



**HAL**  
open science

**Implémentation d'un bundle de soins dans la gestion de l'anémie chez les patients neurolésés en réanimation à Nantes : une étude "avant-après" réalisée dans la réanimation chirurgicale de l'Hôtel-Dieu et la réanimation polyvalente de l'hôpital Guillaume et René Laënnec**

Pauline Iglesias

► **To cite this version:**

Pauline Iglesias. Implémentation d'un bundle de soins dans la gestion de l'anémie chez les patients neurolésés en réanimation à Nantes : une étude "avant-après" réalisée dans la réanimation chirurgicale de l'Hôtel-Dieu et la réanimation polyvalente de l'hôpital Guillaume et René Laënnec. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04416848

**HAL Id: dumas-04416848**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04416848v1>**

Submitted on 25 Jan 2024

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2023

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ANESTHÉSIE-RÉANIMATION ET MÉDECINE PÉRI-OPÉRATOIRE

par

Pauline IGLESIAS

---

Présentée et soutenue publiquement le 19/10/2023

---

**IMPLÉMENTATION D'UN BUNDLE DE SOINS DANS LA GESTION DE L'ANÉMIE  
CHEZ LES PATIENTS NEUROLÉSÉS EN RÉANIMATION À NANTES :  
UNE ÉTUDE "AVANT-APRÈS" RÉALISÉE DANS LA RÉANIMATION CHIRURGICALE  
DE L'HÔTEL-DIEU ET LA RÉANIMATION POLYVALENTE DE L'HÔPITAL  
GUILLAUME ET RENÉ LAËNNEC**

---

Président : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Docteur Yannick HOURMANT

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
3.1.	Généralités sur l'anémie en réanimation .....	8
3.2.	Physiopathologie de l'anémie .....	9
3.3.	Particularité de l'anémie chez le patient neurolésé.....	12
3.4.	Concept de Patient Blood Management .....	13
3.5.	Création d'un bundle de soins : Gestion de l'anémie en réanimation .....	18
3.6.	Objectifs de l'étude.....	19
<b>4.</b>	<b>MÉTHODE</b> .....	<b>19</b>
4.1.	Type d'étude.....	19
4.2.	Population de l'étude .....	20
4.3.	Calendrier de l'étude .....	22
4.5.	Critères de jugement principal et secondaires.....	24
4.6.	Analyse statistique .....	24
4.7.	Aspects réglementaires et éthiques .....	26
<b>5.</b>	<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>27</b>
5.1.	Population de l'étude .....	27
5.2.	Critère de jugement principal.....	31
5.2.	Critères de jugement secondaires.....	33
<b>6.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>41</b>
6.1.	Critère de jugement principal.....	41
6.2.	Analyse de la population .....	43
6.3.	Évolution du taux d'hémoglobine .....	45
6.4.	Devenir en réanimation : complications et mortalité .....	46
6.5.	Application du bundle.....	48
6.6.	Perspectives d'amélioration .....	52
<b>7.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>63</b>

## 1. REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Antoine Roquilly**, d'avoir accepté de présider ce jury. Je tiens à vous remercier pour l'ouverture d'esprit que vous nous apportez au cours de notre formation. C'est une chance de pouvoir travailler avec vous, de bénéficier de votre pédagogie et de votre envie de nous partager votre passion pour la recherche et les sciences.

A Monsieur le **Professeur Bertrand Rozec**, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre écoute au sein de mon parcours et vos conseils.

Au **Docteur Karim Lakhal**, merci pour tout. Apprendre à tes côtés a été enrichissant autant personnellement que professionnellement. Ton accompagnement doux mais ferme m'a permis de me construire en tant que médecin et me pousser à vouloir être encore meilleure pour mes patients. Je t'admire pour tout le travail que tu es capable d'accomplir et j'aspire à devenir un aussi bon médecin et collègue que toi. A très vite !

Au **Docteur Yannick Hourmant**, un grand merci d'avoir accepté de m'accompagner toutes ces années dans ce vaste projet et de m'avoir fait confiance. Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide, ta bienveillance et tes conseils qui étaient toujours justes, bien que je sois parfois têtue. Et si finalement nous avons peu travaillé ensemble, la boucle depuis l'hôpital St Louis est bouclée. Tu m'as beaucoup apporté par ta force de travail et ton intelligence. Merci !

Un très grand merci à **l'équipe de statistique du CHU** sans qui tout ce travail n'aurait jamais abouti. Matilde, l'attention que tu as portée à mon projet dès le premier jour m'a touchée et tes conseils avisés m'ont été précieux. Laëtitia, je te remercie encore une fois pour le temps passé à refaire mes tables pour réparer nos erreurs de débutantes. Grandir à tes côtés fût un plaisir. J'espère pouvoir travailler avec vous à nouveau pour la suite du projet.

Un grand merci à **Vanessa** d'avoir eu le courage de m'aider dans le recueil de données.

Aux membres de **l'équipe de l'EFS et des différents laboratoires de biologie du CHU**, je vous remercie d'avoir accepté de m'aider dans ce travail.

Au service de **réanimation polyvalente de Laënnec**, cette équipe de joyeux lurons qui, chacun à leurs manières, ont su me faire rire tout en m'apprenant rigueur et discipline. Merci de m'avoir fait

confiance, de m'avoir permis de croire en mes compétences et d'avoir su m'accompagner dans les moments difficiles. J'ai hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures.

Au service de **réanimation chirurgicale du PTMC** où j'ai beaucoup appris malgré mon jeune semestre. Je ne désespère pas d'effectuer mon stage de Docteur Junior auprès de vous et continuer à apprendre à vos côtés.

A Alice et Leila, mes deux compères du PTMC. Vos rires et doux conseils ont été source de bonheur pendant cet internat. Vous comptez toujours autant bien que vous partiez vers d'autres horizons.

A **l'équipe de Cholet**, un grand merci de m'avoir acceptée en tant que médecin de l'équipe dès le premier jour du stage malgré mon peu d'expérience. Un mot tout particulier pour vous Olivier et Antonio, mes choux-choux, que j'ai toujours plaisir à retrouver. Merci Maryse pour ton accompagnement, tes conseils et ton sens des priorités. Et évidemment Omar, pour tes conseils immobiliers et parties de jeux de société endiablées.

A tous les stages dans lesquels je suis passées et au cours desquels j'ai pu m'épanouir : Mes premiers pas **en anesthésie à LRSY** où j'ai été chouchoutée par les praticiens comme mes co-internes plus âgés, mes **stages d'anesthésie au PTMC** où j'ai fait la connaissance de nombreux praticiens prêts à me partager leurs expériences. **La MIR** qui m'a fait découvrir le large horizon de la réanimation médicale et le bonheur de côtoyer d'autres spécialités. **A la maternité**, mon dernier stage, un grand merci à toute l'équipe pour votre confiance, votre pédagogie et votre gentillesse. Ce fût un bonheur de travailler avec vous cet été. Et enfin au **bloc des urgences**, que j'ai hâte de pouvoir venir faire au prochain stage.

A **ma promo de gaziers 2019**, hâte que l'on puisse à nouveau aller boire des coups ! Mention spéciale évidemment pour toi Adrien, mon compagnon de galère depuis le premier jour. Tu m'as tant fait rire et apporté pendant toutes ces années par ton génie. A toi Aude, avec qui la vie est facile et douce. Merci pour ta présence, tu es une perle, j'ai hâte de travailler à tes côtés ! Evidemment une pensée pour vous Aurélie et Titi. Et toi aussi Antoine, mon ronchonneur préféré. Toto, compagnon d'épaule en vrac. Alex, merci pour ton investissement et ta playlist de jeux-vidéos. Sans vous oublier Laura, Antoine, Sam, Nico, Jules pour tous les autres moments.

Aux belles rencontres de **l'internat**, dont tu es évidemment le premier et le plus important de tous Nico. Aux co-internes que je ne peux pas tous citer, aux copains chirurgiens et aux copains infirmiers.

A toutes les promos DESAR de Nantes, un sacré groupe. A la team éclopées, j'adore partager ces moments avec vous les filles. Et bien sûr à la team Bournezeau !

Au **Manoir**, incroyable lieu de vie, riche en émotions. La vie y était si simple et douce à vos côtés. Un mot tout particulier pour toi ma Cécilou, je te remercie d'être à mes côtés, tu es une merveilleuse personne et tu seras un excellent médecin. Mon Brend, à nos discussions autour de jeux et notre nouvel acolyte Amaël. Merci Maxime de m'avoir acceptée comme arpète soudeuse en lendemain de garde.

Aux **copains d'externat**, les copains de « toujours ». J'ai une chance inestimable de tous vous avoir : Clochi, Lolo, Lio, Maud, Gautier, Fanny, Luc, Marine, Kérian, Nostra, Flofy, Blanchard, Emma, Bastien, Alice, Tristan, Sophie, Alex, Juliette et tous les autres que j'ai pu oublier. Je vous aime ! Merci Vincent d'avoir partagé ces 6 années d'études avec moi, j'espère que tu t'épanouiras dans ta vie. A toi mon Clemy, qui restera toujours gravé dans mon cœur.

A ma **famille**, éternel soutien pendant toutes ces années. Merci papa et maman d'avoir tout fait pour me permettre d'être dans les meilleures conditions possibles pour mes études, de m'avoir épaulée et encouragée. Je vous aime fort tous les deux. Merci à mes deux p'tites sœurs aussi, que j'aime de tout mon cœur. Vous voir grandir et vous épanouir dans vos vies personnelles est un vrai bonheur. Un grand merci Alicia pour la relecture de cette thèse que j'ai eu plaisir à partager avec toi.

A toi **Logan**, je te remercie pour ton soutien, ta compréhension, ta bienveillance et tout l'amour que tu me portes. Ta présence, ton rire et ta positivité sont une source intarissable de joie au quotidien. Tu as réussi à tenir la barre malgré les difficultés rencontrées cette année et à t'intégrer dans mon monde avec brio. J'ai hâte de pouvoir mener nos projets et vivre de belles aventures ensemble. Je t'aime.

Et enfin, petit clin d'œil à **ma valeureuse épaule**, qui m'a obligée au repos. Une aventure pendant laquelle les capacités d'adaptation face à l'adversité d'un anesthésiste réanimateur étaient utiles. Merci aux copains qui se sont occupés de moi pendant cette période difficile.

## 2. ABRÉVIATIONS

ACSOS	Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique
ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
AMSOS	Agressions Médullaires Secondaires d'Origine Systémique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMJ	British Medical Journal
BPCO	Bronchite Pulmonaire Chronique Obstructive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM10	Classification Internationale des Maladies - version 10
CGR	Concentré de Globules Rouges
CRH	Compte-Rendu d'Hospitalisation
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
DAo	Dissection Aortique
DIM	Département d'Information Médicale
DO2	Délivrance en Oxygène
DRA	Détresse Respiratoire Aigüe
DVE	Dérivation Ventriculaire Externe
EER	Epuration extra-rénale
EFS	Établissement Français du Sang
EPO	Érythropoïétine
GNEDS	Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé
GOS-E	Glasgow Outcome Scale Extended
GRADE	Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hémoglobine
HGRL	Hôpital Guillaume et René Laënnec
HIP	Hématome Intra-Parenchymateux
HSA	Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
HTA	Hypertension Artérielle
HTIC	Hypertension intracrânienne
ICCA ®	IntelliSpace Critical Care & Anesthesia
IGS2	Index de Gravité Simplifié 2
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISS	Injury Severity Score



JAMA	Journal of the American Medical Association
LATA	Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBM	Patient Blood Management
PIC	Pression Intra-Crânienne
PTMC	Plateau Technique Médico-Chirurgical
RFE	Recommandations Formalisées d'Experts
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SONAR	Standardisation et Optimisation des soins en Anesthésie-Réanimation
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload
TC	Traumatisme crânien
TM	Traumatisme médullaire
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury
TRIM	Transfusion-Related ImmunoModulation
USC	Unité de Surveillance Continue
UF	Unité Fonctionnelle
VSP	Vasospasme
WFNS	World Federation of Neurologic Surgeons

### **3. INTRODUCTION**

#### **3.1. Généralités sur l'anémie en réanimation**

L'anémie, longtemps méconnue et délaissée de la prise en charge du patient en réanimation, a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. Cet intérêt accru a permis de mieux comprendre ses mécanismes ainsi que son implication dans la survenue de complications et dans l'évolution clinique des patients, permettant ainsi d'intégrer sa gestion aux préoccupations quotidiennes en réanimation.

Elle se définit par un seuil d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme, qu'il s'agisse des patients en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle. L'hémoglobine, principal constituant des hématies, a entre autres pour rôle le transport de l'oxygène depuis les poumons vers l'ensemble des tissus de l'organisme. Elle se compose de protéines et de fer, permettant la fixation des molécules d'oxygène. La majeure partie de l'hémoglobine est présente dans les hématies, elles-mêmes synthétisées au niveau médullaire. L'hémoglobine est également retrouvée dans des tissus où elle joue un rôle antioxydant et de régulation du métabolisme du fer [1].

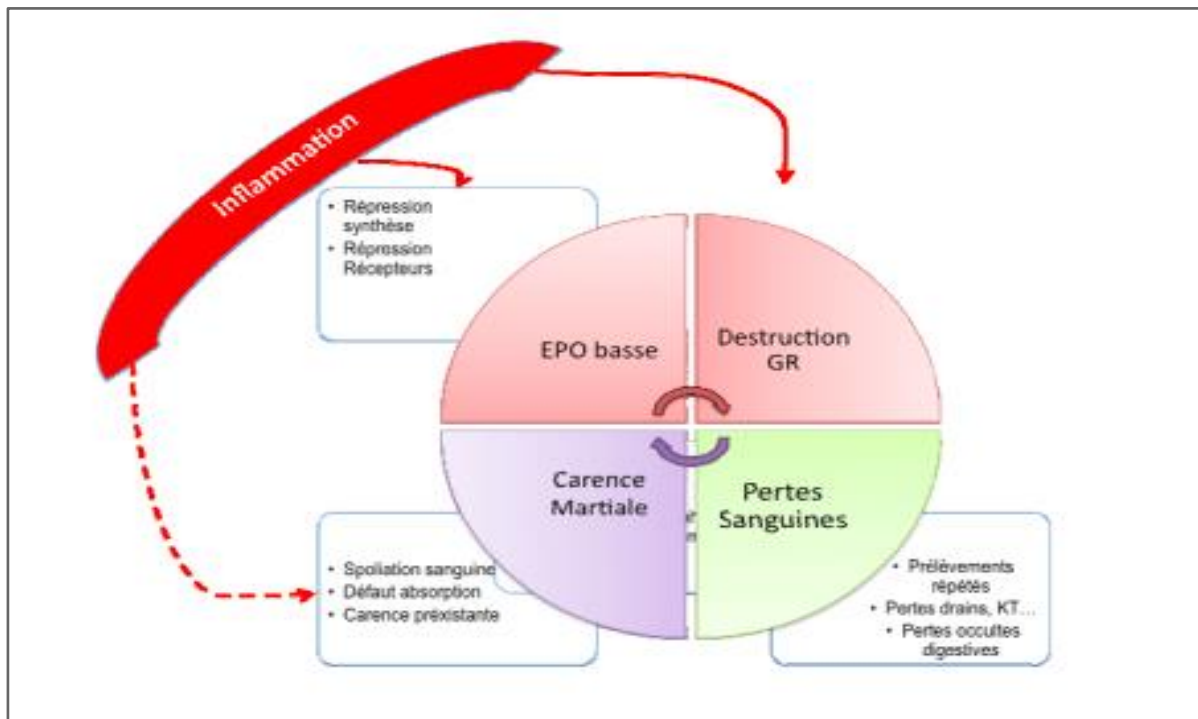
L'anémie est une pathologie fréquente qui apparaît précocement chez les patients hospitalisés en soins critiques [2]. Sa sévérité à l'admission est associée à une augmentation de la morbi-mortalité et de la durée de séjour. En 2002 et 2004, deux études prospectives de grande envergure constatent une anémie chez 2/3 des patients admis en soins critiques [3], [4]. En moyenne, le taux d'hémoglobine à l'admission se situait à 11,3 ( $\pm$  2,3) g/dL, avec une concentration inférieure à 10 g/dL dans 29% des cas [3]. L'anémie est également retrouvée au cours [4] et au décours du séjour. Le travail de Bateman montre d'ailleurs que plus de 50% des patients sortis avec une anémie de réanimation le sont toujours à 6 mois [5].

Les effets de l'anémie au long cours sont encore peu connus. Elle semblerait impacter les fonctions neuro-développementales chez l'enfant et les fonctions cognitives chez l'adulte. Elle pourrait être également la source de fatigue, de troubles respiratoires ou cardiaques graves tels que les infarctus du myocarde [6], [7].

La gestion de l'anémie constitue donc un enjeu majeur pour les patients de soins critiques. Cependant, sa prise en charge est actuellement mal connue des équipes de soins critiques et peu protocolisée.

### 3.2. Physiopathologie de l'anémie

L'origine de l'anémie est multifactorielle [8]. Elle peut résulter d'événements aigus aisément identifiables tels que l'hémorragie active ou d'un ensemble d'événements plus insidieux et spécifiques à la réanimation, tels que l'hémodilution, la spoliation sanguine et les effets de l'inflammation (Figure 1) [9], [10]. De fait, l'hospitalisation en réanimation expose les patients à de nombreuses modifications physiopathologiques spécifiques à cette population.



**Figure 1 : Principaux mécanismes de l'anémie de réanimation** S. Lasocki, 2013 [11]

#### 3.2.1 Hémodilution

Les patients de soins critiques reçoivent de nombreux traitements qui, pour la majeure partie d'entre eux, sont administrés par voie intraveineuse. Ils sont également exposés à des remplissages vasculaires itératifs, notamment à la phase aigüe du fait de l'hypovolémie initiale, de la fuite capillaire et de la vasoplégie [8]. L'ensemble de ces apports intra-veineux est responsable d'une hémodilution, abaissant le taux d'hémoglobine sérique.

### 3.2.2 Spoliation sanguine

Le concept de spoliation sanguine et l'idée qu'elle puisse jouer un rôle majeur dans la survenue d'anémie en réanimation sont des notions récentes. La spoliation sanguine correspond à l'ensemble des pertes sanguines survenant pendant le séjour. Ces pertes peuvent être liées à :

- des saignements digestifs occultes, évaluées à 128 mL/j en médiane [9],
- des gestes invasifs (reprises chirurgicales) ou micro-invasifs (pose de cathéters, de drains, réfection de pansements...), estimées entre 826 et 1548 mL après 3 semaines de réanimation [12],
- et surtout aux prélèvements sanguins répétés que nous allons détailler ci-dessous.

En effet, les patients hospitalisés en réanimation, et a fortiori les patients neurolésés, nécessitent une surveillance biologique rapprochée faisant réaliser des prélèvements sanguins jusqu'à 3 fois par jour, à raison de 2 à 3 tubes d'environ 2.5mL chacun soit 15-20 mL/jour, sans compter le volume de sang prélevé et jeté à chaque purge du circuit lorsque le prélèvement est réalisé sur cathéter. En termes de volume sanguin, cela équivaut à environ une poche de sang tous les 10 jours. A noter que certaines études menées sur le sujet sont plus pessimistes et évaluent ces pertes à 40 mL/j [9], [13].

Pour étayer ces arguments, nous avons mis en place une évaluation des pratiques professionnelles au sein de la réanimation polyvalente de Nantes en 2022. L'objectif était d'évaluer le volume de sang purgé et donc directement jeté lors de la réalisation de prélèvements sur cathéters en réanimation. Il en ressort des pratiques infirmières hétérogènes, avec des volumes de purge allant de 3 à 20 mL par prélèvement. Le volume total purgé s'élevait à 338 mL pour une durée moyenne d'hospitalisation de 17 jours, soit en moyenne 6,9 mL par prélèvement (Annexe 1).

L'ensemble de ces pertes sanguines induit alors une carence martiale vraie [14] ayant pour conséquence une répression de l'hepcidine, hormone hyposidérémiant centrale dans le métabolisme du fer, permettant ainsi la mobilisation des réserves ferriques des macrophages.

Cette carence martiale vraie vient s'ajouter au tableau complexe de l'anémie de réanimation et au déficit de mobilisation des réserves ferriques liée à la carence martiale fonctionnelle exposée ci-dessous.

### 3.2.3 Rôle de l'inflammation

De nombreux travaux se sont intéressés ces dernières années à l'importance de la part inflammatoire dans l'anémie chez les patients de réanimation, dont le mécanisme était peu connu jusqu'alors. Cette hypothèse occupe une place centrale puisque le patient de soins critiques est soumis

à un stress inflammatoire majeur quelle que soit la pathologie responsable de son admission (traumatisme, sepsis, brûlure etc).

L'inflammation systémique entraîne une sidération médullaire responsable d'un taux d'érythroblastes circulants anormalement bas au vu du degré d'anémie chez l'ensemble des patients de réanimation [9], [12]. On assiste en outre à une apoptose des progéniteurs médullaires qui semble être liée au céramide [15] ou à des facteurs circulants, notamment chez le polytraumatisé [11]. De plus, elle est responsable d'une répression de la synthèse de l'érythropoïétine (EPO) endogène et d'une inhibition de la réponse médullaire à l'EPO. On observe alors des taux d'EPO inappropriés au vu de l'anémie [9], [12] avec un défaut de synthèse pouvant persister jusqu'à plus de 6 mois après la sortie de réanimation [5].

Il existe par ailleurs une diminution de la durée de vie des globules rouges (120 jours habituellement) par des modifications structurelles de l'érythrocyte au niveau membranaire et cytoplasmique du fait de cytokines pro-inflammatoires [16]. Ces modifications structurelles sont semblables à celles des érythrocytes sénescents, augmentant le phénomène d'érythrophagocytose, c'est-à-dire la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages spléniques et hépatiques conduisant à la libération du fer contenu dans l'hémoglobine au sein des macrophages.

L'inflammation interagit dans le métabolisme du fer puisqu'elle induit une hypoferrémie favorisant la synthèse de ferritine (protéine de stockage du fer tissulaire) [15]. Cela augmente la synthèse d'hepcidine qui, par sa fixation à la ferroportine, empêche la sortie du fer des macrophages, limitant ainsi l'absorption du fer digestif au niveau des entérocytes duodénaux [17].

