n'est cependant pas retrouvé dans ces deux études, est une diminution des complications types TRALI ou TACO avec les PDF.

Les avantages des PDF en plus de la diminution du volume sont la conservation à température ambiante, la disponibilité rapide, l'absence de compatibilité donneur/receveur.

L'augmentation du recours aux produits hémostatiques est difficile à expliquer dans notre étude, d'autant plus que la consommation concomitante en PLT et PFC n'a pas diminué, voir même a augmenté chez les patients recevant des MDS. En effet, la population des patients opérés n'a pas fondamentalement changé au cours des années que ce soit en termes de comorbidités ou de traitements pré-opératoires. Les méthodes de prévention du saignement et de la transfusion n'ont pas été modifiées

sur la période de l'étude. Néanmoins au niveau du type de chirurgie on met en évidence une augmentation importante des chirurgies dite complexes : de l'AA et C, sans par ailleurs d'augmentation de la durée de CEC ou de clampage.

Par ailleurs nous remarquons qu'une proportion non négligeable des PFC sont utilisés à des posologie inférieures au 15mL/kg recommandés, avec une médiane globale de 9,9mL/kg [6,9-16,7]. Ces résultats peuvent être expliqués par des transfusion avec haut ratio PFC:CGR hors transfusion massive, par le recours aux MDS en association. Toutefois ils restent difficilement interprétables, en effet se sont des doses estimées, en supposant que chaque poche fasse 200mL, ce qui n'est pas forcément le cas. De plus il s'agit des doses cumulés et non utilisés au cours d'une même transfusion, la réalité est donc probablement inférieure.

Une des explications pourrait également venir de la publication de ces nombreuses études sur les PDF comme alternative au PFC, et de la facilité de mise à disposition de ces produits. Les chirurgies complexes, que ce soit au bloc opératoire ou en réanimation post-opératoire, sont plus hémorragiques et entraînent peut-être une surconsommation des MDS, par crainte de pérennisation du saignement ou de retour au bloc opératoire pour reprise hémostatique, avant même les résultats de l'hémostase biologique, ou par compensation de toutes les anomalies sans qu'elles soient pour autant significatives ou impliquées dans le saignement. Par extension certains patients bénéficieraient par excès de l'administration de MDS, à titre « préventif ».

Avec cette augmentation de consommation des MDS, PFC et CP, nous n'avons pas remarqué d'augmentation des complications thrombotiques type : AVC, pas

d'augmentation de l'insuffisance rénale. Cependant nous avons mis en évidence une augmentation sur les différentes périodes du taux de patients ventilés plus de 48h. On retrouve cette même relation si l'on regarde le taux de patients ventilés plus de 48h en fonction du nombre de PFC reçus. Ces résultats sont corroborés par des études comme PLASMACARD (48) qui ont montré que l'utilisation de PFC était associée à une augmentation des complications respiratoires.

Troisièmement la transfusion dite « abusive » est importante et représente pratiquement un quart des patients transfusés. Elle n'a été étudiée que parmi les patients ayant reçu un ou deux CGR, ces patients étant les plus susceptibles d'avoir été transfusés en condition stable, hors saignement, de manière titrée sur un taux d'hémoglobine. Cette pratique peut s'expliquer par le fait que la chirurgie cardiaque est une spécialité où l'on transfuse beaucoup en comparaison aux autres, et que pour les anesthésistes et chirurgiens cardiaques, transfuser d'une ou deux unités de CGR est une décision banale, routinière, jugée dénuée de risque. Une autre explication pourrait venir d'un excès d'anticipation. En effet un patient jugé « fragile », avec peu de réserve sanguine, au cours d'une chirurgie jugée « hémorragique » pourrait être transfusé alors qu'il ne serait finalement pas passé sous un seuil acceptable. L'étude de *Murphy et al.* (49) en 2015 sur près de 2000 patients a comparé un seuil de $7,5\text{g.dL}^{-1}$ par rapport à 9g.dL^{-1} , et ne retrouve pas de supériorité de l'attitude restrictive. Plus récemment, en 2017, *Mazer et al.* (42) ont comparé chez 5243 patients, des seuils $7,5\text{g.dL}^{-1}$ par rapport à $9,5\text{g.dL}^{-1}$ au bloc ou $8,5\text{g.dL}^{-1}$ en réanimation, et retrouve une non infériorité de l'attitude restrictive sur la mortalité et diverses complications post-