Ce déficit de mobilisation des réserves ferriques est responsable d'une carence martiale fonctionnelle, un concept récent, basé sur un déséquilibre entre les besoins médullaires en fer (érythropoïèse) et les apports plasmatiques conduisant à un défaut d'hémoglobinisation des globules rouges.

Ainsi, l'inflammation et les pertes sanguines interagissent de façon opposée dans le métabolisme du fer (Figure 2).

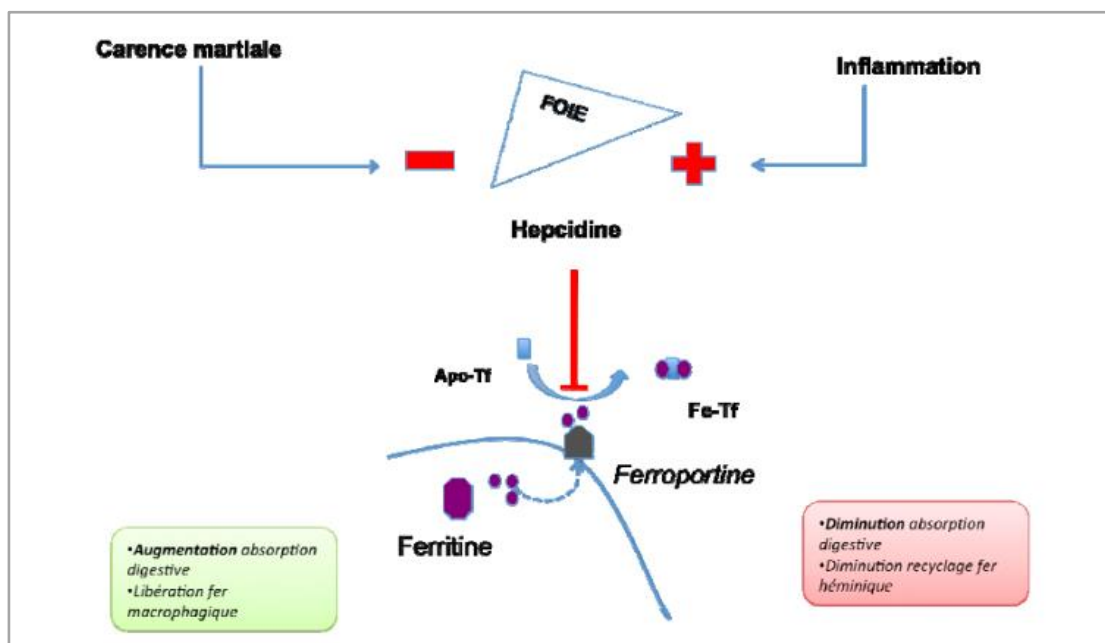


Figure 2.- Régulation du métabolisme du fer : rôle de l'hepcidine S. Lasocki, 2013 [11]

### 3.3. Particularité de l'anémie chez le patient neurologisé

L'optimisation des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS ou AMSOS en cas de traumatisme médullaire) est la pierre angulaire de la prise en charge du neurologisé à la phase aigüe, quelle que soit l'origine de la lésion cérébrale (traumatique, vasculaire, post chirurgicale, etc.). Leur déséquilibre est corrélé à une aggravation du pronostic neurologique. Leur contrôle permet notamment de réduire l'hypertension intra-crânienne et ses conséquences.

L'anémie joue un rôle central dans la prise en charge du patient neurologisé puisqu'elle fait partie des ACSOS au même titre que les variations tensionnelles, glycémiques, thermiques, ioniques et gazométriques. Le monitoring de ces différentes variables passe essentiellement par la réalisation de prélèvements sanguins pluriquotidiens, source de pertes sanguines majeures comme évoqué précédemment.

Par ailleurs, les seuils transfusionnels dans le contexte de lésion cérébrale est un sujet qui fait débat. Traditionnellement, les seuils transfusionnels appliqués aux neurologisés diffèrent de ceux de la population générale. Plusieurs études se sont intéressées aux seuils de transfusion dans cette tranche de population de patients, les dernières RFE datant de 2019 sont en faveur d'un seuil transfusionnel restrictif (hb < 7 g/dL) comme discuté ci-dessous [18].

### **3.4. Concept de Patient Blood Management**

Le Patient Blood Management (PBM), que l'on peut traduire par « gestion personnalisée du capital sanguin », est une démarche recommandée par les sociétés savantes internationales [19] et l'OMS depuis 2010 [20].

Ce procédé s'ancre dans une problématique de santé publique visant notamment à épargner au maximum la transfusion sanguine qui ne doit plus être considérée comme traitement de référence de l'anémie mais comme un traitement de recours en cas d'échec des autres méthodes, hors hémorragie aiguë. Il s'agit donc d'une stratégie multimodale centrée sur le patient dont l'objectif est d'améliorer la morbi-mortalité en maintenant des seuils d'hémoglobine acceptables.

En chirurgie réglée, elle repose sur trois piliers [21] : la minimisation des pertes sanguines, l'optimisation de la masse sanguine et de la tolérance du patient à l'anémie.

Cette stratégie a notamment montré son efficacité sur la diminution de la morbi-mortalité post-opératoire, des pertes sanguines per-opératoires, du recours à la transfusion, du taux de patients anémiés opérés et du taux de patients sortant de l'hôpital avec une anémie modérée à sévère [22], [23].

A l'instar du péri-opératoire où le Patient Blood Management est au cœur de la prise en charge depuis plusieurs années [24], des protocoles similaires tendent à se développer en réanimation en s'appuyant sur ce modèle. Ainsi, les RFE publiées en 2019 permettent d'appréhender la gestion de l'anémie en soins critiques à l'échelle nationale [18]. Elles s'articulent autour de différents pôles exposés ci-dessous : le dépistage, la gestion des seuils transfusionnels, la gestion des pertes sanguines et les stratégies non transfusionnelles.

#### **3.4.1. Dépistage de l'anémie**

Traditionnellement, le dépistage de l'anémie passe par plusieurs axes d'exploration : la recherche d'une carence martiale, de carences vitaminiques en B9 et B12, de dysthyroïdies et de stigmates d'hémolyse.

Compte tenu des modifications physiopathologiques propres à la réanimation, seul le bilan martial est recommandé en première intention. Il n'est actuellement plus recommandé de rechercher les dysthyroïdies et les carences vitaminiques en B9 et B12 dès la phase initiale. En effet, les carences

vitaminiques représentent moins de 2% des anémies en réanimation et ne sont pas systématiquement associées à une anémie [9].

Le bilan martial est fortement impacté à la phase aiguë du fait de l'inflammation systémique, d'où l'importance de dépister cette carence en dehors de cette phase. Son exploration passe par le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine (CST). Une carence martiale est avérée pour une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20%.

D'autres éléments biologiques pouvant orienter vers une carence martiale existent mais ne sont pas utilisés en pratique courante. Il s'agit du pourcentage de globules rouges hypochromes (>10 %), de la concentration en hémoglobine des réticulocytes (<29 pg), du récepteur soluble à la transferrine (augmenté, >1,4 ou 5 mg/l) et de rapport Zinc-protoporphyrine érythrocytaire / hème. Seuls les deux premiers ont été utilisés en réanimation [25]. L'utilisation de ces techniques permettent de détecter environ 40% de carence martiale, notamment par le recours à la concentration en hémoglobine des réticulocytes [26].

A ce jour, la place de l'hepcidine en tant que marqueur de la carence martiale en réanimation n'est pas définie. Comme souligné précédemment, l'hepcidine est réprimée en cas de carence martiale mais surtout sa répression est nécessaire à la mobilisation du fer depuis les réserves [27]. Plusieurs études valident le concept selon lequel l'hepcidine pourrait donc être un marqueur intéressant de carence martiale [28], [29]. Cependant, il n'est pas disponible en pratique courante (études en cours).

### **3.4.2. Stratégies transfusionnelles**

L'administration de concentré érythrocytaire est fréquente en réanimation [4], [30], atteignant 33% des patients selon l'étude européenne ABC [3]. La remise en question de l'innocuité de la transfusion est essentielle, particulièrement dans le contexte actuel de pénurie de produits sanguins labiles.

En effet, la transfusion sanguine représente un coût économique (environ 250 € par poche de sang) et humain (stocks de produits sanguins labiles limités) qui n'est pas sans risque de complications graves (infection, allo-immunisation, TRIM [31], TACO [32], TRALI [33], etc) [34], [35]. Plusieurs études ont d'ailleurs montré une augmentation de la mortalité, y compris après la correction de facteurs confondants, comme c'est le cas dans le travail de Malone chez les patients polytraumatisés [36]. De plus, les érythrocytes transfusés subissent de nombreuses modifications

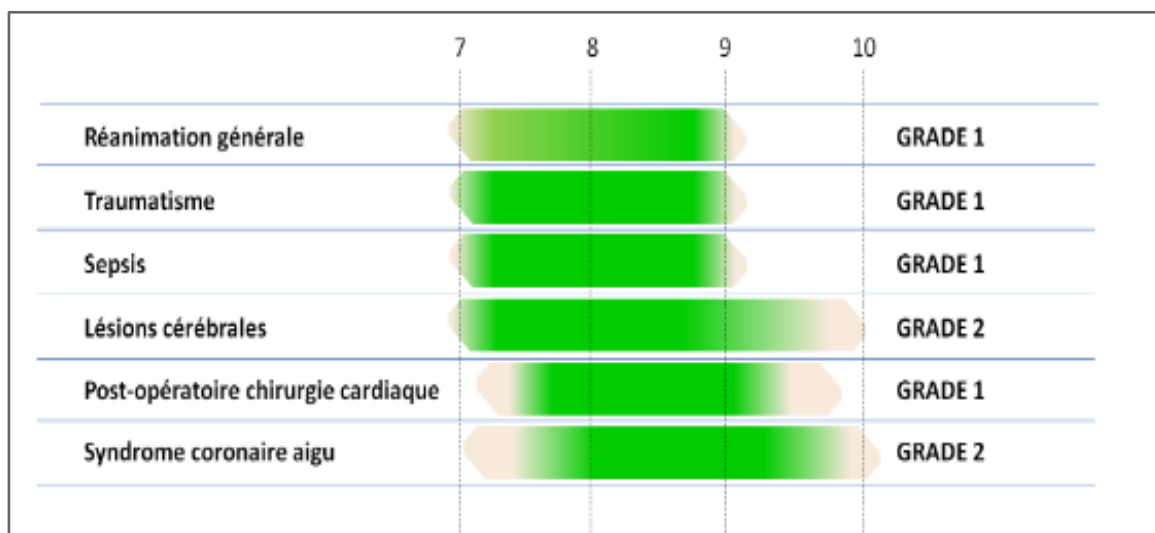


biochimiques et mécaniques durant leur conservation, appelées lésions de préservation (ou « storage lesions ») [37]. Le recours à la transfusion doit donc mettre en balance l'ensemble de ces éléments avec les bénéfices attendus.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont examiné le seuil transfusionnel à respecter chez les patients hospitalisés en soins critiques, en raison des risques de complications inhérents à la transfusion sanguine et aux transfusions massives. Les études TRISS [38] et TRICC [39] ont comparé l'utilisation d'un seuil transfusionnel restrictif ( $hb < 7$  g/dL) au seuil transfusionnel habituel (dit libéral  $< 9$  g/dL). Elles ont démontré une diminution significative du recours aux culots globulaires et de la mortalité [39], et surtout une tendance à la diminution d'événements cardiaques comme l'infarctus du myocarde ou l'œdème pulmonaire aigu.

Néanmoins, ces études s'intéressent aux seuils généraux de la transfusion et ne s'appliquent ni aux cardiopathies ni aux lésions cérébrales. L'étude TRAIN actuellement en cours porte sur l'évaluation de ces seuils spécifiquement chez le patient neurolésé (traumatisme crânien, HSA et hématome intraparenchymateux) [40].

Les RFE de la SFAR datant de 2019 vont dans le sens d'une stratégie transfusionnelle restrictive en l'attente de nouvelles données scientifiques (Figure 3).



**Figure 3 : Taux d'hémoglobine à cibler en cas de transfusion** (Avis d'experts, RFE 2019 [18]).

### 3.4.3. Stratégies non transfusionnelles

Face à l'objectif d'épargne sanguine imposé par les contraintes exposées ci-dessus, de nouvelles stratégies ont vu le jour ces dernières années.

Au premier rang de ces stratégies se trouve l'utilisation d'érythropoïétine. De fait, l'intérêt de corriger précocement le déficit relatif de synthèse endogène d'EPO a été évalué par plusieurs études multicentriques randomisées [41]–[45].

En effet, en 2002, l'équipe de Corwin montre que l'utilisation d'EPO en soins critiques permet une diminution du recours à la transfusion (60.4% placebo vs 50.5% rHuEPO ;  $p < .001$ ), une diminution de 19% des CGR transfusés et une augmentation du taux d'hémoglobine (moyenne [SD], 1.32 [2] g/dL vs 0.94 [1.9] g/dL;  $p < 0.001$ ) sans différence sur la mortalité ou la survenue d'événement indésirable [43].

En 2007, une méta-analyse met en évidence une réduction de la mortalité chez les patients traumatisés traités par EPO [42]. Ces résultats sont à contraster avec la possibilité d'une augmentation de l'incidence d'effets secondaires tels que des thromboses [42].

Il convient de souligner que la posologie d'EPO permettant d'obtenir un effet reste à définir, chaque étude utilisant des protocoles de prescription différents.

L'utilisation de l'érythropoïétine, bien que non recommandée en réanimation, semble ouvrir des perspectives intéressantes chez certains patients. Au niveau national, les RFE proposent l'usage de cette méthode sur un GRADE 2+ [18].

Les données quant au bénéfice d'une correction de la carence martiale par l'utilisation de fer sont peu nombreuses [46], [47]. L'utilisation de fer de façon isolée semble inefficace. Néanmoins, un traitement martial associé aux agents stimulant l'érythropoïèse permettrait une réponse plus importante à l'EPO [44]. Son inefficacité de façon isolée pourrait être expliquée par la production de cytokines pro-inflammatoire tel que l'IL 6 inhibant la synthèse de l'EPO et de l'hepcidine empêchant ainsi la mobilisation du fer et son absorption digestive. En outre, le traitement de la carence martiale pourrait avoir un intérêt sur la récupération musculaire et la fatigue, indépendamment de la correction de l'anémie [48].

### 3.4.4. Prévention : Gestion de la spoliation sanguine

Comme souligné précédemment, la spoliation sanguine est l'une des principales causes d'anémie en réanimation. Sa prévention et son optimisation sont fondamentales, ce d'autant que certaines pertes sanguines sont évitables ou du moins améliorables par la modification de nos pratiques. Les pistes d'amélioration s'organisent autour deux grands axes : la diminution en volume et en nombre des pertes sanguines.

La réduction du volume sanguin est primordiale. Elle passe par une meilleure gestion du volume prélevé lors des bilans biologiques, qu'il s'agisse du volume utilisé pour l'analyse ou le volume purgé.

Au vu de l'importance des pertes sanguines évaluées par l'étude sur le volume de purge en réanimation polyvalente (Annexe 1), les réanimations nantaises ont collaboré pour établir un système de prélèvement visant à limiter la perte sanguine liée au volume de purge (Annexe 2). D'autres équipes se sont intéressées à ces dispositifs visant à limiter la spoliation sanguine. Le travail de Peruzzi a démontré par une étude clinique randomisée que l'utilisation de dispositif de prélèvement sur cathéter artériel à visée d'épargne sanguine permet de diviser par 5 la perte sanguine et d'obtenir une diminution de la variation du taux d'hémoglobine sur le séjour de 9.7% [49].

La mise en place de ces systèmes est limitée par des considérations financières mais aussi par les risques infectieux et thromboemboliques. Pour cette raison, la sécurité de notre montage quant au risque de coagulation sera évaluée dans le cadre de l'étude Sécubio à l'HGRL.

Une autre piste pour limiter la perte sanguine est l'utilisation de tubes pédiatriques. Plusieurs études mettent en évidence une réduction du volume sanguin prélevé de 50% sans augmenter les erreurs de laboratoire, une diminution de la chute d'hémoglobine et des épisodes d'anémie sévère grâce à cette méthode [50]–[52]. Deux de ces études mettent en avant un gain en termes de recours à la transfusion [51], [53].

Quelle que soit la méthode utilisée, l'utilisation de dispositifs de prélèvement induit une réduction du volume sanguin prélevé de 19 à 80% selon les études [54].

Enfin, la question de la pertinence de certains bilans biologiques reste indispensable [55] et permet d'envisager une diminution du nombre de prélèvements réalisés à titre systématique [56].

### 3.5. Création d'un bundle de soins : Gestion de l'anémie en réanimation

Notion développée par l'Institute for Healthcare Improvement, le bundle de soins permet aux soignants d'obtenir une méthode plus efficace pour assurer une prise en charge optimale des patients en se basant sur des preuves scientifiques fondées sur l'Evidence-Based Medecine [57], [58].

Il s'agit d'une compilation d'éléments qui, lorsqu'ils sont mis en œuvre de manière coordonnée et correcte, se révèlent plus efficaces que s'ils sont réalisés individuellement. La question ne porte donc pas sur la pertinence de chacun de éléments, mais plutôt sur leur association rendant la prise en charge exhaustive et optimale.

#### 3.5.1. Protocole SONAR

A la lumière de l'ensemble des éléments présentés ci-dessus, nous avons créé un bundle de soins associant des mesures applicables aux réanimations chirurgicales nantaises du site Hôtel Dieu - PTMC et HGRL polyvalente (Annexe 3). Ce protocole a été proposé dans le cadre des séances de SONAR (Standardisation et Optimisation des soInS en Anesthésie-Réanimation) qui visent à uniformiser et optimiser les pratiques d'anesthésie-réanimation à Nantes. Pour faciliter sa mise en place initiale, les réanimations du PTMC et de l'HGRL ont la possibilité de l'appliquer à l'ensemble des patients qu'elles prennent en charge, quel que soit leur motif d'admission.

Ce bundle s'articule autour des points suivants, hors hémorragie aigüe (Annexe 3) :

- **Dépister** : Dosage de la ferritine et du CST si Hb < 10 g/dL au décours de la phase inflammatoire initiale (seuil fixé à J7 arbitrairement).
- **Respecter les seuils transfusionnels** : Transfusion si hb < 7 g/dL, y compris chez les patients présentant une lésion cérébrale ou une cardiopathie (hors cardiopathie aiguë décompensée).
- **Éviter la sur-transfusion** : Réévaluation culot après culot du gain transfusionnel.
- **Limiter la spoliation sanguine** : Pertinence des prélèvements sanguins, gestion du volume de purge, etc.
- **Recourir à la stratégie non transfusionnelle** : En cas de carence martiale avérée, prescription d'EPO systématiquement associée à du fer.

Le choix de la posologie d'EPO à 30 000 UI est basé sur la revue de la littérature (posologies variées et non standardisées) et la faisabilité du site (disponibilité en pharmacie, schéma adapté à la réalité clinique).

Nous avons créé un modèle de prescription d'accès simplifié sur le logiciel ICCA ® pour le dépistage, la stratégie non transfusionnelle et la non prescription d'un bilan biologique. L'utilisation de tubes pédiatriques n'a pas pu être incluse à notre démarche. Sa mise en place semble être difficile au CHU de Nantes puisqu'elle nécessite des automates spécifiques et des manipulations supplémentaires.

### **3.6. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de travail est d'évaluer, par une étude de type « avant-après » multicentrique, l'implantation d'un bundle de soins standardisant la gestion de l'anémie chez les patients cérébrolésés en soins critiques à Nantes, en utilisant comme critère de jugement principal le taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation.

Nous évaluerons également le taux d'adhésion au protocole, son impact sur le taux de transfusion ainsi que sur des critères objectifs de réanimation. Les données recueillies nous permettront une évaluation épidémiologique de la population des patients neurolésés pris en charge à Nantes.

Pour cela, nous avons développé un protocole de gestion de l'anémie en réanimation (cf ci-dessus) que nous avons associé à la mise en place de formations semestrielles à destination des équipes paramédicales et médicales afin de les sensibiliser à l'anémie en réanimation et aux différents axes de prise en charge.

## **4. MÉTHODE**

### **4.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude d'évaluation des pratiques professionnelles, de type « avant-après » utilisant des données rétrospectives.

Elle est multicentrique, réalisée à Nantes dans deux services de réanimation : la réanimation chirurgicale de l'Hôtel Dieu (PTMC) et la réanimation polyvalente de L'Hôpital Guillaume-René Laënnec (HGRL).

## 4.2. Population de l'étude

### 4.2.1. Définition de la population cible

Le protocole de soins utilisé dans notre étude a été mis en place dans les réanimations du PTMC et de l'HGRL. Ces deux unités prennent en charge un large panel de pathologies : grands brûlés, polytraumatisés, post-opératoire de chirurgies programmées (digestives, urologiques, ORL, neurochirurgies, vasculaires ...), hémorragies méningées, AVC hémorragiques, etc.

Compte tenu de cette grande variété de patients, nous avons décidé de restreindre notre étude à une population d'intérêt : les patients neurolésés. Notre choix s'est porté sur ce groupe de patients du fait de leur durée de séjour en réanimation longue (durée attendue d'environ 15 jours) pour lequel les différents axes du bundle peuvent s'appliquer.

Les sujets inclus dans notre étude sont des patients majeurs hospitalisés pendant plus de 5 jours en réanimation chirurgicale à l'Hôtel Dieu et en réanimation polyvalente à Laënnec pour une affection neurologique au cours de la période définie par l'étude (cf infra).

Les motifs d'admission concernés sont les suivants :

- Traumatisme crânien et/ou médullaire avec ou sans polytraumatisme associé,
- Hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique avec ou sans hématome associé,
- Hématome intra-parenchymateux,
- Post-opératoire compliqué de neurochirurgie : chirurgie programmée, en urgence ou semi-urgence.

Les critères d'exclusion correspondent aux éléments suivants :

- Motif d'admission non neurologique, y compris les polytraumatisés sans traumatisme crânien,
- Durée d'hospitalisation en réanimation inférieure à 5 jours,
- Femme enceinte,
- Hospitalisation en USC.

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Admission pour une affection non neurologique avec survenue d'une complication neurologique au cours du séjour en réanimation (AVC, ACR, coma hypercapnique...),
- Arrêt cardio-respiratoire d'origine non neurologique responsable d'atteinte neurologique,

- Ischémie médullaire en lien avec une dissection aortique ou une ischémie per-opératoire.

#### 4.2.2. Définition de la période cible

La période cible est initialement définie sur une période d'étude de 1 an pour chaque phase (environ 500 patients au total) :

- Du 01/01/2019 au 31/12/2019 pour la phase « avant ».
- Du 01/03/2022 au 28/02/2023 pour la phase « après ».

Le choix de cette période s'impose compte tenu de l'épidémie de COVID en 2020 et de l'implantation progressive de notre protocole, détaillée dans la partie « Calendrier de l'étude ».

#### 4.2.3. Constitution de l'échantillon

Notre échantillon a subi plusieurs modifications au cours de sa constitution. La durée d'étude est abaissée à 6 mois dans chaque phase en raison du volume de données à colliger. Afin de garantir une comparabilité des effectifs et de la saisonnalité, une correspondance calendaire est néanmoins maintenue.

L'échantillon est ensuite complété par l'ajout de patients « hors période » de façon à équilibrer les groupes dans le cadre d'une stratification a priori (motif d'admission, phase et site de recueil). Cela représente 19 patients pour la phase « avant » et 6 patients pour la phase « après ».

#### 4.2.4. Échantillon final de l'étude

L'échantillon final est alors constitué de **202 patients** répartis sur l'ensemble de l'étude, soit **101 patients** répartis sur les **deux sites**, sur une période d'**environ 6 mois**.

Les périodes étudiées sont les suivantes :

- Phase « avant » : Janvier à juin 2019 inclus.
- Phase « après » : Mars à juin 2022 ; janvier et février 2023 inclus.

### 4.3. Calendrier de l'étude

L'implantation de notre protocole est un processus dynamique réalisé en plusieurs étapes (Figure 4).

La première étape correspond à la création du protocole suivie de sa présentation lors d'une séance de SONAR en juillet 2020.

En 2021, une nouvelle séance de SONAR est dispensée avec un trois objectifs principaux : donner de la visibilité à notre protocole, réaliser un audit de l'implémentation du protocole « prise en charge de l'anémie en réanimation » et actualiser le protocole selon les résultats de cet audit. Les détails de la partie « retour sur expérience » sont disponibles en Annexe 4.



**Figure 4 : Calendrier d'implantation du protocole**

Ensuite, l'étude sur le volume purgé en réanimation polyvalente réalisée en février 2022 (description en introduction et détail en Annexe 1) nous a permis de prendre conscience de l'importance du volume sanguin représenté par la purge et de mieux appréhender son impact dans la survenue de l'anémie. A la lumière de ces données, nous avons ajusté les formations dispensées aux équipes infirmières et standardisé la réalisation des prélèvements sanguins sur cathéter en proposant un volume de purge nécessaire et suffisant, permettant ainsi d'éviter une perte sanguine excessive sans pour autant diluer le prélèvement.

Enfin, les formations sont dispensées sur chaque site lors des semestres d'hiver 2021, été 2022 et hiver 2022. Elles s'adressent aux équipes médicales et paramédicales et ont pour objectif de sensibiliser les soignants à l'anémie en réanimation, de présenter les différents axes de prise en charge et de mettre l'accent sur l'impact de la spoliation sanguine. Le support de formation est disponible en Annexe 5.



#### 4.4. Recueil des données

La liste des patients concernés par l'étude est obtenue via la base de données du DIM de façon à recenser les patients avec des critères objectifs et identiques dans les deux sites. Nous avons sélectionné les patients neurolésés selon les cotations CIM 10 (Annexe 6). Cette liste est ensuite anonymisée par l'attribution d'un numéro d'identification unique à chaque patient.

Les investigateurs sont des internes en anesthésie-réanimation, au nombre de deux :

- Pauline IGLESIAS, investigateur principal de l'étude. Coréalisation des protocoles SONAR, création du protocole d'étude, réalisation des démarches administratives, création du tableau de recueil, création et réalisation des formations sur l'anémie, formation de l'autre investigateur au recueil, création et mise en place de l'étude sur le volume purgé.
- Vanessa SEMBONA, investigateur secondaire. Elle a reçu une formation par l'investigateur principal sur la méthode de recueil, l'obtention et la gestion des données.

Les données nécessaires à l'étude sont rapportées de façon anonymisée dans un tableur Excel® en interrogeant la base de données des patients hospitalisés en réanimation au cours des périodes sélectionnées (Millénium ®, ICCA ®, Hémoservice ®). Les dossiers papiers ne sont finalement pas explorés.

Les données récoltées pour chaque patient sont multiples :

- **Données médico-administratives** : âge, sexe, poids, taille, IMC, UF d'hospitalisation, date entrée / sortie à l'hôpital et en réanimation, service de sortie de réanimation, IGS2 à l'entrée, inclusion dans un protocole de recherche interventionnelle.
- **Antécédents** : HTA, consommation éthylo-tabagique, diabète, insuffisance respiratoire, hépatique, rénale dialysée ou non, traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, allergie au fer ou à l'EPO, cancer évolutif, antécédent récent de MTEV ou d'AVC, épilepsie traitée.
- **Données à l'admission** : motif d'hospitalisation, scores de gravité associés aux motifs (ISS, Fisher, WFNS, Glasgow, cf Annexe 7), anomalie pupillaire, prise en charge bloc opératoire à l'admission, présence d'un choc hémorragique / transfusion / défaillances d'organes.
- **Données de surveillance neurologiques** : surveillance des ACSOS, sédation, surveillance de PIC/DVE, recours à la craniectomie, survenue de vasospasme, cardiopathie de stress.

- **Devenir en réanimation** : ventilation mécanique, choc septique, infection nosocomiale, défaillance d'organe, intervention chirurgicale ou interventionnelle (nombre et type).
- **Données de saignement** : complications hémorragiques (saignement intracrânien, hémorragie digestive), introduction d'anticoagulation curative en réanimation, taux d'hémoglobine à J0-J7-J14-J28 et à la sortie de réanimation, recours à la transfusion avant l'admission en réa / avant J7 / après J7 / après réa, taux d'hémoglobine et nombre de culots transfusés pour une transfusion, complications liées à la transfusion.
- **Données de protocole** : Prescription de bilan martial, dosages vitaminiques et TSH. Indication, prescription et nombre d'injections d'EPO/fer, survenue d'événement thrombotique.
- **Données de mortalité** : Mortalité en réanimation et cause du décès, mortalité à J28 et J90.

Compte tenu de la complexité du recueil, certaines données n'ont pas pu être recueillies. Il s'agit principalement de la collecte des bilans biologiques réalisés au cours du séjour (formule sanguine, ionogramme, gazométrie, bilan de coagulation) et des durées totales de cathéters centraux et artériels.

#### 4.5. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal porte sur l'évaluation du taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation.

Nous évaluerons ensuite l'impact de la mise en place du bundle par l'analyse du taux d'adhésion au protocole, le recours à la transfusion, l'évolution du taux d'hémoglobine au cours de l'hospitalisation, des données de surveillance neurologique, des outcomes de réanimation et la mortalité.

#### 4.6. Analyse statistique

Le logiciel utilisé pour les analyses est le logiciel R ® et son interface RStudio ® (version 4.2.2.).

L'analyse principale est réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon en population générale puis en sous-groupes. Elle est complétée par une régression linéaire appliquée sur le motif d'admission, l'UF, l'âge, le sexe. Concernant les critères de jugement secondaires, les tests utilisés sont le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et les faibles effectifs ainsi que le test de Wilcoxon pour les variables continues numériques.

Les sous-groupes sont définis selon une logique de spécificité de pathologies au sein des neurolésés. Ils rassemblent les patients par grandes entités nosologiques (Table 1a) :

- Polytraumatismes : Ensemble des patients polytraumatisés associés à un traumatisme crânien ou médullaire ou médullaire et crânien,
- Traumatismes crâniens isolés,
- Traumatismes médullaires isolés,
- Hémorragies sous arachnoïdiennes non traumatiques avec ou sans hématome intra-parenchymateux associé,
- Autres atteintes neurologiques : Hématomes intra-parenchymateux et les neurochirurgies compliquées (programmées, semi-urgentes, urgentes).

**Table 1a : Sous-groupes de patients**

		<b>PHASE AVANT</b>	<b>PHASE APRÈS</b>
		<b>N = 101</b>	<b>N = 101</b>
Polytraumatisme	N (%)	22 (21.8)	22 (21.8)
Traumatisme crânien isolé	N (%)	18 (17.8)	18 (17.8)
Traumatisme médullaire isolé	N (%)	4 (4.0)	4 (4.0)
Hémorragie sous-arachnoïdienne	N (%)	35 (34.6)	36 (35.6)
Autres atteintes : Neurochirurgie et HIP	N (%)	22 (21.8)	21 (20.8)

Le nombre de sujets nécessaire n'a pas été calculé a priori.

Afin d'augmenter la puissance de notre étude en maintenant une comparabilité initiale, une stratification est réalisée a priori en incluant un nombre égal de sujets en fonction de leur motif d'admission, le site de recueil et la phase du protocole (Table 1b).

Il n'y a pas eu d'appariement a posteriori devant le gain négligeable qu'il apportait aux résultats.

**Table 1b : Répartition des patients entre les groupes**

		PHASE AVANT N = 101 *	PHASE APRÈS N = 101 *
Polytraumatisme + TC	N (%)	16 (15.8)	16 (15.8)
Polytraumatisme + TM	N (%)	4 (4.0)	4 (4.0)
Polytraumatisme + TC + TM	N (%)	2 (2.0)	2 (2.0)
TC isolé	N (%)	18 (17.8)	18 (17.8)
TM isolé	N (%)	4 (4.0)	4 (4.0)
HSA	N (%)	35 (34.7)	36 (35.5)
Neurochirurgie programmée	N (%)	6 (5.9)	2 (2.0)
Neurochirurgie semi urgente / urgente	N (%)	6 (5.9)	5 (5.0)
Hématome intra-parenchymateux	N (%)	10 (9.9)	14 (13.9)

*Réalisation d'un appariement a priori sur la phase de recueil, le motif d'admission et le site de recueil.*

*\* Pour chaque phase, répartition équitable entre les deux sites de recueil : HGRL = 55 et PTMC = 46*

*HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne ; TM/TC : Traumatisme médullaire/crânien*

Les patients décédés sont inclus dans l'analyse du critère de jugement principal. Si le décès survient dans le cadre d'une LATA, l'hémoglobine de sortie de réanimation correspond à la dernière hémoglobine de prise en charge active du patient. S'il survient dans un contexte d'HTIC réfractaire, l'hémoglobine de sortie considérée est la dernière hémoglobine de surveillance des ACSOS. Concernant les taux d'hémoglobine à J7/J14/J28, les patients décédés sont exclus en cas de décès à la date concernée. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée.

#### **4.7. Aspects réglementaires et éthiques**

Ce travail de recherche est une étude rétrospective observationnelle pour laquelle nous avons obtenu un avis favorable du GNEDS en date du 10 octobre 2022. Il s'agit d'une modification des pratiques cliniques n'impliquant ni intervention supplémentaire, ni recueil de données auprès des patients. Un formulaire d'information à destination des patients et des familles est disponible. Les données sont recueillies rétrospectivement par les personnes impliquées dans l'étude. Elles sont conservées dans un tableur qui fait office de document source. Ce dernier est anonymisé pour chaque patient par la création d'un numéro d'identification unique attribué aléatoirement. Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt ou de lien d'intérêt en rapport avec cette étude.

## 5. RÉSULTATS

### 5.1. Population de l'étude

La figure 5 représente le diagramme de flux de l'étude. Environ 1000 dossiers sont screenés, permettant d'inclure dans notre étude 202 patients au total sur une période d'environ 6 mois pour chaque phase. Celles-ci sont identiques en termes de nombre de patients (n=101) et de répartition selon le site de recueil (46 patients pour le PTMC et 55 patients à l'HGRL). Les motifs d'exclusion sont détaillés dans le diagramme de flux (Figure 5).

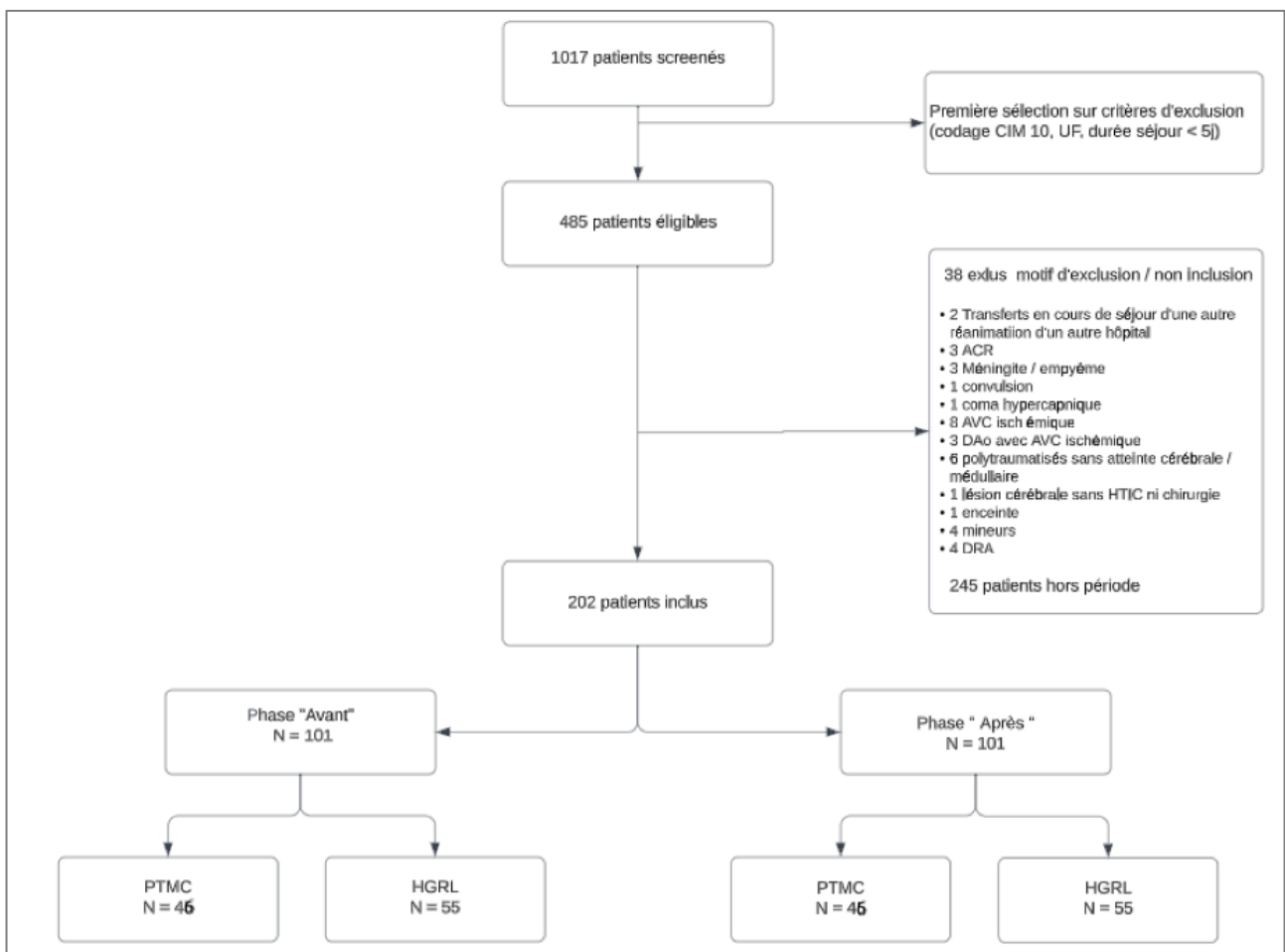


Figure 5 - Diagramme de flux de l'étude

Les caractéristiques démographiques des patients de l'étude sont présentées dans les Tables 2a et 2b. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

La cohorte est composée de patients d'un âge médian [Quartile 1-Quartile 3] de 53 ans [36,63]. Il s'agit principalement de patients masculins (n=123, 60%). Les principaux antécédents retrouvés sont l'HTA (27%) ainsi que l'intoxication éthylique et tabagique (respectivement 28% et

45%). Les pathologies responsables d'anémie chronique sont peu représentées dans notre population, notamment l'insuffisance rénale chronique (1%). Concernant les traitements habituels, 12% des patients reçoivent des antiagrégants plaquettaires dans la phase « avant » et 8% dans la phase « après ». L'anticoagulation curative concerne 1% des patients en phase « avant » contre 9% en phase « après ».

**Table 2a - Données démographiques de la population étudiée**

Variable		Population totale N = 202	Phase « avant » N = 101	Phase « après » N = 101	p
Age (années)	médiane [IQR]	52.73 [36.73, 63.46]	52.11 [37.77, 62.50]	54.14 [35.46, 63.60]	0.584
Femme	N (%)	79 (39.1)	40 (39.6)	39 (38.6)	1.000
Homme	N (%)	123 (60.9)	61 (60.4)	62 (61.4)	-
<b>Antécédents</b>		-	-	-	- *
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	médiane [IQR]	23.9 [21.5, 27.2]	23.1 [21.0, 25.2]	24.9 [21.8, 27.7]	-
HTA	N (%)	56 (27.7)	31 (30.7)	25 (24.8)	-
Tabagisme actif	N/N (%)	50/111 (45.0)	28/53 (52.8)	22/58 (37.9)	-
Ethylisme chronique	N/N (%)	31/110 (28.2)	23/51 (45.1)	8/59 (13.6)	-
Diabète	N (%)	12 (5.9)	2 (1.0)	10 (5.0)	-
BPCO	N (%)	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	-
Insuffisance rénale chronique **	N (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	-
Cardiopathie ischémique	N (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	-
Antiagrégation	N (%)	20 (9.9)	12 (11.9)	8 (7.9)	-
Anticoagulation curative	N (%)	10 (5.0)	1 (1.0)	9 (8.9)	-
Maladie hématologique	N (%)	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (5.0)	-
Maladie immunologique	N (%)	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	-
Maladie d'absorption digestive	N (%)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (1.0)	-
Traitement cytopéniant	N (%)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (3.0)	-
EPO avant réanimation	N (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	-
Fer avant réanimation	N (%)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	-
Cancer évolutif	N (%)	5 (2.5)	2 (1.0)	3 (3.0)	-

\* Calcul du « p » non réalisé

\*\* 1 insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée sur 1 seule IRC

Les motifs et UF d'admission sont équilibrés entre les deux groupes, en raison de l'appariement réalisé a priori (Table 2b). L'inclusion des patients au cours de leur séjour dans un protocole de recherche nécessitant la réalisation de bilans sanguins supplémentaires est comparable (respectivement 12% et 21%).

**Table 2b - Données démographiques de la population : motif d'admission et gravité initiale**

		Total N = 202	Phase « avant » N = 101	Phase « après » N = 101	p
<b>UF d'admission</b>		-	-	-	1.000
3830 - PTMC	N (%)	92 (45.5)	46 ( 45.5)	46 ( 45.5)	-
3850 - HGRL	N (%)	110 (54.5)	55 ( 54.5)	55 ( 54.5)	-
Protocole de recherche **	N/N (%)	33/197 (16.8)	12/98 (12.2)	21/99 (21.2)	- °
<b>Motif d'admission</b>		-	-	-	0.952
Polytraumatisme (total)	N (%)	44 (21.8)	22 ( 21.8)	22 (21.8)	-
Polytraumatisme + TC	N/N (%)	32/44 (72.7)	16/22 (72.7)	16/22 (72.7)	-
Polytraumatisme + TM	N/N (%)	8/44 ( 18.2)	4/22 (18.2)	4/22 (18.2)	-
Polytraumatisme + TC + TM	N/N (%)	4/44 ( 9.1)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	-
Traumatisme médullaire isolé	N (%)	8 ( 4.0)	4 ( 4.0)	4 ( 4.0)	-
Traumatisme crânien isolé	N (%)	36 (17.8)	18 ( 17.8)	18 ( 17.8)	-
HSA	N (%)	71 (35.1)	35 ( 34.7)	36 ( 35.6)	-
Neurochirurgie programmée	N (%)	8 ( 4.0)	6 ( 5.9)	2 ( 2.0)	-
Neurochirurgie urgente	N (%)	11 ( 5.4)	6 ( 5.9)	5 ( 5.0)	-
Hématome intraparenchymateux	N (%)	24 (11.9)	10 ( 9.9)	14 ( 13.9)	-
<b>Données de gravité initiale</b>		-	-	-	-
Score IGS2	médiane [IQR]	40.00 [27.00, 45.00]	40.00 [27.00, 47.00]	38.00 [26.75, 44.00]	0.129
Score de Glasgow initial ∞	médiane [IQR]	10.50 [7.00, 14.00]	9.00 [6.00, 14.00]	11.00 [7.00, 14.00]	0.235
Anomalie pupillaire ¥ ∞	N/N (%)	47/182 (25.82)	25/87 (28.7)	22/95 (23.2)	- °
Passage au bloc à l'admission	N (%)	120 (59.7)	64 ( 64.0)	56 ( 55.4)	0,251
Choc hémorragique admission	N (%)	19 ( 9.5)	11 ( 11.0)	8 ( 7.9)	0,481
Transfusion avant admission	N (%)	21 (10.4)	12 ( 12.0)	9 ( 8.9)	0,499

\* Inclusion dans un protocole de recherche nécessitant la réalisation de bilan sanguin supplémentaire

° Calcul du « p » non réalisé. ∞ Valeur la plus péjorative depuis l'admission jusqu'à 24h réanimation.

‡ Anomalie pupillaire = Mydriase uni/bilatérale réactive ou non, anisocorie

La gravité initiale semble plus élevée en phase « avant », bien que non significative, en termes de scores de gravité (IGS2, Glasgow), de choc hémorragique, de transfusion et de nécessité de passage au bloc opératoire avant l'admission en réanimation (Table 2b). En revanche, la présence d'une anomalie pupillaire, définie par une mydriase ou une anisocorie, est similaire entre les deux groupes.