opératoires. Ils notent également une diminution du taux de transfusion de 72% à 52%. Quand nous comparons ces études à nos pratiques, nous retrouvons des taux de transfusion proche du groupe libéral. En témoigne le taux d'hémoglobine de sortie de réanimation chez ces patients qui en médiane est à 12g/dL^{-1} et avec plus de 25% des patients à plus $12,7\text{g.dL}^{-1}$. Si l'on supprimait les transfusions jugées inutiles vu précédemment, les taux se rapprocheraient de ceux décrits dans la littérature.

Cette étude n'est pas ajustée sur l'anesthésiste ni le chirurgien. Il existe une part subjective non négligeable avec des variations inter-individuelles dans la façon de prescrire des CGR aux patients. D'autant plus qu'il n'existe pas de protocole écrit dans notre service, même si de nombreuses études proposent des seuils bas. On retrouve également cela dans l'étude de l'étude de *Cote et al.* (50) 2011, qui parmi 1929 patients transfusés après ajustement sur les caractéristiques individuelles, retrouve le chirurgien, l'anesthésiste et l'année de chirurgie comme facteurs de risque indépendants d'être transfusé. Une étude rétrospective réalisée par *McQuilten et al.* (51), sur près de 43000 patients, retrouvait de grandes variations dans la pratique transfusionnelle, que ce soit en CGR, PFC, CP ou MDS. Ces variations persistent après ajustement et ne sont pas expliqués par le centre de prise en charge.

Plusieurs autres études se sont intéressées à la transfusion de faibles unités de CGR. Une étude réalisée par *Surgenor et al.* (30) sur 9079 patients sélectionnés sur le faible risque de transfusion retrouvait 36% d'entre eux transfusés d'une ou deux poches de concentrés érythrocytaire. La comparaison des patients transfusés aux non transfusés retrouvait une surmortalité globale de 16% après ajustement, mettant en évidence que la transfusion même de faibles quantités de CGR est délétère. Elle retrouvait également une part importante de patients exposés à seulement 1 ou 2 CGR,

probablement évitable, ainsi qu'une grande hétérogénéité des pratiques. *Kinnunen et al.* (31), dans une étude similaire, retrouvaient une augmentation des taux d'insuffisance rénale, d'infection post-opératoires, de défaillance cardiaque dans le groupe transfusés.

Cela représentait également un coût important. En effet ces 931 CGR transfusés, potentiellement évitables représentaient près de 186 000 € uniquement en prenant en compte les quatre premiers mois de l'année, même s'il est difficile d'extrapoler ces résultats sur des années complètes. Il existe également un coût en termes de stock de CGR, les réserves étant de plus en plus faible.

On retrouve également 10% des patients par groupes qui ont été transfusés en PFC et CP sans être transfusés en CGR. On pourrait dans un premier penser qu'il s'agit d'une transfusion par excès, car non liée à un saignement important, du fait de l'absence de transfusion en concentrés érythrocytaires. Néanmoins cela peut être expliqué par des chirurgies en urgence sans arrêt de la bi-anti agrégation ou l'anticoagulation, ou par des saignements taris avant que la transfusion en CGR ne soit nécessaire.

Quatrièmement on remarque une diminution du taux de transfusion « abusive » au cours des années même si cela n'est pas significatif. Cette tendance est également vraie quand on prend la transfusion de PSL toutes catégories confondues. En effet la probabilité d'être transfusé est inférieure dans le groupe 3 comparativement aux groupes 1 et 2 et ce de manière significative. Ces résultats se renforcent lorsqu'on les ajuste sur le score TRACK, prédictif de transfusion.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le recours de plus en plus important aux MDS qui comme nous l'avons vu est associé à une diminution de la transfusion en CGR. Or nous nous sommes focalisés sur le groupe des patients transfusés, sans comparer aux non transfusés, nous ne pouvons donc pas expliquer la diminution du taux de recours aux PSL par les MDS. Une autre explication pourrait venir de la publications de recommandations par l'ESA en juin 2011 (32) ou de la SFAR en 2014 (15), avec des seuils de plus en plus restrictifs, permettant également un rappel, une mise à jour sur les bonnes pratiques transfusionnelles. Potentiellement l'arrivée de nouveaux anesthésistes venant de centres différents ou plus jeunes et moins expérimentés suivant à la lettre les recommandations ont peut-être permis d'entraîner l'équipe dans une dynamique d'épargne sanguine.

Cinquièmement, cela permet de mettre en lumière les coûts importants liés à l'utilisation des PSL et MDS. Tout d'abord sur le plan économique. Si l'on prend le groupe 3 par exemple les CGR représentaient 90 817€, les PFC 12 410€, les CCP 65 100€ et les CF 337 644€. Il faut bien évidemment pondérer ces sommes et intégrer cela dans un modèle médico-économique prenant en compte la prise en charge globale du patient. En effet ce sont des prix isolés et si cela permet d'éviter des complications, des retours au bloc opératoire et permet de diminuer la durée de séjour, cela peut être justifié.

Cela a également un coût « éthique », notamment en cas de transfusions inappropriées, qui pourraient être apparentées à du gaspillage, dans un contexte de pénurie globale en PSL. En effet les dons sont stables, mais la demande en constante

augmentation. Par ailleurs le don étant par définition bénévole en France, et basé sur le volontariat, la question de la légitimité de ces transfusions peut être posé.

Quant aux MDS ils sembleraient être une solution, permettant une épargne en PSL. Même s'ils permettent une épargne en CGR, ils pourraient être une réponse partielle concernant les CP et PFC. En effet le CCP et CF ne sont pas des recombinants, issus du génie génétique. Ils sont extraits du plasma à partir du don de sang total par plasmaphérèse. Il s'agit donc du plasma qui ne part pas dans la filière transfusion. Il existe également une pénurie de ces produits.

Cette étude nous offre de nombreuses perspectives :

- On retrouve la notion abordée en introduction de *Patient Blood Management*, qui vise à instaurer une prise en charge personnalisée du patient à partir d'une vision pluridisciplinaire, dans une optique d'épargne transfusionnelle en chirurgie programmée. Le PBM s'instaure à tous les niveaux : pré, per et post-opératoire, aux niveau anesthésique et chirurgicale, avec un vrai parcours patient.

Durant la phase pré-opératoire : Un grand nombre de patients, et d'autant plus dans le domaine cardio-vasculaire, bénéficie de traitements anti-agrégants et anti-coagulants. Lors de chirurgies majeures il est recommandé de maintenir une anti-agrégation par acide acétylsalicylique, mais d'adapter les autres traitements antithrombotiques pour diminuer le risque hémorragique. (52). (53).

Un autre objectif est de rechercher aussi précocement que possible une anémie pré-opératoire. Idéalement dès la consultation chirurgicale. L'anémie pré-opératoire est fréquente, d'autant plus chez la femme, la personne âgée de plus de 70 ans et est

multifactorielle : en rapport avec une hospitalisation prolongée, carencielle ferriprive... La carence martiale a été montrée comme associée à une augmentation de l'incidence de la transfusion en per-opératoire (54). La supplémentation en fer est une pratique peu risquée et peu onéreuse. Elle permet d'augmenter le taux d'hémoglobine pré-opératoire. En chirurgie cardiaque spécifiquement, il n'a pas été montré de réduction du taux de transfusion sanguine ou d'amélioration du pronostic (55) cependant il s'agit d'une étude avec un faible effectif et elle va à l'encontre des études réalisées en chirurgie générale. Lorsqu'une déficience nutritionnelle est exclue ou qu'elle ne répond pas à une supplémentation martiale, la reconstitution de la masse sanguine est aidée par l'adjonction d'érythropoïétine humaine ou recombinante en association avec une supplémentation en fer et vitaminique, sans augmentation des complications thrombotiques (56,57).