**Table 2c - Données démographiques selon les sous-groupes définis**

Variable	Polytraumatismes		Traumatismes crâniens isolés		Traumatismes médullaires isolés		HSA		HIP & Neurochirurgie		p	
	Avant (N=22)	Après (N=22)	Avant (N=18)	Après (N=18)	Avant (N=4)	Après (N=4)	Avant (N=35)	Après (N=36)	Avant (N=22)	Après (N=21)		
Age (années)	médiane [IQR]	28.60 [21.17, 44.77]	33.90 [25.08, 40.77]	51.11 [41.21, 63.49]	49.45 [27.03, 62.38]	22.36 [20.69, 24.51]	54.25 [45.51, 56.18]	57.05 [44.75, 65.23]	58.58 [46.59, 65.34]	58.24 [51.98, 63.85]	62.98 [54.14, 72.12]	<0.001
Sexe												
Homme	N (%)	16 (72.7)	18 (81.8)	16 (88.9)	14 (77.8)	3 (75.0)	4 (100.0)	14 (40.0)	12 (33.3)	12 (54.5)	14 (66.7)	NA
Femme	N (%)	6 (27.3)	4 (18.2)	2 (11.1)	4 (22.2)	1 (25.0)	0 (0.0)	21 (60.0)	24 (66.7)	10 (45.5)	7 (33.3)	-
<b>Données de gravité initiale</b>												
Score IGS2	médiane [IQR]	40.00 [38.00, 44.50]	40.00 [40.00, 45.00]	46.00 [38.50, 49.25]	40.00 [40.00, 50.00]	40.00 [33.75, 40.00]	47.00 [46.00, 49.50]	27.00 [22.00, 39.50]	27.50 [21.00, 31.25]	45.50 [38.25, 51.75]	31.00 [25.00, 43.00]	<0.001
Score de Glasgow	médiane [IQR]	7.00 [3.25, 13.75]	7.00 [6.00, 12.25]	7.50 [4.25, 9.50]	8.00 [5.00, 10.00]	15.00 [15.00, 15.00]	15.00 [13.50, 15.00]	14.00 [9.00, 15.00]	14.00 [13.00, 15.00]	8.00 [5.00, 11.00]	10.50 [7.75, 13.25]	<0.001
Anomalie pupillaire initiale	N/N (%)	7/20 (35.0)	6/22 (27.0)	11/17 (64.7)	7/17 (41.2)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	3/30 (10.0)	5/34 (14.7)	4/15 (26.7)	3/18 (22.2)	-°
Score ISS trauma	médiane [IQR]	57.00 [41.25, 75.00]	75.00 [35.00, 75.00]	-	-	-	-	-	-	-	-	0.881
Nombre de défaillances d'organe	médiane [IQR]	2.00 [1.25, 3.00]	2.00 [1.00, 2.00]	-	-	-	-	-	-	-	-	0.119
Score WFNS	médiane [IQR]	-	-	-	-	-	-	2.00 [1.00, 3.50]	2.00 [1.00, 3.00]	-	-	0.191
Score Fisher	médiane [IQR]	-	-	-	-	-	-	4.00 [3.00, 4.00]	4.00 [3.00, 4.00]	-	-	0.917
Passage au bloc à l'admission	N (%)	16 (72.7)	13 (59.1)	9 (52.9)	11 (61.1)	4 (100.0)	4 (100.0)	18 (51.4)	12 (33.3)	17 (77.3)	16 (76.2)	NA
Choc hémorragique admission	N (%)	6 (27.3)	7 (31.8)	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.8)	NA
Transfusion avant admission	N (%)	5 (22.7)	7 (31.8)	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (9.5)	NA

Les caractéristiques démographiques de la population en sous-groupes sont présentées dans la Table 2c. Chaque sous-groupe est comparable entre la phase « avant » et « après ». Les patients hospitalisés pour une HSA sont essentiellement des femmes d'environ 58 ans avec un IGS2 médian à l'admission à 27, la présence d'une anomalie pupillaire dans 10 et 14% des cas. Le score de Glasgow médian est à 14 et les scores médians WFNS et Fisher sont à 2.



Les polytraumatisés quant à eux sont des hommes dans 72 et 80% des cas, âgés d'environ 30 ans (phase « avant » : 28 [21-44] ans ; phase « après » : 33 [25-40] ans). La gravité initiale est plus importante avec un score IGS2 à 40, la présence d'une anomalie pupillaire dans 35 et 27 % des cas, un score de Glasgow médian à 7 et une défaillance de deux organes à l'admission. Le score ISS médian diffère entre les deux groupes, 57 [41.25, 75.00] pour la phase « avant » et 75 [35.00, 75.00] pour la phase « après ».

Les traumatisés crâniens isolés sont âgés d'une cinquantaine d'années. Ils présentent les mêmes caractéristiques que les polytraumatisés en termes de genre, score IGS2 et score de Glasgow.

## 5.2 Critère de jugement principal

Le taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation est significativement différent entre la phase « avant » et la phase « après », passant en médiane [IQR] de 10,3 g/dL [9.25, 11.70] pour la phase « avant » à 11,1 g/dL [9.80, 12.17] pour la phase « après » ( $p=0,034$ ).

En effet, la perte d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie de réanimation s'est vue diminuée de 2,25 g/dL [-3.40, -0.93] dans la phase « avant » à 1,30 g/dL [-2.38, -0.50] dans la phase « après » ( $p=0,007$ ).

Cette amélioration s'illustre également par une modification de la différence relative de 21% à 12% de perte d'hémoglobine ( $p=0,006$ ). Ces résultats sont exposés dans la Table 3a.

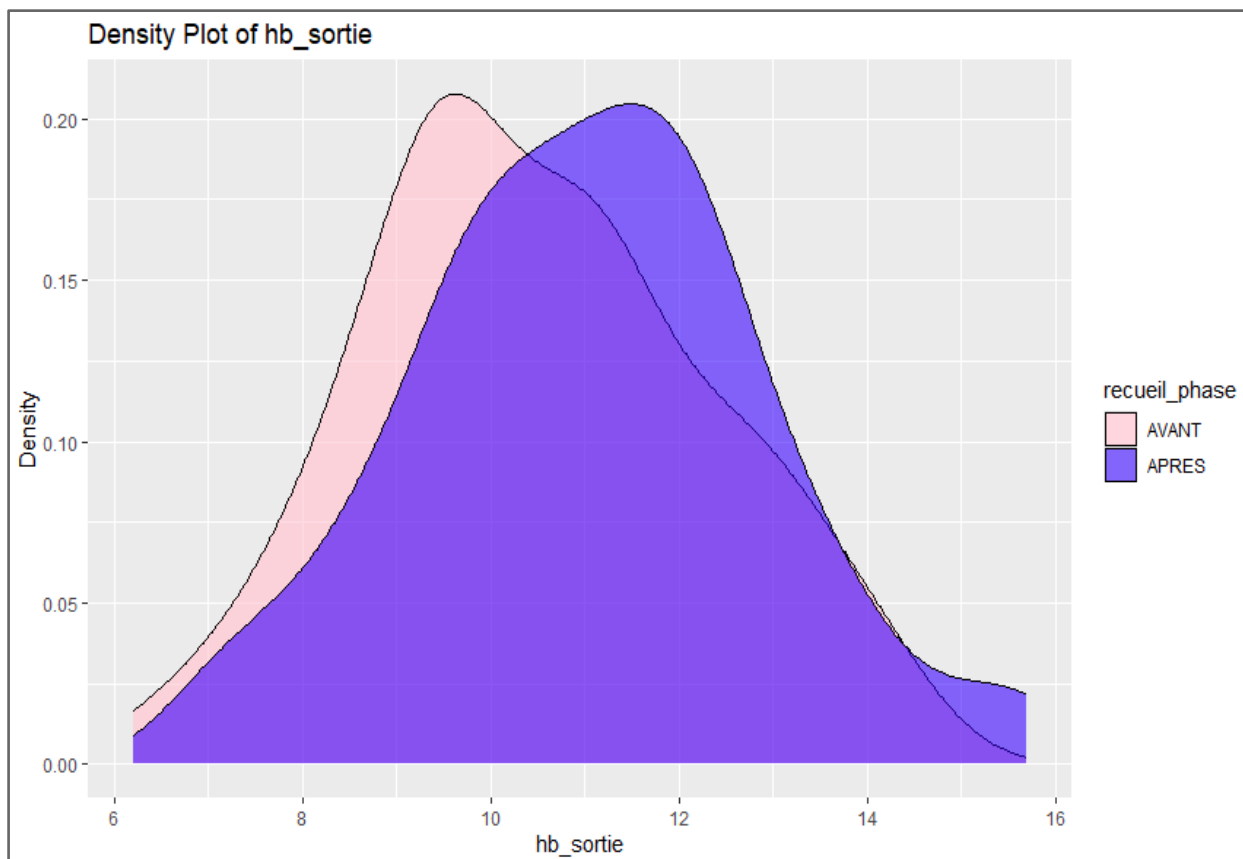
**Table 3a : Critère de jugement principal**

		Phase « avant » N = 101	Phase « après » N = 101	p
Hémoglobine de sortie	médiane [IQR]	10.30 [9.25, 11.70]	11.10 [9.80, 12.17]	<b>0.034</b>
Différence absolue	médiane [IQR]	-2.25 [-3.40, -0.93]	-1.30 [-2.38, -0.50]	<b>0.007</b>
Différence relative	médiane [IQR]	-0.21 [-0.36, -0.07]	-0.12 [-0.24, -0.04]	<b>0.006</b>

*Différence absolue = Hb sortie - hb entrée ; Différence relative = (hb sortie - hb entrée) / hb sortie*

La figure 6 est un density plot représentant la répartition de l'hémoglobine de sortie en fonction de la phase de recueil. On observe une modification de la distribution des hémoglobines de

sortie entre les deux phases, avec un décalage vers la droite à la phase « après », indiquant des taux d'hémoglobine plus élevés et en quantité plus importante lors de cette phase.



**Figure 6 - Density Plot de l'hémoglobine de sortie**

*Density : Densité d'apparition selon la phase de recueil*

De plus, la vérification du modèle de régression linéaire sur la variable dépendante confirme la corrélation entre la phase de recueil et le taux d'hémoglobine de sortie. Après ajustement, il existe un gain significatif de 0,6 g/dL d'hémoglobine en sortie de réanimation entre les deux phases ( $p < 0.05$ ). L'application de ce modèle aux variables explicatives (motif, UF, sexe et âge) ne mettent pas en évidence de dépendance avec le critère de jugement principal.

Enfin, l'analyse en sous-groupe du critère de jugement principal exposée dans la Table 3b révèle également une augmentation significative de l'hémoglobine de sortie ( $p < 0.002$ ). Cette amélioration s'observe dans chaque sous-groupe et semble plus importante chez les patients polytraumatisés et traumatisés crâniens. En effet, le gain s'élève à 1,5 g/dL d'hémoglobine entre les deux phases pour ces deux sous-populations (polytraumatisés : de 9.40 g/dL [8.55,11.10] à 11.90 g/dL [10.00,12.00] ; traumatisé crânien : de 9.80 g/dL [8.70,12.20] à 10.30 g/dL [9.72,11.88]). La tendance à la diminution de la perte d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie de soins critiques s'observe également dans tous les sous-groupes (différence absolue :  $p = 0.036$ ).

**Table 3b : Critère de jugement principal : analyse en sous-groupes**

Variable		Polytraumatisme		TC isolés		TM isolés		HSA		HIP & Neurochirurgie		p
		Avant (N=22)	Après (N=22)	Avant (N=18)	Après (N=18)	Avant (N=4)	Après (N)=4	Avant (N=35)	Après (N=36)	Avant (N=22)	Après (N=21)	
Hb de sortie	médiane [IQR]	9.40 [8.55, 11.10]	10.90 [10.00, 12.00]	9.80 [8.70, 12.20]	10.30 [9.72, 11.88]	11.00 [10.95, 11.25]	12.40 [12.28, 12.65]	11.10 [9.90, 12.50]	11.35 [10.00, 12.52]	9.85 [9.15, 10.55]	10.60 [9.00, 11.70]	<b>0.002</b>
Différence absolue	médiane [IQR]	-2.55 [-3.20, -1.60]	-1.10 [-1.50, 0.70]	-2.10 [-3.83, 0.17]	-1.40 [-3.73, -0.85]	-1.30 [-1.50, -1.00]	-0.95 [-1.20, -0.53]	-1.90 [-3.25, -0.70]	-1.40 [-2.10, -0.80]	-2.90 [-4.22, -1.12]	-2.10 [-2.70, -0.50]	<b>0.036</b>
Différence relative	médiane [IQR]	-0.29 [-0.33, 0.16]	-0.09 [-0.12, 0.06]	-0.20 [-0.53, 0.01]	-0.13 [-0.36, -0.07]	-0.12 [-0.14, 0.09]	-0.07 [-0.10, 0.04]	-0.17 [-0.32, 0.05]	-0.12 [-0.19, 0.06]	-0.33 [-0.43, 0.12]	-0.21 [-0.30, -0.05]	<b>0.025</b>

## 5.2. Critères de jugement secondaires

L'évolution du taux d'hémoglobine au cours de l'hospitalisation est présentée dans la Table 4. Il n'existe pas de différence significative sur les taux d'hémoglobine à J0, J7 et J14 entre les deux groupes. Cependant, le taux d'hémoglobine à J28 augmente significativement de 1.15 g/dL ( $p=0.001$ ). Il convient de noter que certaines données manquent, en particulier pour les patients étant décédés à J28.

**Table 4 : Critères de jugement secondaires : Evolution du taux d'hémoglobine au cours du temps**

Evolution taux d'hémoglobine		Phase « avant » N = 101	Phase « après » N = 101	p
J0 *	médiane [IQR]	12.95 [11.55, 13.70]	12.70 [11.50, 13.80]	0.710
J7 * †	médiane [IQR]	10.40 [9.10, 12.00]	10.80 [8.97, 12.61]	0.750
J14 * †	médiane [IQR]	9.70 [8.60, 11.30]	9.90 [8.50, 11.60]	0.767
J28 * †	médiane [IQR]	9.85 [8.50, 11.00]	11.00 [10.10, 11.85]	0.001

\* Données non disponibles hors décès: Nomenclature : JX = N (N avant - N après )

J0 = 1 (1-0) ; J7 = 4 (1-3) ; J14 = 30 (14-16) ; J28= 80 (36-44).

† Données non disponibles car patients décédés à la date de recueil :

J7 = 9 (7-2) ; J14 = 18 (14-4) ; J28= 32 (23-9).

Les taux d'hémoglobine des patients décédés sont inclus dans l'analyse en cas de survie au moment du recueil.

Les données de surveillance neurologique sont présentées dans la Table 5a. La durée médiane de surveillance des ACSOS est respectivement de 4 et 5 jours pour la phase avant/après avec une durée médiane de sédation de 3 et 4 jours respectivement. Il n'y a pas de différence de durée de surveillance entre les deux groupes concernant la PIC et la DVE. La survenue de vasospasme est identique entre les deux groupes (23%) bien que leur répartition en termes de temporalité soit légèrement différente. Les patients ayant eu recours à une craniectomie sont évalués à 12% à la phase « après » contre 10% pour la phase « avant ». Il n'existe pas de différence significative quant à la survenue d'un saignement intra-crânien au cours du séjour (18% vs 12%).

**Table 5a - Critères de jugement secondaires : Données de surveillance neurologique en réanimation**

		Phase « avant »	Phase « après »	p
		N = 101	N = 101	
Durée de surveillance des ACSOS (jours)	médiane [IQR]	4.00 [2.00, 7.00]	5.00 [3.00, 7.00]	0.621
Durée de sédation (jours)	médiane [IQR]	4.00 [1.00, 10.50]	3.00 [0.00, 8.00]	0.114
Durée de surveillance de la PIC (jours)	médiane [IQR]	6.00 [4.00, 10.00]	6.00 [4.00, 7.25]	0.623
Durée de surveillance de la DVE (jours)	médiane [IQR]	17.00 [10.00, 19.00]	15.00 [13.00, 19.00]	0.915
Recours à la craniectomie	N (%)	10 ( 9.9)	12 ( 11.9)	0.822
Survenue de vasospasme (VSP)	N (%)	23 ( 22.8)	24 ( 23.8)	1.000
Délais de survenue du VSP		-	-	0.465
J0-J5	N/N (%)	8/23 (34.8)	13/24 (54.1)	-
J6-J10	N/N (%)	14/23 (60.9)	11/24 (45.9)	-
J11-J15	N/N (%)	1/23 (4,2)	0/24 (0.0)	-
Survenue d'un saignement intracrânien	N (%)	18 ( 18.0)	12 ( 12.0)	0.322

La Table 5b fait état du devenir en réanimation de réanimation. Les durées de ventilation mécanique et de recours à la trachéotomie sont similaires entre les deux phases.

La présence d'une insuffisance rénale semble augmenter de façon non significative dans la phase « après » (5% avant vs 9% après ;  $p = 0.407$ ) sans pour autant entraîner une augmentation du recours à l'épuration extra-rénale. Les autres défaillances d'organes ne présentent pas de différence notable en termes d'incidence. Les infections nosocomiales sont principalement représentées par les pneumonies (42,6 et 48,5%) et les infections urinaires (13,9 et 17,8%). La survenue de méningite, d'infection du site opératoire et d'infection liée au cathéter représentent chacune environ 2% des cas. Le recours à la chirurgie lors du séjour en réanimation, étant respectivement 49 % et 54 %, n'est significativement pas différent entre les deux groupes. La nécessité d'une intervention oscille entre 1 et 5 par séjour, avec une médiane à 1 dans les deux groupes. Il s'agit essentiellement de chirurgie interventionnelle (53-61%) et de neurochirurgie (43-51%), suivies de chirurgie orthopédique (18-11%) et enfin de chirurgies digestives, maxillo-faciales et autres types d'interventions.

Concernant les événements hémorragiques, la survenue de saignements digestifs est faible dans les deux groupes (<5%). L'apparition d'un choc hémorragique au cours du séjour en réanimation est identique (4%). Néanmoins, l'introduction d'une anticoagulation curative en réanimation est significativement différente ( $p=0.009$ ), passant de 6% en phase « avant » à 19% en phase « après ».

En parallèle, on constate une augmentation non significative des évènements thrombotiques, de 6% à 14% (P=0.097).

**Table 5b - Critères de jugement secondaires : devenir en réanimation**

		Phase « avant »	Phase « après »	p
		N = 101	N = 101	
Durée de ventilation mécanique (jours)	médiane [IQR]	10.00 [5.00, 20.00]	12.00 [2.00, 21.00]	0.877
Recours à la trachéotomie	N/N (%)	7/85 ( 8.2)	7/74 ( 9.5)	0.788
Durée de ventilation par trachéotomie (jours)	médiane [IQR]	14.50 [12.25, 28.00]	20.00 [17.00, 32.50]	0.151
<b>Défaillance d'organe</b>		-	-	-
Recours à la noradrénaline	N/N (%)	61/82 (74.4)	59/84 (70.2)	0.605
Cardiopathie de stress	N (%)	3 (3.0)	4 (4.0)	- °
SDRA	N (%)	21 (20.8)	17 (16.8)	0.590
Défaillance rénale	N (%)	5 (5.0)	9 ( 8.9)	0.407
Nécessité d'EER	N/N (%)	2/5 (40.0)	1/9 (11.1)	0.505
Défaillance hépatique	N (%)	2 ( 2.0)	1 (1.0)	1.000
Défaillance hématologique	N (%)	3 (3.0)	0 ( 0.0)	0.246
Choc septique	N (%)	8 (7.9)	6 (6.0)	0.783
<b>Survenue infection nosocomiale</b>		-	-	-
Pneumonie	N (%)	43 (42.6)	49 (48.5)	0.480
Infection urinaire	N (%)	14 (13.9)	18 (17.8)	0.564
Méningite	N (%)	2 (2.0)	3 (3.0)	1.000
Infection du site opératoire	N (%)	5 (5.0)	2 (2.0)	0.445
Infection liée au cathéter	N (%)	2 (2.0)	2 (2.0)	1.000
Autre infection	N (%)	5 (5.0)	5 (5.0)	1.000
<b>Recours à la chirurgie en réanimation</b>				
Recours à la chirurgie en réanimation	N (%)	49 (48.5)	54 (53.5)	0.574
Nombre de chirurgie *, **	médiane [IQR]	1.00 [1.00, 2.00]	1.00 [1.00, 2.00]	0.890
Chirurgie interventionnelle **	N/N (%)	26/49 (53.1)	33/54 (61.1)	0.432
Neurochirurgie **	N/N (%)	21/49 (42.9)	27/53 (50.9)	0.434
Chirurgie orthopédique **	N/N (%)	9/49 (18.4)	6/53 (11.3)	0.405
Chirurgie maxillo-faciale **	N/N (%)	3/49 (6.1)	2/54 (3.7)	0.667
Chirurgie digestive **	N/N (%)	2/49 (4.1)	1/54 (1.9)	0.604
Autre chirurgie **	N/N (%)	5/49 (10.2)	2/54 (3.7)	0.257
<b>Saignement</b>		-	-	-
Saignement digestif	N (%)	4 (4.0)	1 (1.0)	0.369
Choc hémorragique	N (%)	4 (4.0)	4 (4.0)	1.000
Introduction anticoagulation curative	N (%)	6 (5.9)	19 (18.8)	<b>0.009</b>

Survenue de thrombose ∞	N (%)	6 (5.9)	14 (13.9)	0.097
-------------------------	-------	---------	-----------	-------

\* Hors prise en charge à la phase initiale au bloc des urgences ; \*\* Parmi les patients ayant eu recours à la chirurgie ° Calcul du « p » non réalisé

∞ Parmi les patients ayant reçu de l'EPO, 2 ont présenté une thrombose avant l'introduction d'EPO. Pas d'évènement thrombotique sous EPO rapporté

Par ailleurs, les patients de la phase « après » restent hospitalisés 3 jours de plus en réanimation (19.00 [11.00, 26.00] jours contre 16.00 [9.00-25.00] jours à la phase « avant ») et 2,5 jours de plus au total (28.00 [16.00, 45.50] jours contre 26.50 [15.75,51.00] à la phase « avant ») sans différence significative entre les deux groupes (Table 5c).

Dans les deux phases, le service accueillant les patients en sortie de réanimation est la chirurgie conventionnelle (50%) suivie par les services de médecine (respectivement 18 et 31%) et les services de rééducation (respectivement 2 et 3%). Les autres patients sont des patients décédés ou pris en charge dans un autre type de service (Table 5c).

**Table 5c - Critères de jugement secondaires : Données de séjour et mortalité**

		Phase « avant » N = 101	Phase « après » N = 101	p
<b>Données de séjour</b>				
Durée séjour réanimation (jours)	Médiane [IQR]	16.00 [9.00, 25.00]	19.00 [11.00, 26.00]	0.380
Durée hospitalisation totale (jours)	Médiane [IQR]	26.50 [15.75, 51.00]	28.00 [16.00, 45.50]	0.972
<b>Service de sortie d'hospitalisation</b>				
Chirurgie	N (%)	50 (49.5)	50 (49.5)	-
Médecine	N (%)	18 (17.8)	32 (31.7)	-
SSR	N (%)	2 (2.0)	3 (3.0)	-
Autre réanimation / USC	N (%)	4 (4.0)	1 (1.0)	-
Décès	N (%)	25 (24.8)	13 (12.9)	-
Domicile	N (%)	2 (2.0)	0 (0.0)	-
Non disponible	N (%)	0 (0)	2 (2.0)	-
<b>Mortalité</b>				
Mortalité en réanimation	N (%)	25 (24.8)	13 (12.9)	<b>0.047</b>
Cause décès en réanimation		-	-	0.350
LATA	N/N (%)	13/25 (52.0)	10/13 (76.9)	-
HTIC réfractaire	N/N (%)	11/25 (44.0)	3/13 (23.1)	-
Autre	N/N (%)	1/25 (4.0)	0/13 (0)	-
Mortalité à J28 de l'admission	N/N (%)	22/99 (22.2)	10/96 (10.4)	<b>0.033</b>

Mortalité à J90 de l'admission	N/N (%)	27/98 ( 27.6)	13/89 ( 14.6)	<b>0.034</b>
--------------------------------	---------	---------------	---------------	--------------

La mortalité en réanimation est significativement plus faible dans la phase après (N=25 (24,8%) vs 13 (12,9%),  $p=0.047$ ). Les causes du décès sont principalement des limitations des thérapeutiques (respectivement 52 et 77%) suivies des HTIC réfractaires (respectivement 44 et 23%). La diminution de la mortalité s'observe de façon globale en réanimation mais également à J28 et J90 de la prise en charge ( $p=0.03$ ) (Table 5c).

La Table 6a décrit les indicateurs du protocole de soin.

Tout d'abord, l'indication à réaliser un bilan martial, posée par l'investigateur après analyse de l'hémoglobine à J7, n'est significativement pas différente entre la phase « avant » et la phase « après » (63% vs 52%,  $p = 0,116$ ). La réalisation du bilan martial quant à elle augmente de façon significative entre les deux phases (de 4% à 32%,  $p<0.001$ ). La recherche de carence vitaminique ou de dysthyroïdie est faible et similaire entre les deux groupes (4%).

Les patients ayant une indication à la mise en place d'une stratégie non transfusionnelle (traitement par Fer et EPO) sont respectivement de 60% en phase « avant » et 78% « après ». Celle-ci n'est introduite dans aucun cas à la phase « avant » contrairement à la phase « après » où elle est prescrite dans plus de la moitié des cas ( $p=0.051$ ) (Table 6a). Les patients bénéficiant d'une stratégie non transfusionnelle reçoivent environ 1 dose d'EPO et 3 doses de fer.

Par ailleurs, le recours à la transfusion au fil de l'hospitalisation évolue entre les deux phases. En effet, il existe une diminution des patients transfusés avant l'admission (principalement au bloc des urgences), avant et après J7 de réanimation et au décours de la réanimation. A noter cependant que seules les transfusions réalisées avant J7 de réanimation sont significativement différentes ( $p=0.023$ ).

De plus, en considérant l'ensemble des transfusions réalisées à chaque phase sous la forme d'un pool transfusionnel, on assiste également une diminution globale du recours à la transfusion à la fois en nombre (72 épisodes transfusionnels contre 45 à la phase « après ») et en volume (114 culots « avant » et 59 culots « après »). Les transfusions dans un contexte d'hémorragie aiguë ou bloc opératoire à haut risque hémorragique sont exclues de l'analyse.

La transfusion par culot globulaire unique est mieux respectée, passant de 56 à 75 % ( $p=0.007$ ). On assiste à une diminution globale du nombre de culots administrés d'emblée, les transfusions de plus



de 3 CGR à la fois représentent alors 4% en phase « après » versus 10% pour la phase « avant » le rappel des règles transfusionnelles.

**Table 6a - Critères de jugement secondaires : Description des indicateurs du bundle de soin**

		Phase « avant »	Phase « après »	p
		N = 101	N = 101	
<b>Dépistage</b>				
Indication au bilan de dépistage	N/N (%)	62/98 (63.3)	52/100 ( 52.0)	0.116
Bilan martial	N/N (%)	4/101 (4.0)	32/101 ( 31.7)	< <b>0.001</b>
Bilan vitaminiques	N/N (%)	5/101 (5.0)	4/101 (4.0)	1.000
Bilan TSH	N/N (%)	3/101 (4.0)	4/101 (4.0)	1.000
<b>Stratégie non transfusionnelle</b>				
Indication à la supplémentation EPO / fer	N/N (%)	3/5 (60.0)	25/32 (78.1)	0.577
Prescription EPO	N/N (%)	0/5 (0.0)	19/36 (52.8)	<b>0.051</b>
Nombre d'injection EPO		NA	1.00 [1.00, 2.00]	- °
Prescription Fer	N/N (%)	1/6 ( 16.7)	21/36 ( 58.3)	0.087
Nombre injection fer		NA	3.00 [2.00, 3.00]	- °
<b>Transfusion</b>				
Avant l'admission / bloc des urgences	N (%)	12/100 (12.0)	9/101 (8.9)	0.499
Avant J7	N (%)	27/100 (27.0)	14/101 (13.9)	<b>0.023</b>
Après J7	N (%)	25/92 (27.2)	18/99 (18.2)	0.166
Post réanimation	N (%)	3/74 (4.1)	2/82 (2.4)	0.669
Complication liée à la transfusion	N (%)	2 (5.9)	0 (0.00)	0.514
<b>Pool de transfusion *</b>				
Episodes transfusionnels	N	<b>72</b>	<b>45</b>	- °
CGR administrés	N	<b>114</b>	<b>59</b>	- °
Nombre de CGR transfusés d'emblée *		-	-	0.334
1	N/N (%)	40/72 (55.6)	33/45 (73.3)	-
2	N/N (%)	25/72 (34.7)	10/45 (22.2)	-
3	N/N (%)	5/72 (6.9)	2/45 (4.4)	-
4	N/N (%)	1/72 (1.4)	0/45 (0.0)	-
5	N/N (%)	1/72 (1.4)	0/45 (0.0)	-
Taux d'hb lors de la transfusion (g/dL) *	médiane [IQR ]	7.3 [6.9,7.6]	7.0 [6.8,7.6]	- °
Respect du seuil transfusionnel *	N (%)	27/72 (37.5)	23/45 (51.1)	0.180

Respect de la Transfusion par CGR unique *	N (%)	40/72 (55.6)	33/45 (73.3)	0.077
<b>Mention de l'anémie dans le CRH</b>	N/N (%)	0/0 (0.0)	8/21 (38.1)	- °

\* Sur l'ensemble des transfusions réalisées dans la population

° « p » non calculable

Les seuils transfusionnels restrictifs (hb <7 g/dl) sont mieux respectés en phase « après », passant de 38% à 51% ( $p=0.180$ ). Le taux d'hémoglobine médian lors des épisodes transfusionnels se situe à 7.3 g/dL à la phase « avant » et 7.0 g/dL à la phase « après ». La déclaration d'événements indésirables transfusionnels auprès de l'hémovigilance sont faibles. Il s'agit de 2 cas d'allo-immunisation à la phase « avant » et aucun à la phase « après ».

Enfin, la mention de l'anémie dans le CRH, auparavant absente, est présente dans 8 compte-rendu d'hospitalisation en phase « après », soit chez 38% parmi les patients ayant reçu de l'EPO ou du fer.

Les taux d'application du protocole sont exposés dans la Table 6b. Ils correspondent au respect des consignes appliquées aux différents indicateurs de soins. L'application des consignes de dépistages, restreintes à la prescription ou non du bilan martial en fonction de l'indication à sa réalisation, est significativement plus importante à la phase « après », passant de 41% à 74% d'application ( $p<0.001$ ). Les taux d'application de la prescription de fer et d'EPO, ne sont pas exposés, le protocole n'existant pas lors de la phase « avant ». Le respect des seuils transfusionnels et de culot globulaire unique s'applique à l'ensemble des épisodes transfusionnels d'un même patient. Il existe dans ces deux cas une différence significative quant à l'application du protocole. Les taux d'application s'élèvent respectivement en phase « après » et « avant » à 88 % (vs 73 % ;  $p= 0.016$ ) et 94% (vs 75% ;  $p= 0.001$ ).

L'évaluation de l'implantation de notre bundle est mise en évidence par le calcul de taux d'application plus généraux. Le respect complet du bundle est critère composite associant le dépistage, les prescriptions d'EPO/fer adaptées et le respect des consignes transfusionnelles. Il est obtenu dans 23 % des cas au décours de l'implantation du protocole contre 2% avant sa mise en place ( $P=0.001$ ). Du fait des résultats biaisés par la faible prescription d'EPO/fer avant mise en place du protocole, nous avons développé un autre critère d'implantation du protocole, évaluant l'évolution des pratiques déjà recommandées. Il s'agit d'un critère composite associant dépistage et transfusion.

Il apparaît alors une application du protocole significativement plus importante au décours de l'implantation du protocole (35% contre 64% ;  $p < 0.001$ ).

**Table 6b : Critères de jugement secondaires : Taux d'application du bundle**

Taux d'application du protocole		Phase « avant »	Phase « après »	p
		N = 101	N = 101	
Respect des consignes de dépistage	N/N (%)	40/98 (40.8)	74/100 (74.0)	<b>&lt;0.001</b>
Respect des consignes de seuils transfusionnels	N/N (%)	68/93 (73.1)	86/98 (87.8)	<b>0.016</b>
Respect des consignes de CGR unique	N/N (%)	68/91 (74.7)	86/92 (93.5)	<b>0.001</b>
<b>Respect complet du bundle *</b>	N/N (%)	1/64 (1.6)	12/53 (22.6)	<b>0.001</b>
<b>Respect du bundle : dépistage et transfusions **</b>	N/N (%)	34/37 (35.1)	63/98 (64.3)	<b>&lt;0.001</b>

\* Patients ayant respecté les 5 consignes du protocole (dépistage, prescription EPO et fer, transfusion)

\*\* Patients ayant respecté les consignes de dépistage et les deux consignes transfusionnelles

## 6. DISCUSSION

### 6.1. Critère de jugement principal

Notre travail d'évaluation des pratiques a permis de mettre en évidence une amélioration significative du taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation après la mise en place de notre protocole chez les patients neurolésés hospitalisés en réanimation à Nantes

L'évaluation de l'anémie par un bundle de soin est inédite à Nantes et, de manière plus générale, dans la littérature. En effet, la plupart des études, y compris celles évaluant un bundle, ne s'intéressent qu'à un seul axe de prise en charge [52], [59], [13]. En 2022, une équipe a néanmoins soumis un protocole dans le BMJ visant à évaluer le taux d'hémoglobine à 1 mois de la sortie d'hospitalisation ainsi que des critères fonctionnels par un essai clinique s'appuyant sur un bundle de soin [60]. Il s'agit de la seule étude sur le sujet, dont les résultats seront disponibles en 2024.

Notre étude est une large cohorte ayant inclus 202 patients sur 2 sites. Elle a été exécutée sous un modèle « avant - après » avec un recueil rétrospectif mais colligé de manière exhaustive par deux investigateurs formés afin de limiter le biais lors du recueil des données.

Nos résultats sont encourageants et mettent en lumière l'impact de nos pratiques quotidiennes. La perspective d'une amélioration du taux d'hémoglobine par l'application d'un protocole standardisé rejoint les résultats retrouvés dans les études qui révèlent une diminution significative du recours à la transfusion de culot globulaire [39].

Néanmoins, ce résultat est à mettre en relief avec le fait que nous ne disposons pas d'information sur le niveau de hausse du taux d'hémoglobine nécessaire pour obtenir des bénéfices cliniques en termes de complications, de mortalité ou d'indices de qualité de vie. Il n'existe pas non plus en pratique clinique de seuil d'hémoglobine permettant d'autoriser une sortie de réanimation.

Le choix du critère de jugement principal se portait initialement sur l'hémoglobine à J28, délai le plus souvent utilisé dans les études. Du fait du nombre important de données manquantes à J28 en lien avec une durée d'hospitalisation totale d'environ 27 jours, la sortie en service conventionnel où les bilans sanguins sont moins fréquents et le nombre de décès à J28, nous avons choisi d'utiliser l'hémoglobine de sortie de réanimation comme critère de jugement principal.

Ce critère objectif nous permet de faire une photographie en sortie de réanimation des patients. Il nous apporte également des données épidémiologiques locales dans un domaine habituellement sous-évalué. Il est en effet considéré « normal » qu'un patient sorte anémié de réanimation, le taux d'hémoglobine n'étant pas un critère faisant repousser la sortie de réanimation en dehors d'une anémie profonde nécessitant la transfusion d'un culot globulaire et pouvant conduire à des explorations diagnostiques complémentaires.

Il convient de noter que les patients décédés en réanimation sont inclus dans l'analyse principale. Le taux d'hémoglobine de sortie étant celui correspondant au dernier bilan réalisé dans une prise en charge active.

De plus, le critère de jugement principal choisi, sensible à de nombreuses modifications (variabilité intra-patient, environnement, équipe soignante etc), n'est pas optimal. L'utilisation d'un critère objectif uniquement lié à l'action humaine comme le pourrait être la réalisation du dépistage par le bilan martial aurait permis une meilleure évaluation de l'effet de notre action. Le taux d'application du protocole n'était pas envisageable du fait de sa complexité et la multiplicité des indicateurs le composant. Le recours à la transfusion, utilisé comme critère de jugement principal dans de nombreuses études, ne nous paraissait pas adapté à notre travail pour plusieurs raisons : critère trop restreint et faisant partie d'un des axes de notre bundle. Enfin, l'évaluation par l'échelle du GOS-E aurait pu être intéressante.

Par ailleurs, la réalisation d'une étude de type « avant-après » démontre une association mais ne met pas en évidence un lien de causalité. Pour cette raison, une régression linéaire est appliquée. La dépendance à l'IGS2 est un résultat surprenant à explorer, ce d'autant qu'il n'apparaissait pas comme différent en analyse de la population. La cotation de l'IGS est standardisée (Annexe 7) et laisse peu de place à l'appréciation du praticien. Le changement de logiciel utilisé en réanimation entre les deux phases est une piste pour expliquer ce résultat.

L'autre avantage de la conception « avant-après » est d'éviter la contamination croisée entre les bras. Elle fournit un bon niveau de preuve [61] avec une estimation acceptable de l'effet de l'intervention [62].

Le caractère rétrospectif de l'étude est source de biais de mesure lors de la collecte des données. Il existe au cours de la phase de recueil un phénomène d'apprentissage pouvant conduire à des interprétations de données différentes à la fois intra et inter-investigateurs.

Enfin, la réalisation d'une times series analysis et d'une imputabilité multiple nous aurait permis d'obtenir un argument de plus quant à la causalité de notre protocole dans l'amélioration du taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation.

## **6.2. Analyse de la population**

La population de notre étude représente un échantillon important de patients neurolésés puisque, malgré la diminution nécessaire en taille, elle réunit un volume non négligeable de patients pour la première fois sur les deux sites du CHU de Nantes sur une période longue d'environ 6 mois.

La restriction de la population aux patients neurolésés a permis de cibler notre travail sur une population d'intérêt du fait de l'enjeu du contrôle des ACSOS et la durée d'hospitalisation prolongée de ces patients. Les travaux sur l'anémie chez le neurolésé sont essentiellement présents chez le patient traumatisé crânien. Seulement quelques études rétrospectives se sont intéressées à la relation entre l'anémie et l'hémorragie méningée [63], [64] et à la gestion de la transfusion dans cette pathologie [65].

Néanmoins, la question de la catégorisation des patients neurolésés se pose. En effet, contrairement au choc septique par exemple, il existe habituellement une dichotomie chez les patients neurolésés selon l'étiologie des lésions cérébrales.

Il serait par ailleurs intéressant d'étudier notre bundle chez les autres patients admis en réanimation à Nantes comme le post-opératoire de chirurgie lourde, les chocs septiques ou les patients brûlés qui posent également la problématique d'une anémie souvent profonde en réanimation.

La stratification a priori (UF, motif, phase) nous a permis de gagner en puissance en rendant notre population comparable en termes de motif d'admission, de site de recueil et de période d'étude. Toutefois, cette sélection artificielle de patients ne nous permet pas d'extrapoler les résultats à la population générale.

Lors de la création du protocole, nous n'avons pas calculé le nombre de sujets nécessaires à la réalisation de notre étude. Selon le protocole de l'étude randomisée évaluant un bundle similaire au notre proposé dans le BMJ en 2022 [60], le nombre de sujets nécessaires était de 37 patients par bras d'intervention ce qui nous permet de nous rassurer quant à la taille de notre échantillon. Ce nombre permettrait de mettre en évidence une différence attendue de 1 g/dL d'hémoglobine entre les deux groupes.

La population étudiée est en accord avec les données épidémiologiques des pathologies étudiées, c'est-à-dire des femmes d'une cinquantaine d'années pour les patients atteints d'hémorragie mélangée et des hommes d'une quarantaine d'années pour les polytraumatisés.

Les comorbidités présentes dans notre échantillon concordent également à la typologie de patient. A noter que certains antécédents comme l'intoxication éthylo-tabagique sont probablement sous-estimés.

La différence d'anti-coagulation et d'anti-agrégation entre les deux groupes pourrait s'expliquer par un échantillon trop faible au regard de la prévalence de ces traitements chez ce type de patient ou la présence de comorbidités non recueillies telles que la fibrillation auriculaire, la présence de valve cardiaque ou la prévention du risque cardiovasculaire. Il n'y avait pas d'embolie pulmonaire ou d'AVC récent chez les patients de notre cohorte.

L'inclusion dans un protocole de recherche nécessitant la réalisation de bilan sanguin supplémentaire n'est pas un élément surajouté à la spoliation sanguine en réanimation.

La gravité initiale plus importante chez les patients de la phase « avant » peut s'expliquer principalement par un biais de recueil. En effet, un phénomène d'apprentissage au cours du recueil a probablement modifié la cotation des anomalies pupillaires et du score de Glasgow, principalement chez les patients arrivés sédatisés en réanimation (plus de myosis et Glasgow 3 à la phase « avant »). Ce biais s'applique également aux patients pris en charge à la phase initiale au bloc opératoire pour lesquels quelques patients (notamment les HSA) ont été cotés différemment au fil du recueil, la prise

en charge en radiologie interventionnelle se déroulant durant les 24 premières heures. Concernant le score ISS chez les polytraumatisés, nous remarquons une différence importante entre les deux phases avec une médiane respectivement à 57 et 75. Cela peut être expliqué d'une part par la cotation du score proposant des items larges et soumis à l'interprétation du praticien mais également par l'utilisation de la médiane. De fait, 11/22 patients présentent un ISS 75 en phase « avant » contre 14/22 en phase « après ». Si nous avions utilisé la moyenne, nous aurions obtenu un résultat comparable entre les deux groupes (respectivement 54,7 et 58,9).

L'inclusion des patients à partir de J5 de réanimation aurait pu être différée à J7, nous permettant ainsi d'exclure des patients décédés avant J7 pour lesquels le dépistage de l'anémie n'avait probablement pas sa place.

L'analyse d'une année entière aurait permis de prendre en compte la saisonnalité des pathologies, le roulement des internes, les périodes de vacances, les phases d'application du protocole au décours des formations et les phases « d'oubli » à distance etc.

### **6.3. Évolution du taux d'hémoglobine**

Les taux médians d'hémoglobine à J0 retrouvés dans notre étude (respectivement 12.95 et 12.70 g/dL) sont plus élevés que ceux exposés dans l'étude de grande envergure de Vincent (11,3 g/dL) [3].

Cela peut s'expliquer par notre typologie de patients plus restreinte et surtout par notre méthode de recueil de données. Le taux d'hémoglobine à J0 est considéré sur le premier bilan sanguin réalisé en réanimation. Or, les patients traumatisés sont souvent pris en charge au bloc opératoire avant leur admission en réanimation, avec nécessité de transfusion per-opératoire. Il en va de même pour le post-opératoire de neurochirurgie. Cet élément n'est pas retrouvé chez les patients pris en charge pour une hémorragie méningée, la radiologie interventionnelle étant souvent différée au lendemain matin.

De plus, l'évolution du taux d'hémoglobine au cours de l'hospitalisation suit la tendance décrite dans les études selon laquelle il existe une chute importante du taux d'hémoglobine dans les premiers jours de l'hospitalisation en soins critiques (environ 0,5 g/dL/j les trois premiers jours puis décroissance plus lente) [3], [66]. Dans notre étude, la perte d'hémoglobine à J7 (-2 à -2,5 g/dL) est plus élevée que dans la littérature, probablement en lien avec les raisons évoquées ci-dessus.

Par ailleurs, plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer l'absence de différence significative des taux d'hémoglobine entre les deux groupes, notamment à J14. Il s'agit des nombreuses données manquantes (N = 48 au total à J14, dont 18 liées à des décès prélabiles), du recours à la transfusion plus important dans la phase « avant », du manque de recul par rapport au délai d'efficacité de la stratégie par EPO-Fer et du délai inconnu nécessaire pour observer une ascension du taux d'hémoglobine.