La mise en place d'une hospitalisation de journée, permettrait de mettre en place une supplémentation martiale parentérale, très précocement en amont de la chirurgie.

Des protocoles existent dans de nombreux centres (58)

Au décours de la consultation pré-anesthésie, en fonction du terrain du patient, un seuil transfusionnel devrait être établi, et revérifier lors de la check-list finale.

En per-opératoire : l'optimisation se poursuit avec d'une part la maîtrise du saignement grâce à des techniques chirurgicales appropriées (retro-amorçage, mini-CEC), au recours à des traitements anti fibrinolytiques (l'acide tranexamique ou de nouveau l'aprotinine), la gestion de l'hypothermie peropératoire. Cela passe également par la maîtrise du saignement avec l'utilisation de système de récupération et retransfusions (aspiration dédiée de la CEC, CellSaver™).

On pourrait proposer également des outils d'aide à la transfusion : comme des algorithmes de service, en partie basés sur de la biologie délocalisée (59–61).

De nombreux centres à travers la France et le Monde ont adopté ce schéma de pratiques avec un réel succès que ce soit en termes de complications, de mortalité et d'économie de PSL (62).

Les programmes de PBM ont été déployés avec succès dans une série d'établissements hospitaliers en Europe et aux États-Unis.

Une étude réalisée aux États-Unis (63) dans un centre de chirurgie cardiaque a inclus 2 600 patients et comparé les résultats avant et après le déploiement d'un programme de PBM, combinant des mesures pré-, per- et postopératoires, associant la prise en charge de l'anémie, l'application de seuils transfusionnels restrictifs, et une combinaison de techniques d'épargne sanguine peropératoire. Les résultats ont montré une diminution significative :

- De la proportion de patients transfusés en CGR (de 39 à 20 %), PFC (18,3% à 6,5%), en CP (17,8% à 9,8%).
- De l'incidence de l'insuffisance rénale postopératoire.
- De la durée médiane d'hospitalisation (8 vs. 10 jours) et de son coût direct (réduction de 3 000 US \$ environ).
- Parallèlement, la mortalité hospitalière et l'incidence des AVC sont restées inchangées.

Précédemment, une autre équipe américaine a évalué l'intérêt d'un programme de PBM multidisciplinaire (64) chez 2 500 patients opérés en chirurgie cardiaque. Elle a observé une diminution du taux de transfusions homologues de 48 à 18 % en cinq ans,

alors que le taux de transfusion attendu selon le score Trust (37) était constamment supérieur à 50 %. Une part de ces programmes est liée à l'établissement de protocoles de service, pour différents types de chirurgies, basés sur une stratégie restrictive. En plus de diminuer le taux de transfusion, cela a pour but d'homogénéiser les pratiques au sein d'une équipe.

Également importante la biologie délocalisée permettrait de guider le recours aux produits hémostatiques et permettrait de diminuer le taux de recours à ces produits. Une méta-analyse de 2017 (65) regroupant 15 études sur 8737 patients retrouvait une réduction significative de la transfusion en PSL (respectivement les RR et IC95 CGR 0.88 [0.79, 0.97, CP 0.68 [0.46, 1.00], PFC 0.78 [0.66, 0.93]), sans diminution de la morbi-mortalité. Même si le niveau GRADE global est faible cela donne un signal important en faveur de ces techniques délocalisées.