Une collecte plus rapprochée des taux d'hémoglobine au cours du séjour aurait permis une analyse plus fine de leur évolution au cours du temps.

Les résultats concernant le taux d'hémoglobine J28, bien que rendus significatifs, sont à mettre en relief avec le nombre important de données manquantes (N = 112 ; N « avant » = 59 ; N « après » = 53). Ce chiffre s'explique par des durées de séjour courtes, des sorties de réanimation hors CHU, des sorties au sein de services conventionnels notamment de chirurgie où les bilans biologiques ne sont pas réalisés quotidiennement et surtout par la part non négligeable et inéquitable de décès entre les deux phases (N = 32/112 (29%), dont N « avant » = 23/59 (39%) et N « après » = 9/53 (17%)).

Enfin, l'évaluation du taux d'hémoglobine à distance du séjour en réanimation mais surtout de l'hospitalisation aurait un intérêt du fait des modifications physiopathologiques liées à l'évolution naturelle de la maladie, de la réponse inflammatoire systémique et médullaire, de la durée de vie des globules rouges et des perspectives d'amélioration liées à la renutrition et la rééducation.

#### **6.4. Devenir en réanimation : complications et mortalité**

Dans le cadre de l'étude et parmi les complications survenues dans les deux groupes, il n'y a pas d'élément pouvant favoriser une modification du taux d'hémoglobine. Le recours à la dialyse, source de perte sanguine, est négligeable.

Il convient de noter que certains événements d'intérêt sont probablement sous-estimés par la simple lecture du CRH (saignements digestifs, insuffisance rénale, thromboses...).

Le taux de survenue de pneumonies dans notre étude est semblable aux chiffres habituellement retrouvés en réanimation.

A propos de la différence significative de mortalité entre les deux groupes, elle ne semble s'expliquer ni par la diminution des complications de réanimation, du recours à la chirurgie ou à la craniectomie ni par la diminution d'évènements hémorragiques.



Bien que les données de la littérature soient en faveur d'une diminution de la mortalité en cas d'utilisation d'érythropoïétine notamment chez le traumatisé [42], l'implication de la stratégie non transfusionnelle dans la diminution de la mortalité n'est pas objectivable compte tenu du faible taux de prescription au sein de notre étude

Toutefois, la question de l'impact d'une meilleure gestion de la transfusion dans notre étude (diminution en nombre et en volume, respect des seuils transfusionnels, réévaluation des besoins culot après culot) peut-être posée. De fait, plusieurs études ont démontré une association entre transfusion et mortalité, notamment par la survenue d'évènements indésirables graves, souvent sous diagnostiqués tels que le TACO ou TRALI. Cette sous-évaluation est également retrouvée dans notre travail.

La réduction de la spoliation sanguine par l'application des préconisations de notre protocole est également une piste à envisager.

Une autre hypothèse pouvant en partie expliquer cette différence est la gravité initiale plus importante des patients de la phase « avant », bien que celle-ci soit relative et impactée par un biais de recueil (cf plus haut).

De plus, la temporalité de la survenue du décès est un élément important à souligner. En effet, la médiane de survenue du décès en réanimation à la phase « avant » est de 13 jours [6.00 ; 21.00] contre 14 jours [10.50 ; 21.75] dans la phase « après ». Cette différence peut être mise en lien avec une part plus importante de patients inclus entre J5 et J7 à la phase « avant » : 20 patients dont 10 décès en première phase contre 13 patients dont 2 décès ensuite. Or, les premiers jours en réanimation sont décisifs chez le neurolésé, en particulier en cas d'HTIC mal contrôlée.

Lors de notre recueil, des patients « hors période » ont été inclus pour équilibrer les groupes (appariement a priori sur le motif, UF et phase de recueil), ce qui, dans le cas présent, représente 3 patients avant J7 lors de la première phase (tous décédés) et 1 patient en seconde phase (vivant).

Ce point rejoint l'idée que nous aurions dû exclure les patients admis en réanimation depuis moins de 7 jours afin de s'affranchir des décès précoces en réanimation.

Pour finir, les données manquantes à J90 sont nombreuses en phase « après » (12 contre 3 à la phase initiale) du fait de la proximité de la période de recueil avec les derniers patients inclus dans la phase « après ».

## **6.5. Application du bundle**

### **6.5.1. Dépistage**

Bien que notre protocole ne soit pas encore pleinement intégré dans les pratiques, son implémentation a néanmoins contribué à la sensibilisation à l'anémie au sein des équipes de réanimation nantaises. La nette augmentation du taux de dépistage de l'anémie dans la phase « après » (74% versus 40% dans la phase « avant ») montre que cette pathologie est désormais considérée comme à surveiller, à l'instar des conclusions de notre étude.

Ce dépistage est facilité par la mise en place d'un groupe de prescription « anémie » sur le logiciel ICCA ® utilisé en réanimation. La communication lors des formations de l'importance du dépistage au cours du séjour semble être une méthode efficace à poursuivre.

### **6.5.2. Transfusion sanguine**

Lors de notre collecte de données, nous avons recueilli le seuil d'hémoglobine au moment de la transfusion ainsi que le nombre de culots globulaires transfusés d'emblée afin d'évaluer au mieux le comportement transfusionnel des praticiens. Les patients ayant été transfusés en vue d'un bloc opératoire à risque hémorragique ou dans un contexte d'hémorragie aiguë ont été exclus de ces analyses.

Les taux d'application du protocole dans la phase « après » sont satisfaisants en termes de seuil transfusionnel (88% « après » vs 73% « avant ») et culot transfusé d'emblée (94% « après » vs 75% « avant »). L'amélioration du respect des consignes transfusionnelles est très probablement imputable aux formations dispensées dans le cadre de notre travail. Elles ont permis d'insister sur les recommandations et études en cours sur le sujet [40].

La diminution du recours à la transfusion concorde avec les différentes études comparant l'utilisation de seuils transfusionnels restrictifs aux seuils libéraux [39].

Les données fournies par l'EFS du CHU de Nantes confirment également cette réduction. A l'échelle globale des réanimations du PTMC et de l'HGRL, la consommation de CGR a diminué de 29,5% entre les deux phases de notre étude. En termes de culots, cela équivaut à passer de 1098 CGR (705 au PTMC et 393 à l'HGRL) sur la période correspondant à notre phase « avant » à 775 culots (respectivement 518 et 255 CGR) sur la période « après ». Cette diminution intéresse également les culots plaquettaires (-25%) et le plasma frais congelé (-55%). Les données concernant la destruction

de produits sanguins labiles inutilisés sont un marqueur de prescription qu'il serait intéressant d'analyser.

Bien que ces données soient encourageantes, elles ne prennent pas en considération la réelle nécessité du recours à la transfusion et laissent en suspens la question du moment de la transfusion. Actuellement, la plupart des études s'intéressent au seuil transfusionnel de l'anémie. L'objectif final de la transfusion n'étant pas d'augmenter le taux d'hémoglobine en lui-même mais la délivrance en oxygène (DO<sub>2</sub>), doit-on réellement la restreindre à un seuil transfusionnel ? De fait, la transfusion ne permet pas toujours une augmentation de la DO<sub>2</sub>. L'administration de CGR est responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine et d'une diminution de la stimulation orthosympathique abaissant ainsi le débit cardiaque. Également, les « storage lesions » liées à la préservation des érythrocytes dans les CGR ne garantissent pas l'efficacité totale des érythrocytes transfusés du fait de leurs modifications membranaires, leur adhérence accrue à l'endothélium vasculaire et l'atteinte possible de la microcirculation déjà lésée chez les patients de réanimation. Le recours à la transfusion ne doit donc probablement pas reposer uniquement sur un chiffre d'hémoglobine [67], [68]. Il s'agit d'une démarche réfléchie et personnalisée, selon les comorbidités, la tolérance et le contexte clinique du patient, en association aux recommandations sur les seuils transfusionnels visant à limiter les complications liées à la sur-transfusion.

### **6.5.3. Spoliation sanguine**

L'un des principaux axes de notre bundle était la diminution de la spoliation sanguine en lien avec les prélèvements biologiques non essentiels. De part les formations et la création d'une prescription facilitée « pas de bilan biologique » sur le logiciel de prescription, nous encourageons les prescripteurs à réfléchir aux indications de prélèvement. Malheureusement, nous n'avons pas pu quantifier les bilans biologiques réalisés en réanimation, en raison d'incohérences dans les listes fournies par les laboratoires du CHU. Notre action s'étant basée notamment sur l'éducation de la prescription des bilans biologiques et sa rationalisation, il aurait été intéressant d'obtenir les résultats à ce sujet.

Au même titre que la radiographie thoracique auparavant réalisée quotidiennement en réanimation [69], les prélèvements sanguins font l'objet de recommandations quant à leur rationalisation. L'un des éléments permettant d'argumenter autour de la prescription inutile de bilans biologiques est la présence de dispositif de prélèvement. La collecte des durées de cathétérisme artériel ou veineux centraux a finalement été ignorée du fait de la complexité de recueil pour obtenir

cette information. Cependant, il est important de souligner qu'une majoration des prélèvements sanguins en nombre et en volume en cas de dispositif de prélèvement a été mise en évidence par l'équipe de Low [56]. Les raisons à cette augmentation sont notamment la facilité et le sentiment d'innocuité du prélèvement. La formation des équipes à la pertinence des bilans est donc essentielle.

Afin de minimiser les pertes sanguines, la mise en place de tubes pédiatriques pour les patients les plus à risques de prélèvements multiples aurait montré un intérêt. Plusieurs CHU français utilisent d'ailleurs ce moyen pour limiter les pertes sanguines.

Notre travail n'a pas évalué la distribution des prélèvements sanguins sur la journée. Les formations insistent notamment sur le regroupement des prélèvements biologiques lorsque cela était possible de façon à limiter les purges de circuit (prélèvements pour la recherche, anti-Xa etc).

#### **6.5.4. Stratégies non transfusionnelles**

Le schéma complet d'EPO (3 doses) a été réalisé dans 4 cas (21%). Les patients n'ont pas reçu l'intégralité du traitement dans 15 cas (79%). Cela s'explique par plusieurs raisons : la sortie de réanimation entraînant une rupture dans la prise en charge (8 cas), l'absence de délivrance par la pharmacie le jour d'administration (1 cas), le décès avant la fin du schéma (2 cas), le retour à une hémoglobine satisfaisante (2 cas). La cause n'a pas été retrouvée dans 2 cas.

Les patients n'ayant pas reçu d'EPO en parallèle à la prescription de fer sont au nombre de 7 : contexte d'embolie pulmonaire récente (2 cas), absence de formation du prescripteur (1 cas), cause non retrouvée (4 cas).

Le schéma complet de fer est respecté dans 10 cas (46%).

Au total, seulement 2 patients ont reçu le protocole EPO / Fer dans son intégralité.

Nous avons développé un groupe de prescription « Anémie » sur le logiciel utilisé en réanimation (ICCA ®) afin de fluidifier les pratiques et favoriser le respect du schéma. Il permet une prescription d'emblée de l'ensemble des doses aux dates nécessaires. Il permet également de prescrire un dépistage de carence martiale sans dosage vitaminique ou de TSH. Cette pratique est utilisée de façon générale au CHU de Nantes et a déjà fait ses preuves dans l'amélioration des pratiques.

Concernant les complications de l'utilisation de l'érythropoïétine, notre étude ne met pas en évidence une majoration des événements thrombotiques chez les patients ayant reçu de l'érythropoïétine. L'ensemble des événements thrombotiques sont survenus avant ou en dehors de

l'introduction du protocole. Néanmoins, il est probable que la déclaration de ces évènements soit sous-estimée dans les CRH et sous diagnostiquée en pratique courante.

La question de la posologie de l'EPO pour obtenir un effet ne semble pas avoir sa place ici, le protocole ayant été peu utilisé.

L'évaluation médico-économique de nos pratiques et particulièrement l'utilisation de l'érythropoïétine pourrait faire l'objet d'une autre étude visant à évaluer le bénéfice ou non de la poursuite de cette stratégie.

### **6.5.5. Freins d'application**

Dans notre étude, le taux d'application global de notre bundle est de 22,6 % à la phase « après » contre 1,6% « avant ». L'utilisation d'un taux d'application écartant la stratégie non transfusionnelle paraît plus adaptée à la comparaison. Ainsi, l'application correcte des mesures de dépistage associées aux consignes transfusionnelles passe alors de 35,1% à 65,3%. Dans les deux cas, l'adhésion est satisfaisante et encourageante. Elle se situe au-dessus des seuils habituellement retrouvés dans la littérature. En effet, les projets d'amélioration de la qualité des soins sont sujets à de faibles taux d'adhésion comme le rapportent deux études récentes où les taux d'application sont estimés à 8,3% [70] et 15% [71]. De plus, le taux d'application s'amointrit au fil du temps. L'implantation de nouvelles pratiques est un processus lent dépendant de plusieurs facteurs, notamment son élaboration, sa diffusion et sa mise en œuvre [72]. Selon un édito du JAMA publié en 2023 [73], il faut en moyenne 17 ans pour observer un changement des pratiques. Des outils efficaces ont d'ailleurs été développés pour améliorer la mise en place et détecter les freins à son application [74], [75].

Le principal frein à l'adhésion au protocole est probablement une compréhension insuffisante de l'importance cruciale de la gestion de l'anémie en réanimation et de l'impact positif qu'une prise en charge précoce peut avoir. Dans ce contexte, la formation joue un rôle essentiel. Il aurait été intéressant de comparer différentes périodes de l'année afin de voir si une saisonnalité influence l'adhésion. Il serait alors intéressant de se pencher sur l'arrivée des nouveaux internes qui pourraient avoir une moins bonne connaissance des protocoles en place et une expérience moindre selon leur semestre, sur la période post-formation qui pourrait montrer une amélioration des pratiques au fil des cours ou un pic de prescriptions de bilan martial et de stratégies non transfusionnelles, ou encore sur la période de vacances pouvant présenter moins de rigueur dans la gestion des dossiers et turn over des médecins plus important.

Il est important de noter que l'application de ce protocole ne repose pas uniquement sur la formation des internes, mais également sur la formation des médecins seniors et de l'équipe paramédicale. En réanimation polyvalente, l'ensemble des médecins (seniors et juniors) ont suivi la formation et le personnel paramédical était fortement incité à y participer. Des dispositions ont été prises pour faciliter l'accès aux formations par la mise en place d'une visioconférence avec rappel préalable par email et la publication de la vidéo de formation au décours. De plus, l'équipe para-médicale de l'HGRL a été davantage sensibilisée du fait de leur participation à l'étude sur le volume purgé, ce qui pourrait, en partie, expliquer une adhésion et une application plus importante dans cette réanimation. Un autre point à soulever est la probable difficulté d'accès au protocole SONAR de réanimation.

La disponibilité auprès de la pharmacie, sa délivrance et son mode d'administration ne semblent pas être des freins à l'utilisation de l'érythropoïétine associé au fer, ni être une charge de travail supplémentaire.

Le changement de logiciel entre le service de réanimation et les services conventionnels ne fluidifie pas la poursuite de la prescription d'érythropoïétine. L'ajout d'une note au sein du CRH ou dans le traitement de sortie permettrait d'éviter une rupture du traitement. Lors de la lecture des CRH pour notre recueil de données, nous avons pu remarquer, notamment chez les patients hospitalisés en réanimation polyvalente, que l'anémie y était souvent mentionnée lorsqu'elle avait été prise en charge, voire dans certains cas simplement dépistée, au même titre qu'une autre pathologie survenue au cours du séjour. Les praticiens ayant à charge les patients à la sortie de réanimation se voient ainsi d'emblée sensibilisés à la fois à la présence de cette anémie qu'il faut traiter, mais aussi au fait qu'il n'est pas forcément normal et habituel qu'un patient sorte de réanimation anémié.

La présence d'un paragraphe dans le compte-rendu révèle également qu'une prise de conscience a été obtenue auprès de cette équipe qui considère désormais l'anémie comme une complication de réanimation au même titre que, par exemple, les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, dont la survenue est systématiquement mentionnée dans les comptes rendus.

## **6.6. Perspectives d'amélioration**

- Intensifier et améliorer la communication du protocole en prenant en compte le turn-over des praticiens et la multiplicité des intervenants.
- Poursuivre les formations sur le Patient Blood Management auprès des équipes médicales et paramédicales.
- Fluidifier le maintien de la stratégie non transfusionnelle à la sortie de réanimation.

- Mettre en place un système de prélèvement permettant une épargne du volume purgé lors de la réalisation des bilans biologiques.
- Rationaliser la prescription des bilans sanguins et réévaluer la possibilité de l'utilisation de tubes pédiatriques en réanimation.
- Évaluer l'impact de notre prise en charge au niveau médico-économique ou en s'intéressant aux indices de qualité de vie.
- Réévaluer et adapter nos pratiques à la lumière des données scientifiques futures, notre protocole s'inscrivant dans une prise en charge dynamique.



## **7. CONCLUSION**

Ce travail inédit nous a permis de mettre en évidence une amélioration significative du taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation après mise en place d'un bundle de soins. Il confirme la faisabilité de l'implémentation de notre protocole et souligne un changement notable dans nos habitudes et pratiques, notamment avec l'augmentation du taux de dépistage de l'anémie en réanimation et un meilleur respect des recommandations transfusionnelles. Nos résultats nous encouragent donc à persévérer dans nos efforts pour mettre en œuvre le protocole et former les équipes afin d'ancrer le Patient Blood Management au cœur des préoccupations quotidiennes en réanimation. De plus, ils ouvrent la voie à de futures études de plus grande ampleur, qui pourront continuer d'améliorer les soins dispensés aux patients en réanimation.

## 8. ANNEXES

### Annexe 1 – Etude sur le volume purgé en réanimation polyvalente

ETUDE :	RESULTATS	ACTIONS
<p><b>Volume de sang purgé en réanimation polyvalente</b></p> <p>Période étudiée = Février 2022 Durée étude = 1 mois Nombre patients inclus = 28</p> <p><b>Objectif :</b> Mettre en évidence le volume de sang jeté lors des prélèvements sanguins quotidiens</p>  <p>Pauline IGLESIAS - Damien MULLER</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume moyen purgé / bilan = <b>6,9 mL</b></li> <li>• Volume moyen purgé / jour = <b>19,9 mL</b></li> <li>• Site de prélèvement principal = <b>KTA</b></li> <li>• <b>Volume purgé &amp; jeté : 338,3 mL / patient</b> pour une durée moyenne d'hospitalisation <b>17 jours</b></li> <li>• <b>Pratiques hétérogènes</b> entre IDE → volume purgé de 3 à 20 mL</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>EXTRAPOLATION</b> sur 1 an (données 2019) <b>98,3 Litres de sang jeté / an !</b></p> </div> <p><b>BIAIS</b> Données perdues importantes → <i>Patients non inclus nombreux</i> → <i>Prélèvements non recueillis (&gt; 50%)</i> Sensibilisation des équipes au préalable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harmonisation des pratiques de purge = 6 mL / prélèvement</li> <li>• Intérêt à la mise en place d'un système de prélèvement clos</li> <li>• Prise de conscience de l'impact des bilans répétés et non regroupés sur la spoliation sanguine</li> <li>• Poursuite de la formation sur l'anémie et la spoliation sanguine</li> </ul>

DETAILS DE L'ETUDE	
 <p><b>Réanimation polyvalente Hôpital Laënnec – CHU Nantes</b></p> <p>Pauline IGLESIAS - Damien MULLER</p> <p><b>Contexte :</b> L'anémie est une pathologie fréquente en réanimation, multifactorielle et complexe. Parmi ces facteurs, la spoliation sanguine joue un rôle important, notamment via les prélèvements sanguins répétés. Ces prélèvements étant souvent réalisés sur cathéter, une purge préalable de la tubulure est nécessaire. Ce volume de sang purgé est jeté. Il apparaît donc intéressant d'évaluer le volume que représente cette perte sanguine.</p> <p><b>Méthode :</b> Mise en place en chambre d'une feuille de recueil à remplir par l'infirmière lors des prélèvements sanguins réalisés au cours de l'hospitalisation. Elle renseigne la date, l'heure, le site de prélèvement ainsi que le volume de purge prélevé et jeté à chaque prélèvement.</p> <p><b>Critères d'évaluation :</b> - Volume de sang purgé : minimum, maximum, moyen et rapporté au nombre de prélèvement - Quantité de prélèvement au cours du séjour - Site de prélèvement</p>	<p><b>RESULTATS</b></p> <p>Nombre patients recueillis sur 1 mois = 32 → patients non recueillis nombreux Nombre patients inclus = 28 → 3 exclus pour bilans uniquement périphériques Quantité prélèvements recueillis = 47% / 31% si retrait patients hospitalisés 1 nuit Durée moyenne de séjour : 17 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Volume purgé moyen</b> rapporté au :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- nombre de prélèvements recueillis = 6,9 mL</li> <li>- nombre de jours recueillis = 8,7 mL</li> <li>- durée de séjour = 7,0 mL / jour</li> <li>- nombre de prélèvements réalisés pendant séjour sur durée de séjour = 19,9 mL / jour</li> </ul> </li> <li>• Volume de sang total purgé rapporté au nombre de prélèvement recueilli = 70,7 mL</li> <li>• <b>Pratiques hétérogènes</b> d'une IDE à l'autre : Volumes purgés allant de 3 à 20 mL</li> <li>• Site de prélèvement : KTA = 90 %, KTC 7,6 %, Midline 2 %, KTD &lt; 1%</li> <li>• <b>Extrapolation des résultats sur 1 an (données d'hospitalisation 2019)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réa : 1129 séjours x 4,9 jours (DMS) = 5532 journées 2,5 bilans / j = 17,25 mL/j</li> <li>- USC : 318 séjours x 1,3 jours (DMS) = 413 journées 1 bilan / j = 6,9 mL/j</li> </ul> </li> </ul> <p>→ <b>98,3 Litres de sang jeté / an !</b></p> <p><i>Feuille de recueil disponible en chambre</i></p> 



## Annexe 2 : Système de prélèvement sur cathéter

### Matériel :

- 1 paquet de compresses
  - 1 seringue 10ml
  - 1 robinet 3 voies
  - 1 bouchon
  - Corps de pompe + adaptateur
  - Tubes
- 
- ⇒ Brancher sur un robinet 3 voies 1 seringue 10 ml + un corps de pompe
  - ⇒ L'adapter sur le robinet 3 voies de la PAS
  - ⇒ Prélever le sang dans la seringue 10ml
  - ⇒ Δ NE PAS LA DESADAPTER Δ
  - ⇒ Tourner le robinet 3 voies pour prélever les tubes
  - ⇒ Purger le montage en réinjectant le volume dans la seringue 10 ml
  - ⇒ Désadapter le montage et le jeter
  - ⇒ Rincer si nécessaire le robinet vers l'extérieur et la tubulure à l'aide la languette bleue




**Montage à adapter sur KTA**



**Installation du montage sur KTA**

## Annexe 3 : Protocole SONAR : Bonnes pratiques dans la gestion de l'anémie en réanimation

 <p>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES</p>	<p><b>Bonnes pratiques préventives et curatives des anémies en réanimation</b></p>	<p>Diffusion et publication PHU 12</p>
<p>Service de réanimation chirurgicale et grands brûlés PTMC</p>	<p>Processus : protocoles de service</p>	<p>Version n°2 du 14/10/21</p>

1 – Objectif : épargne transfusionnelle chez les patients de réanimation

2 – Domaine d'application : tout patient admis en réanimation. Exclusion des patients en post op de chirurgie cardiaque / syndrome coronarien aigu.

3 – Description de la procédure

a. Pas de bilan systématique :

- Respect des protocoles de prescription (Cf. staff SONAR prescription hémoculture page 52)
- Pas de prescription systématique quotidienne, adaptation selon thérapeutiques/défaillances
- Prise en compte de la spoliation et des coûts des examens (Cf. fiche sensibilisation) <sup>(1)</sup>
- Analyse et communication semestrielle : consommation CGR, quantité d'examens (biochimie, hémocultures)

b. Bilan martial :

- A partir de **J7**
- Dès **Hb < 10 g/dL**
- En l'absence de cause intercurrente

Bilan : **ferritine + Capacité de Saturation de la Transferrine** (*pas de dosage Récepteur Soluble Transferrine en 1<sup>ère</sup> intention*)

c. Seuils transfusionnels :

- Respect des seuils transfusionnels <sup>(2)</sup> (Cf. staff SONAR TC page 4)
- Stratégie non transfusionnelle pour Hb entre 7-10 g/dL

d. Stratégie non transfusionnelle :

- Indication : **carence martiale** c'est à dire si **CST diminué** et durée hospitalisation > 7 jours
- **EPO : RETACRIT** 30 000 UI SC - 1/semaine - pendant 3 semaines
- + **FER : VENOFER** 300 mg - 3 injections - à 48h d'intervalle (PAS d'injection de FERINJECT)
- **Indiquer sur le CR** : « Le patient a bénéficié d'un protocole d'épargne transfusionnelle dans le service par EPO et fer IV, merci de poursuivre les injections XXX »

**TOUJOURS ASSOCIER  
LE FER ET L'EPO** <sup>(3)</sup>

Rédacteur	Vérificateur	Approbateur	Date d'application
C. Florin ; P. Iglesias ; M. Poynard	Y. Hourmant ; A. Rouhani	A. Roquilly	14/10/21

# Annexe 4 : Protocole SONAR n°2 – Partie réévaluation des pratiques à 1 an

**Le 14/10/21**

- Introduction
- Ancien protocole
- Etude Avant-Après
- Discussion du protocole
- Nouveau protocole

**SONAR Epargne transfusionnelle**  
Bilan 1 an après



IGLESIAS Pauline , POYNARD Marine , FLORIN Charlotte

Etude Avant- Après

**Etude avant-après la création du protocole d'épargne transfusionnelle**

- Introduction
- Ancien protocole
- Etude Avant-Après
- Discussion du protocole
- Nouveau protocole

**Type d'étude:** Etude avant-après

**Période:**  
Avant : février 2020 à juillet 2020  
Après : septembre 2020 à février 2021

**Population d'intérêt:**  
- polytraumatisés et traumatisés crâniens hospitalisés > 7 jours

**Critère de jugement principal**  
Taux d'adhésion au protocole évalué par prescription d'un bilan ferrique complet chez le patient avec Hb < 10 g/dL.

**Bilan ferrique complet:** Ferritine, capacité de saturation de la transferrine

**Critères de jugement secondaire :**  
\* prescription de Fer / EPD  
\* coût de prescription Fer/EPD pour le service

**Etude avant-après la création du protocole d'épargne transfusionnelle**

- Introduction
- Ancien protocole
- Etude Avant-Après
- Discussion du protocole
- Nouveau protocole

**Flowchart**

```

    graph TD
      subgraph AVANT
        A1[n = 613 patients] --> A2[Patients éligibles n = 79]
        A2 --> A3[n = 51]
        A3 --> A4[Patients inclus n = 28]
      end
      subgraph APRES
        B1[n = 619 patients] --> B2[Patients éligibles n = 84]
        B2 --> B3[n = 54]
        B3 --> B4[Patients inclus n = 30]
      end
      A2 --> C[Eligibles : Polytraumatisés Traumatisés Crânien]
      B2 --> C
      C --> D[Exclus : Durée séjour < 7 jours]
      D --> A3
      D --> B3
  
```

**Etude avant-après la création du protocole d'épargne transfusionnelle**

- Introduction
- Ancien protocole
- Etude Avant-Après
- Discussion du protocole
- Nouveau protocole

**Table 1 – Caractéristiques de la population**

	AVANT (n=28)	APRES (n=30)
Age, année médiane [Q1-Q3]	49 [33.5-72]	50.5 [46-86]
Durée de séjour, jours médiane [Q1-Q3]	10.5 [7-21]	15.5 [10-24]
TC, n(%)	18 (65%)	17 (56%)
Polytraumatisé, n(%)	10 (35%)	13 (44%)
Hb à J7, g/dL médian	9.5 [8.5-10.5]	9.0 [7.8-11.8]
Transfusions médiane [Q1-Q3]	0 [0-8,25]	1,5 [0-9,5]

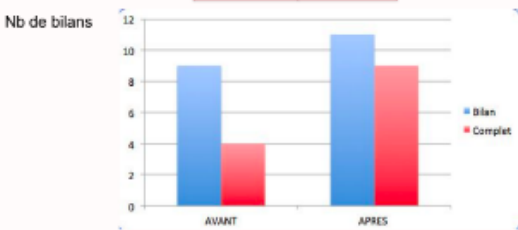
**Etude avant-après la création du protocole d'épargne transfusionnelle**

- Introduction
- Ancien protocole
- Etude Avant-Après
- Discussion du protocole
- Nouveau protocole

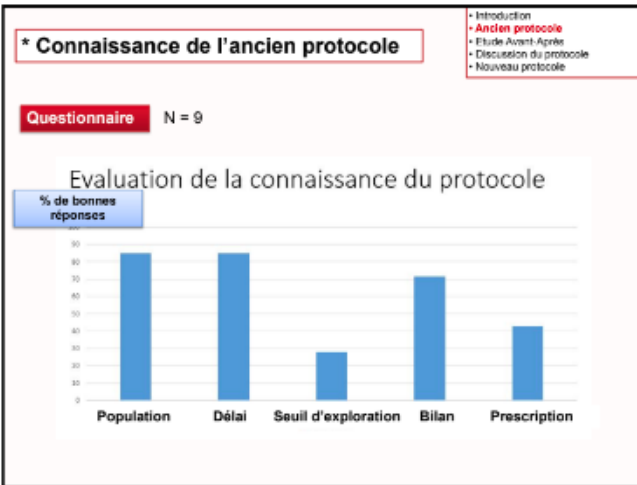
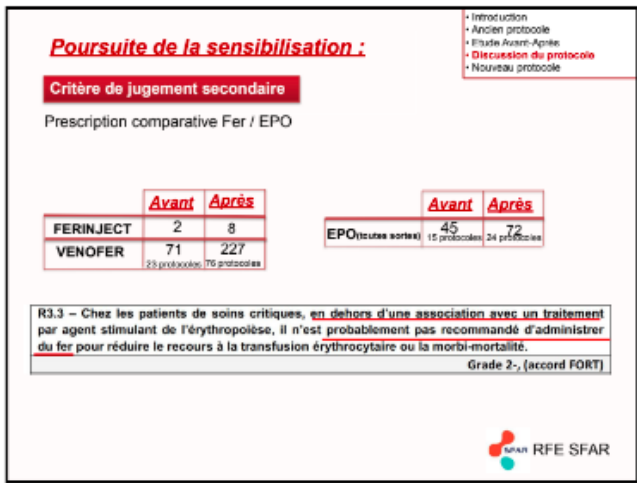
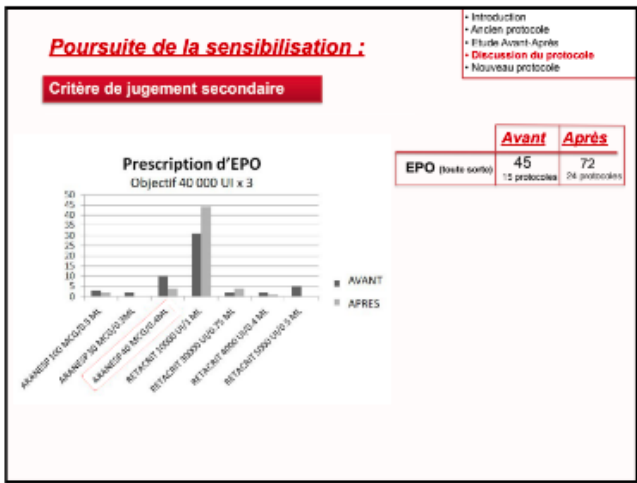
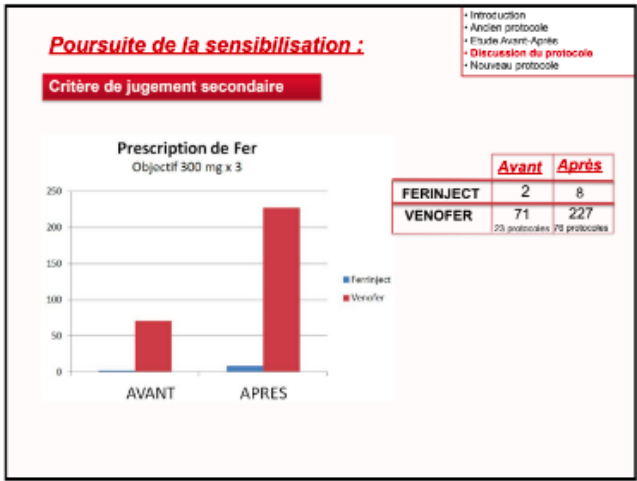
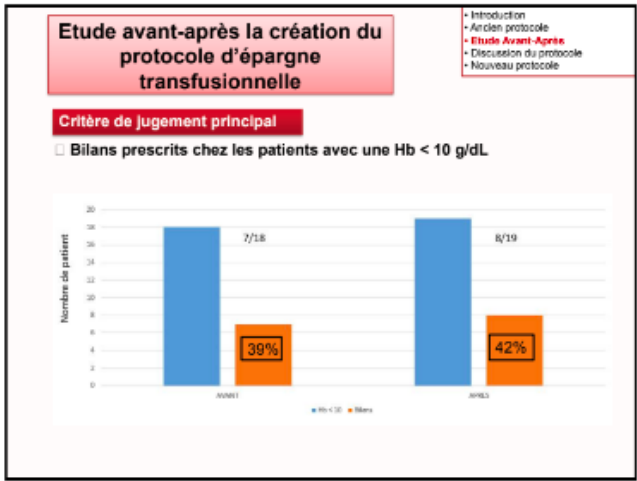
**Critère de jugement principal**  
Evolution des prescriptions de bilan ferrique

Avant	Après
- 9/28 (32%) - complets 14%	- 11/30 (33%) - complets 30%


**Nb de bilans**



Phase	Bilan (Blue)	Complet (Red)
AVANT	9	4
APRES	11	6



## Annexe 5: Support de formation : Anémie en réanimation



### Anémie en Réanimation : Bonnes pratiques

Pauline IGLESIAS  
Interne DESAR Nantes

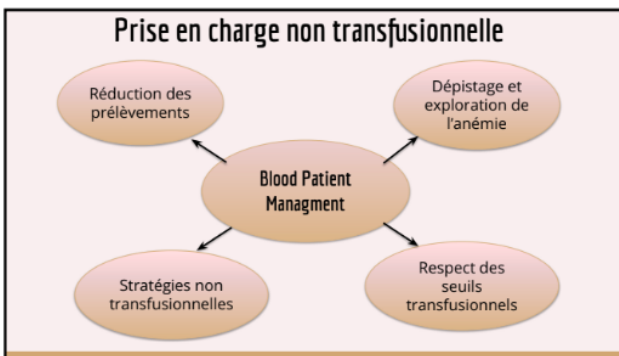
Dr Yannick HOURMANT  
Réanimation chirurgicale PTMC

### L'anémie en réanimation

**Fréquente**  
→ Associée à la **gravité** et à la **durée de séjour**  
→ **30-50%** des patients sont transfusés

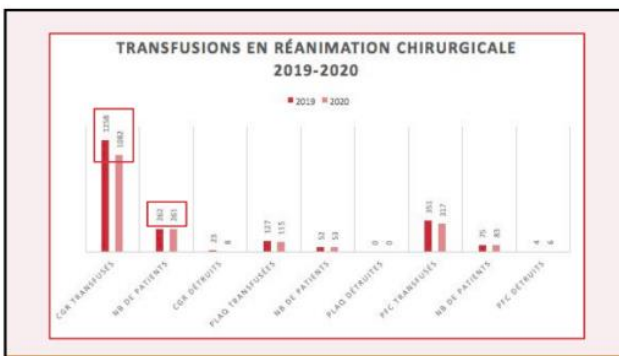
**Mécanismes :**

- Carence martiale "vraie"
- Dilution
- Inflammation



### Pourquoi limiter les transfusions ?

- Coût humain : Stocks limités
- Coût économique : 1 poche de sang = 250 €
- Risque de iatrogénie
- Seuils restrictifs : Seuil transfusionnel = Hb < 7g/dL sauf cardiopathie



### Qu'est ce que la spoliation sanguine ?

Ensemble des pertes sanguines lors de la prise en charge en réanimation

- Gestes invasifs, reprises chirurgicales ...
- Gestes micro-invasifs
- Prélèvements sanguins répétés
- Volume moyen prélevé : 15-20 ml/jour
- Soit l'équivalent d'1 poche tous les 10 jours
- Sans compter le volume sanguin purgé : 10-20 mL/j

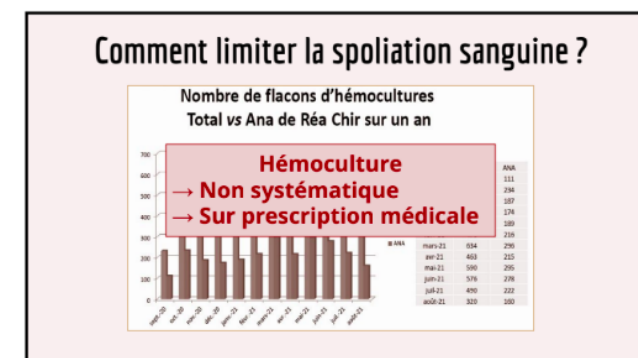
### Comment limiter la spoliation sanguine ?

**Réduction des bilans sanguins :**

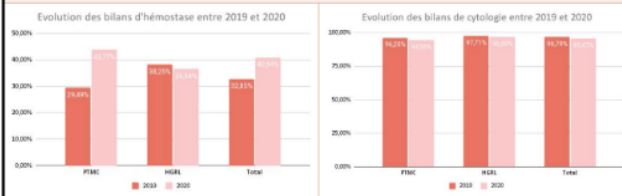
- Pertinence du bilan
- Regrouper les prélèvements
- Développer des systèmes de prélèvement au plus proche

**Impact économique :**

Bilan gazeux + lactate	19 €
Numération sanguine	6,5 €
Ionogramme sanguin	6,4 €
TP / TCA	8,6 €



## Prélèvements réalisés en mars 2019 & novembre 2020



## Gestion du volume purgé

Espace mort : environ 3 mL

Etat des lieux en Réa Poly :

- Pratiques hétérogènes
- Volume purgé entre 3 et 10 mL sur cathéter artériel

→ 5-6 mL de purge suffisent en l'absence de prolongateur sur KTA

## Comment dépister l'anémie ?

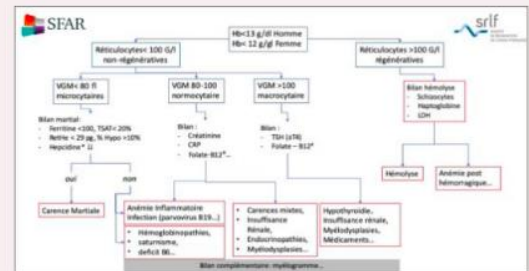
Chez tout patient ayant une hémoglobine à J7 < 10 g/dL

→ En dehors hémorragie aiguë ou stress inflammatoire

Bilan :

- \* Ferritine + CST
- \* Vitamines B9-B12 + dosage TSH : pas d'intérêt en 1ère intention

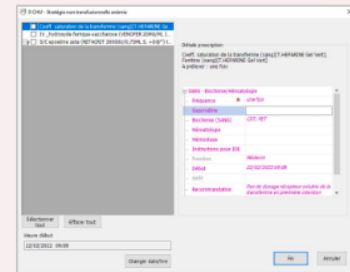
## Arbre diagnostic de l'anémie



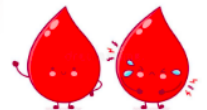
## Comment la prendre en charge ?

- Limiter la spoliation sanguine ++
- Application du Protocole Venofer- EPO :
  - EPO : RETACRIT 30 000 UI SC - 1/semaine - pendant 3 semaines
  - VENOFER 300 mg - 3 injections - à 48h d'intervalle
  - Toujours associer fer + EPO
- Suivi du protocole en sortie de réanimation :
  - Indiquer sur le CR : « Le patient a bénéficié d'un protocole d'épargne transfusionnelle dans le service par EPO et fer IV, merci de poursuivre les injections XXX »

## Protocole ICCA



Merci de votre attention !



## **Annexe 6 : Liste de codage CIM 10**

Les codes utilisés pour interroger la base par le DIM pour l'ensemble de l'étude sont les suivants :

### Lésions non traumatiques :

- AVC : codes commençant par I60-, I61-, I62- ou I63-
- Autres lésions cérébrales :
  - G91 Hydrocéphalie
  - G93.5 Compression du cerveau
  - G93.6 OEdème cérébral
  - G94 Autres affections du cerveau au cours de maladies classées ailleurs
- Moëlle épinière :
  - G95 Autres affections de la moelle épinière
  - G95.1 Myélopathies vasculaires
  - G95.2 Compression médullaire, sans précision

### Lésions traumatiques :

- Au niveau cérébral:
  - S06.0- Commotion cérébrale
  - S06.1- Œdème cérébral traumatique
  - S06.2- Lésion traumatique cérébrale diffuse
  - S06.3- Lésion traumatique cérébrale en foyer
  - S06.4- Hémorragie épidurale
  - S06.5- Hémorragie sous-durale traumatique
  - S06.6- Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique
  - S06.7- Lésion traumatique intra-crânienne avec coma prolongé
  - S06.8- Autres lésions traumatiques intra-crâniennes
  - S06.9- Lésion traumatique intra-crânienne, sans précision
- Au niveau médullaire :
  - S14.0 Commotion et oedème de la moelle cervicale
  - S14.1 Lésions traumatiques de la moelle cervicale, autres et non précisées
    - S24.0 Commotion et oedème de la moelle dorsale
    - S24.1 Lésions traumatiques autres et non précisées de la moelle dorsale
  - S34.0 Commotion et OEdème de la moelle lombaire
  - S34.1 Autres lésions traumatiques de la moelle lombaire

## ANNEXE 7 : SCORES

### Score IGS2 :

Le score IGS II (Index de Gravité Simplifié II) est un score utilisé en soins intensifs pour évaluer la sévérité d'un patient. Les paramètres pris en compte (ci-contre) correspondent aux valeurs les plus graves recueillies pendant les 24h suivant l'admission en soins intensifs.

A noter qu'au PTMC, les patients arrivent « déchoqués » donc peut être moins « graves » qu'à la prise en charge initiale au bloc des urgences.

DÉFINITION DES VARIABLES	
<b>Age</b>	: Age du patient en années selon le dernier anniversaire.
<b>Fréquence cardiaque</b>	: Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agit de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.
<b>Pression artérielle systolique</b>	: Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.
<b>Température centrale</b>	: Tenir compte de la température la plus élevée.
<b>PaO2/FiO2</b>	: Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.
<b>Diurèse</b>	: Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).
<b>Urée sanguine</b>	: Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.
<b>Globules blancs</b>	: Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.
<b>Kaliémie</b>	: Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L, selon l'échelle de score.
<b>Natrémie</b>	: Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L, selon l'échelle de score.
<b>Bicarbonatémie</b>	: Prendre la valeur la plus basse en mEq/L.
<b>Bilirubine</b>	: Prendre la valeur la plus haute en micromol/L ou mg/L, (uniquement chez les patients icteriques).
<b>Score de Glasgow</b>	: Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.
<b>Type d'admission</b>	: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malade chirurgical: malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation</li> <li>- Malade chirurgical non programmé: malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention</li> <li>- Malade chirurgical programmé: malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.</li> <li>- Malade médical: malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.</li> </ul>
<b>Pathologie</b>	: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sida: malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à Pneumocystis, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.</li> <li>- Malade hématologique maligne: lymphome, leucémie aigüe, myélome multiple.</li> <li>- Cancer métastatique: dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode.</li> </ul>

### Score de Glasgow :

Le score de Glasgow (Glasgow Coma Scale – GCS) initialement décrit dans les comas traumatiques est la classification pronostique la plus utilisée pour évaluer l'état de conscience.

Elle évalue les trois paramètres présentés ci-contre.

Le coma est défini par un GCS < 8.