Plus précisément au bloc opératoire ainsi qu'en réanimation de chirurgie cardiaque du CHU de Bordeaux, il n'existe pas de protocole clairement établi. La pratique transfusionnelle est guidée par l'hémodynamique en situation aiguë, et en situation stable sur les recommandations de la SFAR et sur l'appréciation individuelle du médecin en charge du patient. Les seuils proposés correspondent à un intervalle d'hémoglobinémie jugé comme acceptable selon les facteurs de risques, et l'attitude de chacun peut être différente : restrictive ou plutôt libéral. Il en est de même pour la transfusion hémostatique, elle est la grande majorité du temps basé sur l'expérience clinique du praticien et sur des tests standards de laboratoires, mais rarement sur des thromboélastogrammes. Dans ce contexte de recours aux PSL et MDS plutôt libéral, ce travail pourrait constituer un état des lieux des pratiques à l'échelle d'un service,

d'une équipe, et ainsi le point de départ pour le développement de protocoles de service basés sur le *Patient Blood Management*, de manière collégiale entre anesthésistes-réanimateurs, chirurgien, biologistes, pour la guider la transfusion en per et post-opératoire immédiat où se concentre la majorité de l'acte transfusionnel. Mais également comme décrit précédemment, en pré-opératoire et au retour dans les secteurs de chirurgie, pour une prise en charge uniforme. Par la suite une nouvelle évaluation des pratiques serait à réaliser avec une nouvelle évaluation du recours au PSL et MDS mais également du taux de complications.

Un autre point, serait, du fait de notre forte consommation en MDS, d'évaluer les éventuels bénéfices risques dans notre cohorte de patients, en se centrant spécifiquement sur l'utilisation de ces produits.

Au lieu d'être centrée sur un produit dont on cherche à améliorer la production et la qualité, la vision thérapeutique s'est déplacée vers le receveur, dont la prise en charge optimale suppose qu'on améliore le pronostic en traitant l'anémie, en freinant l'hémorragie et en limitant l'usage de sang homologue. Après avoir obtenu un très haut niveau de sécurité dans les produits sanguins, on voit maintenant apparaître un aspect néfaste de la transfusion sanguine sur le devenir des patients hémodynamiquement stable, poussant à définir des valeurs seuils de plus en plus restrictives et à corriger l'anémie par d'autres moyens.

Les limites de cette étude sont néanmoins nombreuses :

- Cette étude présente les limites inhérentes à toute étude rétrospective sur base de données, à savoir des données manquantes ou imprécises. Cependant la base de données est numérique et est complétée prospectivement par des données objectives, indépendantes.

- Cette étude s'étend sur un intervalle de 6 ans. Même s'il s'agit d'une étude observationnelle, au cours de cette période, les prises en charges chirurgicale, anesthésique ou en réanimation ont pu évoluer. Cela pourrait être responsable d'un biais de confusion, rendant les résultats difficiles à interpréter. Par ailleurs la question du découpage par blocs de deux ans est discutable. Une autre répartition aurait pu être possible, selon des publications de recommandations, ou selon des événements de service important tels que des Revues Morbi-Mortalité (RMM). Cependant il n'y a pas eu à notre connaissance de telles réunions au cours de la période d'étude, pas d'incrémentations de nouveau protocole, et les recommandations n'entraînaient pas un changement radical des pratiques. Nous avons donc pris le parti d'un découpage sur des durées égales, pour rendre, au mieux, la population la plus homogène possible.

- La prise en compte des données transfusionnelles uniquement des quatre premiers mois de chaque année est également discutable. Cela a été réalisé ainsi du fait d'une importante masse de données associée à une récupération une par une, non automatisées des données transfusionnelles. Par ailleurs les types de chirurgies, et autres biais de confusion, ne sont pas soumis à une évolution périodique ou cyclique, permettant une bonne extrapolation de la période d'étude au reste de l'année.

- Nous avons étudié la population des patients transfusés en PSL, quel que soit le lieu de la transfusion : bloc opératoire ou réanimation, et quel que soit le contexte : saignement actif, correction d'une anémie ou de troubles de l'hémostase, rendant la population très hétérogène et les résultats difficilement comparables. Cependant il s'agit de l'ensemble des patients pris en charge sur la période étudiée, avec des critères larges, représentant l'activité quotidienne du service. Par ailleurs, même s'ils sont difficilement comparables, cela donne une vision précise des caractéristiques des patients transfusés et des pratiques. Nous n'avons également pas pris en compte la transfusion dans les secteurs de chirurgie cardiaque d'une part car nous voulions nous concentrés sur la période étroite du péri-opératoire et d'autre part car elle ne représente qu'une faible part des volumes transfusés même qi cela peut influencer sur l'incidence globale de la transfusion.