SCORE DE GLASGOW		
OUVERTURE DES YEUX (4)	Spontanée	4
	Sur ordre	3
	A la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE MOTRICE (6)	Sur ordre	6
	Chasse la douleur	5
	Retrait à la douleur	4
	Flexion stéréotypée à la douleur	3
	Extension stéréotypée à la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE VERBALE (5)	Orientée	5
	Réponses confuses	4
	Mots inappropriés	3
	Mots incompréhensibles	2
	Aucune	1

### Score ISS :

L'ISS ou Injury Severity Score permet d'évaluer la sévérité des lésions anatomiques après un polytraumatisme. Les valeurs de l'ISS varient de 1 à 75.

Un score supérieur à 15 témoigne d'un traumatisme sévère.

L'ISS est la somme des carrés des AIS les plus élevés observés sur trois régions. Les 6 régions corporelles utilisées dans l'ISS sont les suivantes :

- Tête et cou
- Face
- Thorax
- Abdomen et contenu pelvien
- Membres ou ceinture pelvienne
- Peau et tissu sous-cutané

SCORE AIS	GRAVITÉ
1	Mineure
2	Modérée
3	Sérieuse
4	Sévère
5	Critique
6	Maximale

Toute lésion AIS = 6 se voit automatiquement attribuée un ISS à 75.

### Scores de Fisher et WFNS :

La gravité des HSA est évaluée par deux scores pronostiques (ci-contre) :

- WFNS : gravité clinique
- Fisher : gravité radiologique

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13–14	Absent
III	13–14	Présent
IV	7–12	Présent ou absent
V	3–6	Présent ou absent

Grade	Aspect scanner
1	Absence de sang
2	Dépôts de moins de 1 mm d'épaisseur
3	Dépôts de plus de 1 mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie ventriculaire



## 9. RÉFÉRENCES

- [1] M. Biagioli *et al.*, « Unexpected expression of  $\alpha$ - and  $\beta$ -globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, n° 36, p. 15454-15459, sept. 2009, doi: 10.1073/pnas.0813216106.
- [2] T. S. Walsh *et al.*, « Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice », *Intensive Care Med.*, vol. 32, n° 1, p. 100-109, janv. 2006, doi: 10.1007/s00134-005-2855-2.
- [3] J. L. Vincent, « Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients », *JAMA*, vol. 288, n° 12, p. 1499, sept. 2002, doi: 10.1001/jama.288.12.1499.
- [4] H. L. Corwin *et al.*, « The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States\* »:, *Crit. Care Med.*, vol. 32, n° 1, p. 39-52, janv. 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000104112.34142.79.
- [5] A. P. Bateman, F. McArdle, et T. S. Walsh, « Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis\* »:, *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 6, p. 1906-1912, juin 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a000cf.
- [6] A. H. Nelson, L. A. Fleisher, et S. H. Rosenbaum, « Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit »:, *Crit. Care Med.*, vol. 21, n° 6, p. 860-866, juin 1993, doi: 10.1097/00003246-199306000-00013.
- [7] M. S. Sabatine *et al.*, « Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes », *Circulation*, vol. 111, n° 16, p. 2042-2049, avr. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000162477.70955.5F.
- [8] T. S. Walsh et E.-E.-D. Saleh, « Anaemia during critical illness », *Br. J. Anaesth.*, vol. 97, n° 3, p. 278-291, sept. 2006, doi: 10.1093/bja/ael189.
- [9] N. Von Ahsen, C. Müller, S. Serke, U. Frei, et K.-U. Eckardt, « Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients »:, *Crit. Care Med.*, vol. 27, n° 12, p. 2630-2639, déc. 1999, doi: 10.1097/00003246-199912000-00005.
- [10] G. Weiss et L. T. Goodnough, « Anemia of Chronic Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 10, p. 1011-1023, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMra041809.
- [11] S. Lasocki, T. Gaillard, et E. Rineau, « Anémie en Réanimation physiopathologie et prise en charge. ».
- [12] C. E. van Iperen, B. G. Braam, J. J. M. Marx, et A. van de Wiel, « Response of

erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients », *Crit Care Med*, vol. 29, n° 9, 2001.

- [13] R. Riessen *et al.*, « A Simple “Blood-Saving Bundle” Reduces Diagnostic Blood Loss and the Transfusion Rate in Mechanically Ventilated Patients », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 9, p. e0138879, sept. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138879.
- [14] F. M. Pieracci et P. S. Barie, « Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness »:, *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 7, p. 1898-1905, juill. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000220495.10510.C1.
- [15] G. Weiss et L. T. Goodnough, « Anemia of Chronic Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 10, p. 1011-1023, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMra041809.
- [16] M. Piagnerelli *et al.*, « Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients »:, *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 8, p. 2156-2162, août 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000079608.00875.14.
- [17] S. Lasocki, D. Longrois, P. Montravers, C. Beaumont, et B. Riou, « Heparin and Anemia of the Critically Ill Patient », *Anesthesiology*, vol. 114, n° 3, p. 688-694, mars 2011, doi: 10.1097/ALN.0b013e3182065c57.
- [18] « RFE\_SFAR-SRLF-Gestion-et-prévention-de-l’anémie\_ICU.pdf ».
- [19] Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency., *Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: a practical implementation guide for hospitals*. LU: Publications Office, 2017. Consulté le: 24 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2818/533179>
- [20] « Availability, safety and quality of blood products (WHA63.12) ». <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHA63.12> (consulté le 24 septembre 2023).
- [21] A. Shander *et al.*, « Patient blood management in Europe », *Br. J. Anaesth.*, vol. 109, n° 1, p. 55-68, juill. 2012, doi: 10.1093/bja/aes139.
- [22] A. Kotzé, L. A. Carter, et A. J. Scally, « Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle », *Br. J. Anaesth.*, vol. 108, n° 6, p. 943-952, juin 2012, doi: 10.1093/bja/aes135.
- [23] S. Lasocki, R. Krauspe, C. Von Heymann, A. Mezzacasa, S. Chainey, et D. R. Spahn, « PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery », *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 32, n° 3, p. 160-167, mars 2015, doi: 10.1097/EJA.0000000000000202.
- [24] « Livre blanc du Patient Blood Management - gestion personnalisée du capital sanguin en

chirurgie programmée.pdf ». Consulté le: 24 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://www.sfvtt.org/wp-content/uploads/2022/06/Livre\\_Blanc\\_PBM.pdf](https://www.sfvtt.org/wp-content/uploads/2022/06/Livre_Blanc_PBM.pdf)

- [25] N. Heming, P. Montravers, et S. Lasocki, « Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin », *Crit. Care*, vol. 15, n° 2, p. 210, 2011, doi: 10.1186/cc9992.
- [26] R. Fernandez, I. Tubau, J. Masip, L. Muñoz, I. Roig, et A. Artigas, « Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study », *Anesthesiology*, vol. 112, n° 5, p. 1211 - 1215, mai 2010, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d74f87.
- [27] S. Lasocki *et al.*, « Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia »:, *Crit. Care Med.*, vol. 36, n° 8, p. 2388-2394, août 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e31818103b9.
- [28] P. Cheng, X. Jiao, X. Wang, J. Lin, et Y. Cai, « Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia », *Clin. Exp. Med.*, vol. 11, n° 1, p. 33-42, mars 2011, doi: 10.1007/s10238-010-0102-9.
- [29] S. Lasocki *et al.*, « Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia », *Intensive Care Med.*, vol. 36, n° 6, p. 1044- 1048, juin 2010, doi: 10.1007/s00134-010-1794-8.
- [30] J.-L. Vincent, Y. Sakr, C. Sprung, S. Harboe, P. Damas, et on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators, « Are Blood Transfusions Associated with Greater Mortality Rates? », *Anesthesiology*, vol. 108, n° 1, p. 31 - 39, janv. 2008, doi: 10.1097/01.anes.0000296070.75956.40.
- [31] E. C. Vamvakas et M. A. Blajchman, « Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update », *Blood Rev.*, vol. 21, n° 6, p. 327-348, nov. 2007, doi: 10.1016/j.blre.2007.07.003.
- [32] C. Andrzejewski, M. A. Casey, et M. A. Popovsky, « How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention: TACO Diagnosis, Management, and Mitigation », *Transfusion (Paris)*, vol. 53, n° 12, p. 3037-3047, déc. 2013, doi: 10.1111/trf.12454.
- [33] A. B. Benson, M. Moss, et C. C. Silliman, « Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill », *Br. J. Haematol.*, vol. 147, n° 4, p. 431 - 443, nov. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07840.x.
- [34] J. E. Hendrickson et C. D. Hillyer, « Noninfectious Serious Hazards of Transfusion », *Anesth. Analg.*, vol. 108, n° 3, p. 759-769, mars 2009, doi: 10.1213/ane.0b013e3181930a6e.
- [35] B. M. Gilliss, M. R. Looney, M. A. Gropper, et D. S. Warner, « Reducing Noninfectious Risks of Blood Transfusion », *Anesthesiology*, vol. 115, n° 3, p. 635-649, sept. 2011, doi:

10.1097/ALN.0b013e31822a22d9.

- [36] D. L. Malone, J. Dunne, J. K. Tracy, A. T. Putnam, T. M. Scalea, et L. M. Napolitano, « Blood Transfusion, Independent of Shock Severity, Is Associated with Worse Outcome in Trauma »:, *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 54, n° 5, p. 898-907, mai 2003, doi: 10.1097/01.TA.0000060261.10597.5C.
- [37] J. R. Hess, « Red cell changes during storage », *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 43, n° 1, p. 51-59, août 2010, doi: 10.1016/j.transci.2010.05.009.
- [38] The TRISS Trial Group *et al.*, « Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial », *Intensive Care Med.*, vol. 42, n° 11, p. 1685-1694, nov. 2016, doi: 10.1007/s00134-016-4437-x.
- [39] P. C. Hébert *et al.*, « A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care », *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, n° 6, p. 409-417, févr. 1999, doi: 10.1056/NEJM199902113400601.
- [40] F. S. Taccone *et al.*, « TRansfusion strategies in Acute brain INjured patients (TRAIN): a prospective multicenter randomized interventional trial protocol », *Trials*, vol. 24, n° 1, p. 20, janv. 2023, doi: 10.1186/s13063-022-07061-7.
- [41] H. L. Corwin *et al.*, « Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial »:, *Crit. Care Med.*, vol. 27, n° 11, p. 2346-2350, nov. 1999, doi: 10.1097/00003246-199911000-00004.
- [42] H. L. Corwin *et al.*, « Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 10, p. 965-976, sept. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071533.
- [43] H. L. Corwin *et al.*, « Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial », *JAMA*, vol. 288, n° 22, p. 2827, déc. 2002, doi: 10.1001/jama.288.22.2827.
- [44] D. Georgopoulos *et al.*, « Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317] », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 9, n° 5, p. R508-515, oct. 2005, doi: 10.1186/cc3786.
- [45] R. Zarychanski, A. F. Turgeon, L. McIntyre, et D. A. Fergusson, « Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 177, n° 7, p. 725-734, sept. 2007, doi: 10.1503/cmaj.071055.
- [46] É. Notebaert, J.-M. Chauny, M. Albert, S. Fortier, N. Leblanc, et D. R. Williamson, « Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis »,

*Transfusion (Paris)*, vol. 47, n° 10, p. 1905-1918, oct. 2007, doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01415.x.

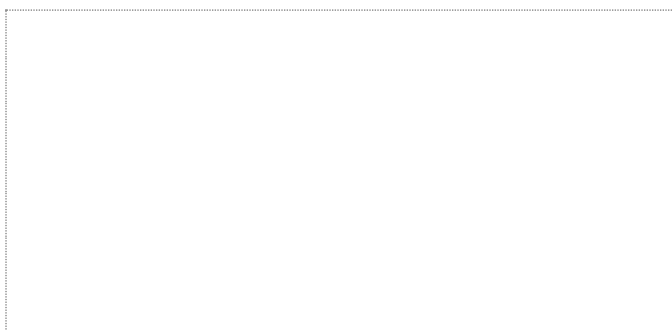
- [47] A. Shah *et al.*, « Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis », *J. Crit. Care*, vol. 49, p. 162-171, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.005.
- [48] R. Agarwal, « Nonhematological Benefits of Iron », *Am. J. Nephrol.*, vol. 27, n° 6, p. 565-571, 2007, doi: 10.1159/000107927.
- [49] W. T. Peruzzi, M. A. Parker, P. R. Lichtenthal, C. Cochran-Zull, B. Toth, et M. Blake, « A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients »:, *Crit. Care Med.*, vol. 21, n° 4, p. 501-506, avr. 1993, doi: 10.1097/00003246-199304000-00007.
- [50] E. N. Briggs, D. J. Hawkins, A. M. Hodges, et A. M. Monk, « Small volume vacuum phlebotomy tubes: a controlled before-and-after study of a patient blood management initiative in an Australian adult intensive care unit », *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.*, vol. 21, n° 4, p. 251-257, déc. 2019.
- [51] Y. Wu *et al.*, « Reducing Blood Loss by Changing to Small Volume Tubes for Laboratory Testing », *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*, vol. 5, n° 1, p. 72-83, févr. 2021, doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.007.
- [52] R. Badamosi, B. DiGiovine, H. Rana, J. Iribarren, et B. McClellan, « Impact of Blood Conservation Strategy in the Medical Intensive Care Unit (The Anemia Bundle) », *CHEST*, vol. 140, n° 4, p. 347A, oct. 2011, doi: 10.1378/chest.1116780.
- [53] C. M. Macisaac, J. J. Presneill, C. A. Boyce, K. L. Byron, et J. F. Cade, « The Influence of a Blood Conserving Device on Anaemia in Intensive Care Patients », *Anaesth. Intensive Care*, vol. 31, n° 6, p. 653-657, déc. 2003, doi: 10.1177/0310057X0303100607.
- [54] D. M. Siegal, N. Manning, N. L. Jackson Chornenki, C. M. Hillis, et N. M. Heddle, « Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review », *J. Intensive Care Med.*, vol. 35, n° 10, p. 1074-1079, oct. 2020, doi: 10.1177/0885066618810374.
- [55] B. R. Smoller, M. S. Kruskall, et G. L. Horowitz, « Reducing Adult Phlebotomy Blood Loss with the Use of Pediatric-Sized Blood Collection Tubes », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 91, n° 6, p. 701-703, juin 1989, doi: 10.1093/ajcp/91.6.701.
- [56] L. L. Low, G. R. Harrington, et D. P. Stoltzfus, « The Effect of Arterial Lines on Blood-Drawing Practices and Costs in Intensive Care Units », *Chest*, vol. 108, n° 1, p. 216-219, juill.

1995, doi: 10.1378/chest.108.1.216.

- [57] M. M. Levy *et al.*, « Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study », *Crit. Care Med.*, vol. 43, n° 1, p. 3-12, janv. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000723.
- [58] G. Aggarwal *et al.*, « Evaluation of the Collaborative Use of an Evidence-Based Care Bundle in Emergency Laparotomy », *JAMA Surg.*, vol. 154, n° 5, p. e190145, mai 2019, doi: 10.1001/jamasurg.2019.0145.
- [59] N. S. Whitehead *et al.*, « Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review », *Crit. Care*, vol. 23, n° 1, p. 278, déc. 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2511-9.
- [60] M. A. Warner *et al.*, « Practical Anemia Bundle for Sustained Blood Recovery (PABST-BR) in critical illness: a protocol for a randomised controlled trial », *BMJ Open*, vol. 12, n° 12, p. e064017, déc. 2022, doi: 10.1136/bmjopen-2022-064017.
- [61] S. Barton, « Which clinical studies provide the best evidence? », *BMJ*, vol. 321, n° 7256, p. 255-256, juill. 2000, doi: 10.1136/bmj.321.7256.255.
- [62] J. Concato, N. Shah, et R. I. Horwitz, « Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs », *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, n° 25, p. 1887-1892, juin 2000, doi: 10.1056/NEJM200006223422507.
- [63] T. R. Sampson, R. Dhar, et M. N. Diring, « Factors Associated with the Development of Anemia After Subarachnoid Hemorrhage », *Neurocrit. Care*, vol. 12, n° 1, p. 4-9, févr. 2010, doi: 10.1007/s12028-009-9273-1.
- [64] A. Castella *et al.*, « Association of anemia and transfusions with outcome after subarachnoid hemorrhage », *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 206, p. 106676, juill. 2021, doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106676.
- [65] A. H. Kramer, M. J. Gurka, B. Nathan, A. S. Dumont, N. F. Kassell, et T. P. Bleck, « Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage », *Crit. Care Med.*, vol. 36, n° 7, p. 2070-2075, juill. 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e31817c1095.
- [66] V. N. Ba, D. P. Bota, C. Mélot, et J.-L. Vincent, « Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 2, p. 406-410, févr. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000048623.00778.3F.
- [67] J.-L. Vincent, « Indications for blood transfusions: too complex to base on a single number? », *Ann. Intern. Med.*, vol. 157, n° 1, p. 71-72, juill. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00431.

- [68] J.-L. Vincent, « Transfusion triggers: getting it right! », *Crit. Care Med.*, vol. 40, n° 12, p. 3308-3309, déc. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31826bf352.
- [69] Jj. Lehot *et al.*, « Pertinence de la prescription des examens biologiques et de la radiographie thoracique en réanimation RFE commune SFAR-SRLF », *Médecine Intensive Réanimation*, vol. 28, n° 2, p. 172-189, mars 2019, doi: 10.3166/rea-2018-0004.
- [70] R. Cinotti *et al.*, « Impact of a Quality Improvement Program on the Neurological Outcome of Patients with Traumatic Spinal Cord Injury: A Before-After Mono-Centric Study », *J. Neurotrauma*, vol. 36, n° 24, p. 3338-3346, déc. 2019, doi: 10.1089/neu.2018.6298.
- [71] The BI-VILI study group *et al.*, « A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project », *Intensive Care Med.*, vol. 43, n° 7, p. 957-970, juill. 2017, doi: 10.1007/s00134-017-4764-6.
- [72] L. J. Damschroder, D. C. Aron, R. E. Keith, S. R. Kirsh, J. A. Alexander, et J. C. Lowery, « Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science », *Implement. Sci.*, vol. 4, n° 1, p. 50, déc. 2009, doi: 10.1186/1748-5908-4-50.
- [73] R. Rubin, « It Takes an Average of 17 Years for Evidence to Change Practice—the Burgeoning Field of Implementation Science Seeks to Speed Things Up », *JAMA*, vol. 329, n° 16, p. 1333, avr. 2023, doi: 10.1001/jama.2023.4387.
- [74] M. C. Balas *et al.*, « Implementing the Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring/Management, and Early Exercise/Mobility Bundle into Everyday Care: Opportunities, Challenges, and Lessons Learned for Implementing the ICU Pain, Agitation, and Delirium Guidelines », *Crit. Care Med.*, vol. 41, p. S116-S127, sept. 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a17064.
- [75] D. K. Costa *et al.*, « Identifying Barriers to Delivering the Awakening and Breathing Coordination, Delirium, and Early Exercise/Mobility Bundle to Minimize Adverse Outcomes for Mechanically Ventilated Patients », *Chest*, vol. 152, n° 2, p. 304-311, août 2017, doi: 10.1016/j.chest.2017.03.054.

**Vu, le Président du Jury,**



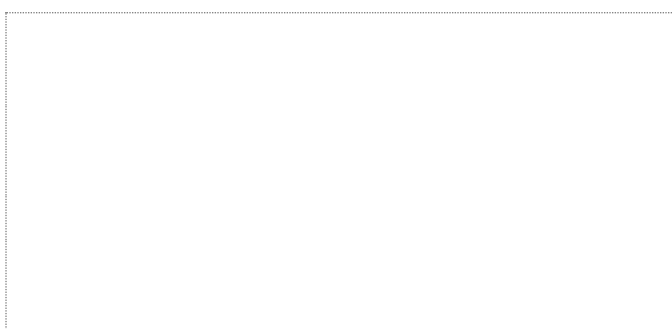
Professeur Antoine ROQUILLY

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Yannick HOURMANT

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET



**Titre de Thèse :** IMPLÉMENTATION D'UN BUNDLE DE SOINS DANS LA GESTION DE L'ANÉMIE CHEZ LES PATIENTS NEUROLÉSÉS EN RÉANIMATION À NANTES : UNE ÉTUDE « AVANT-APRÈS » RÉALISÉE DANS LA RÉANIMATION CHIRURGICALE DE L'HÔTEL-DIEU ET LA RÉANIMATION POLYVALENTE DE L'HÔPITAL GUILLAUME ET RENÉ LAËNNEC.

---

## RÉSUMÉ

L'anémie est une pathologie fréquente dont la gestion constitue un enjeu majeur pour les patients de soins critiques.

Nous avons mené une étude de type « avant-après », observationnelle, rétrospective, multicentrique dans les réanimations nantaises de l'Hôtel-Dieu et l'hôpital René et Guillaume Laënnec visant à évaluer le taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation après implantation d'un bundle de soins sur la gestion de l'anémie. Ce travail concerne 202 patients neurolésés (N=101 par phase) hospitalisés entre janvier 2019 et février 2023.

Le taux d'hémoglobine à la sortie de réanimation est significativement différent, passant de 10,3 g/dL [9.25, 11.70] à la phase « avant » à 11,1 g/dL [9.80, 12.17] à la phase « après » ( $p=0,034$ ). L'analyse des critères de jugement secondaires met en évidence une diminution significative du taux de transfusion avant J7 ( $p=0.023$ ) et de la mortalité en réanimation (24,8% vs 12,9%,  $p=0.047$ ), à J28 et J90 ( $p=0.003$ ).

Les prescriptions de bilan martial ( $p<0.001$ ) et d'EPO ( $p=0.051$ ) augmentent significativement dans la phase « après ». Les taux d'application du bundle en terme de dépistage et règles transfusionnelles passent de 35.1% à 64.3% ( $p<0.001$ ).

L'ensemble de ces données est en faveur de la faisabilité d'implantation d'un bundle de soins sur l'anémie chez le neurolésé à Nantes et l'intérêt de sa mise en œuvre.

---

## MOTS-CLES

*Anémie, bundle, épargne sanguine, patient blood management, spoliation sanguine, transfusion sanguine, EPO, fer, soins critiques, hémorragie sous arachnoïdienne, polytraumatisme, traumatisme crânien et médullaire, hématome intra-parenchymateux.*