V. Conclusion

La transfusion n'est qu'un élément particulier au sein de la prise en charge globale du transport en O₂ et de la coagulation du patient. Maintenant que nous avons une idée précise de nos consommations, il s'impose d'améliorer et homogénéiser nos pratiques, en faisant entrer la transfusion sanguine dans une prise en charge multidisciplinaire, personnalisée du patient en vue d'une épargne transfusionnelle. En attendant la mise en place d'une réelle procédure de *patient blood management*, nous

pouvons essayer de limiter les transfusions abusives en publiant un référentiel de bonne pratique concernant la transfusion et les différents seuils.

VI. Références

1. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the Hemostatic System During Cardiopulmonary Bypass: *Anesth Analg.* déc 2011;113(6):1319-33.
2. PDF_2016_PETIT_LIVRE_ROUGE.pdf.
3. Klein AA, Collier T, Yeates J, Miles LF, Fletcher SN, Evans C, et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. *Br J Anaesth.* sept 2017;119(3):394-401.
4. Fressy et al. - Rapport d'Hémovigilance des Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance et de Sécurité Transfusionnelle
5. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med.* févr 2007;17(1):1-15.
6. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, Schiltz N, Chandran Pillai A, Hussain ST, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients: Blood Utilization in Cardiac Surgery. *Transfusion (Paris).* avr 2015;55(4):805-14.
7. Deepak B, Balaji A, Pramod A, Sujit K, Savani F, Bapu K, et al. The Prevalence and Impact of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Rheumatic Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2016;30(4):896-900.
8. WHO_TRS_405.pdf
9. 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.
10. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H, et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2016;152(5):1412-20.
11. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery: Preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* oct 2015;102(11):1314-24.
12. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery: A Multicenter Cohort Study. *Circulation.* 29 janv 2008;117(4):478-84.
13. Tauriainen T, Koski-Vähälä J, Kinnunen E-M, Biancari F. The Effect of Preoperative Anemia on the Outcome After Coronary Surgery. *World J Surg.* juill 2017;41(7):1910-8.
14. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin.* avr 2004;20(2):187-212.
15. HAS, Recommandations de bonne pratique, Transfusion de globules rouges homologues, Novembre 2014.
16. HAS, Recommandations de bonne pratique, Transfusion de Plasma thérapeutique, 2012.

17. HAS, Recommandations de bonne pratique, Transfusion de plaquettes, Octobre 2016.
19. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion: Anesth Analg. mars 2009;108(3):759-69.
20. Andreu G, Boudjedir K, Muller J-Y, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. Transfus Med Rev. janv 2018;32(1):16-27.
21. Carlier M, Vo Mai M-P, Fauveau L, Ounnoughene N, Sandid I, Renaudier P. Dix-sept ans d'hémovigilance en France : bilan, perspectives. Transfus Clin Biol. avr 2011;18(2):140-50.
22. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery. N Engl J Med. 20 mars 2008;358(12):1229-39.
23. McKenny M, Ryan T, Tate H, Graham B, Young VK, Dowd N. Age of transfused blood is not associated with increased postoperative adverse outcome after cardiac surgery. Br J Anaesth. mai 2011;106(5):643-9.
24. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of Red-Cell Storage Duration on Patients Undergoing Cardiac Surgery. N Engl J Med. 9 avr 2015;372(15):1419-29.
25. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks. JAMA Surg. 1 févr 2013;148(2):127.
26. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. JAMA. 3 févr 2015;313(5):471.
27. Delaney M, Stark PC, Suh M, Triulzi DJ, Hess JR, Steiner ME, et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. Anesth Analg. juin 2017;124(6):1777-82.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. Kinnunen E-M, Zanobini M, Onorati F, Brascia D, Mariscalco G, Franzese I, et al. The impact of minor blood transfusion on the outcome after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. août 2017;40:207-12.
32. Shander A. Patient Blood Management: a multidisciplinary strategy to reduce the need for allogeneic blood. :6.
33. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 15 nov 2016;316(19):2025.
34. Etchill EW, Myers SP, Raval JS, Hassoune A, SenGupta A, Neal MD. Platelet Transfusion in Critical Care and Surgery: Evidence-Based Review of Contemporary Practice and Future Directions. *SHOCK*. mai 2017;47(5):537-49.
35. Bhatt HV, Subramaniam K. PRO: Prothrombin Complex Concentrate Should Be Used in Preference to Fresh Frozen Plasma for Hemostasis in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. avr 2018;32(2):1062-7.
36. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0302 du 28/12/2017 | Legifrance
37. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion (Paris)*. juill 2006;46(7):1120-9.
38. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang*. mai 2009;96(4):324-32.
39. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P, et al. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg*. juin 2011;39(6):924-30.
40. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of Allogeneic Red Blood Cell Transfusion: The International Consensus Conference on Transfusion Outcomes. *Transfus Med Rev*. juill 2011;25(3):232-246.e53.
41. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in Blood and Blood Component Utilization as Assessed by an Anesthesia Information Management System: *Anesthesiology*. juill 2012;117(1):99-106.
42. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 30 nov 2017;377(22):2133-44.
43. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*
44. Roman M, Biancari F, Ahmed AB, Agarwal S, Hadjinikolaou L, Al-Sarraf A, et al. Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. avr 2019;107(4):1275-83.

45. Arnekian V, Camous J, Fattal S, Rezaiguia-Delclaux S, Nottin R, Stephan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 sept 2012;15(3):382-9.
46. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*
47. Li J-Y, Gong J, Zhu F, Moodie J, Newitt A, Uruthiramoorthy L, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* sept 2018;127(3):612-21.
48. Doussau A, Perez P, Puntous M, Calderon J, Jeanne M, Germain C, et al. Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery with excessive bleeding: the PLASMACARD multicenter cohort study: FFP and Cardiac Surgery Mortality. *Transfusion (Paris).* avr 2014;54(4):1114-24.
49. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):997-1008.
50. Cote C, MacLeod JB, Yip AM, Ouzounian M, Brown CD, Forgie R, et al. Variation in transfusion rates within a single institution: Exploring the effect of differing practice patterns on the likelihood of blood product transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2015;149(1):297-302.
51. McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McNeil JJ, Cameron PA, et al. Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2014;147(5):1684-1690.e1.
52. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Réanimation.* nov 2018;4(6):548-62.
53. 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.* déc 2016;2(6):414-20.
54. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* nov 2011;28(11):796-801.
55. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducros R, Virgos-Aller TM, Fortunez PMR, Avalos-Pinto R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 déc 2012;15(6):1013-8.

56. Lin DM, Lin ES, Tran M-H. Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* oct 2013;27(4):221-34.
57. Cladellas M, Farré N, Comín-Colet J, Gómez M, Meroño O, Bosch MA, et al. Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement. *Am J Cardiol.* oct 2012;110(7):1021-6.
58. Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Clin UPDATE.* 2010;193(9):8.
59. Grau JB, Fortier JH, Kuschner C, Ferrari G, Brizzio ME, Zapolanski A, et al. Implementing a protocol to optimize blood use in a cardiac surgery service: results of a pre-post analysis and the impact of high-volume blood users: RESULTS OF A BLOOD TRANSFUSION PROTOCOL. *Transfusion (Paris).* oct 2017;57(10):2483-9.
60. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 déc 2011;115(6):1179-91.
61. Deppe A-C, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* juin 2016;203(2):424-33.
62. Livre_Blanc_PBM.pdf.
63. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome: Patient Blood Management in Cardiac Surgery. *Transfusion (Paris).* mai 2015;55(5):1075-81.
64. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, Gallagher T, Jin R, Grunkemeier GL. Blood Transfusion Reduction in Cardiac Surgery: Multidisciplinary Approach at a Community Hospital. *Ann Thorac Surg.* févr 2009;87(2):532-9.
65. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* juin 2017;118(6):823-33.

VII. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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