

Université de Liège

Faculté de Médecine

Service d'Anesthésie – Réanimation

# **CONTRIBUTION À L'OPTIMISATION DE L'ÉPARGNE SANGUINE EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE**

Nicolas Piette

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat en Sciences Médicales

Années académiques 2020 – 2024



## **Remerciements :**

Bien que la rédaction de cette thèse soit un accomplissement personnel, elle est davantage l'aboutissement de la collaboration de nombreuses personnes sans qui cette recherche eut été impossible.

A mon promoteur de thèse, le Docteur Jean-Pierre Lecoq, pour son humour, sa disponibilité, son soutien et ses conseils avisés qui m'ont été si précieux tout au long de ce parcours, depuis l'élaboration des études jusqu'à la rédaction de cette thèse.

Au Docteur Grégory Hans dont le support, le pragmatisme et l'investissement dans notre service sont un modèle inspirant au quotidien.

Au Professeur Vincent Bonhomme pour son expertise, sa rigueur scientifique mais surtout sa bienveillance.

Au Docteur Michele Carella, collègue et ami, sans qui je ne me serais certainement pas inscrit à l'école doctorale et dont la passion dévorante pour la recherche m'a contaminé.

A Florian Beck, anesthésiste-informaticien-statisticien, véritable couteau suisse de l'équipe et cheville ouvrière de mes recherches dont la disponibilité dépasse l'entendement.

Au Docteur Bernadette Remy, véritable mentor pour le stagiaire, assistant et enfin collègue que j'étais, dont l'empreinte restera à jamais indélébile dans ma pratique clinique au quotidien.

A nos assistant(e)s et nos infirmier(e)s du service de chirurgie orthopédique ayant contribué ou soutenu les différentes études de ce travail.

Enfin, ni les études de médecine, ni l'assistantat en anesthésie - réanimation et encore moins l'école doctorale n'auraient été possibles sans le soutien inconditionnel de mes parents et l'humour féroce de mes frères à propos de leur étudiant préféré.

A Manon, ma future épouse, pour son amour maladif de l'orthographe, ses encouragements et sa patience ainsi qu'à mes enfants Simon et Charlie, duo humoristique désopilant au quotidien.

A vous tous qui m'avez soutenu : merci.

# **Table des matières**

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>5</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>7</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>17</b>
<b>PATIENT BLOOD MANAGEMENT</b>	<b>17</b>
<b>LES PILIERS DE L'ÉPARGNE SANGUINE</b>	<b>21</b>
<b>SITUATION EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE</b>	<b>27</b>
<b>FINALITÉ ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b>	<b>28</b>
<b>CHAPITRE 1 – CELL-SAVER</b>	<b>35</b>
<b>AVANT-PROPOS</b>	<b>36</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>37</b>
<b>MÉTHODES</b>	<b>38</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>41</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>44</b>
<b>CHAPITRE 2 – ACIDE TRANEXAMIQUE</b>	<b>51</b>
<b>AVANT-PROPOS</b>	<b>52</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>54</b>

<b>MATÉRIAUX ET MÉTHODES</b>	<b>57</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>64</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>71</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSIONS</b>	<b>77</b>
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>81</b>
<b>PRÉLUDE AU CHAPITRE 3 – FER INTRAVEINEUX</b>	<b>81</b>
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE 1 : APPENDICE STATISTIQUE CHAPITRE 2</b>	<b>111</b>
<b>ANNEXE 2 : PUBLICATION CELL-SAVER</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXE 3 : PUBLICATION ACIDE TRANEXAMIQUE</b>	<b>118</b>
<b>ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE QOR-15</b>	<b>127</b>
<b>ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE EQ-5D-5L</b>	<b>128</b>
<b>ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE FSS</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXE 7 : ABSTRACT CARBOXYMALTOSE FERRIQUE</b>	<b>130</b>

# Glossaire

ASA : *American Society of Anesthesiologists*

ASRAPM : *American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine*

ATP : activateur tissulaire du plasminogène

ATX : acide tranexamique

CGR : concentré de globules rouges allogéniques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CONSORT : *CONsolidated Standards Of Reporting Trials*

CRP : protéine C-réactive

ERAS : *Enhanced Recovery After Surgery*

FSS : *Fatigue Severity Scale*

GABA-A : récepteur neuronal à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique de type A

GRACE : Groupe de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie

GFR : estimation du débit de filtration glomérulaire

GLMM : *Generalized Linear Mixed Model*

Hb : Hémoglobinémie

IC : Intervalle de Confiance

IFPBM : *International Foundation for Patient Blood Management*

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : *International Normalized Ratio*

iPACK : infiltration entre l'artère poplitée et la capsule du genou

IQR : intervalle interquartile

NATA : *Network for the Advancement of PBM, Haemostasis and Thrombosis*

OR : *Odds Ratio*

PBM : *Patient Blood Management*

PDF : produits de dégradation de la fibrine

PENG : *PEricapsular Nerve Group block*

PREMs : *Patient-Reported Experience Measures*

PROMs : *Patient-Reported Outcome Measures*

PROSPECT : *PROcedure-SPECific postoperative pain management*

QoR-15 : score *Quality of Recovery* en 15 points

SABM : *Society for the Advancement of Patient Blood Management*

SD : écart-type

STROBE : *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*

TRALI : œdème pulmonaire lésionnel aigu posttransfusionnel

TSAT : saturation de la transferrine

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

WAPBM : *Western Australia Patient Blood Management Group*

## Résumé

La prévalence de l'anémie préopératoire en chirurgie orthopédique est d'environ 14% et peut atteindre 90% à la suite d'une arthroplastie du genou ou de la hanche. Or, l'anémie postopératoire est un facteur de risque indépendant de la mortalité à 30 jours et de la morbidité. Elle augmente la durée de séjour, favorise l'insuffisance rénale aiguë, les infections et les accidents vasculaires cérébraux.

Le concept d'épargne sanguine ou *Patient Blood Management* (PBM) repose sur trois piliers : l'optimisation de la masse sanguine du patient, la minimisation des pertes sanguines et l'optimisation de la tolérance du patient à l'anémie. Ces trois piliers peuvent être appliqués à chaque étape d'une prise en charge chirurgicale, c'est-à-dire en pré-, per- et postopératoire. L'application d'interventions inhérentes au PBM a produit des résultats probants dont une réduction du recours à la transfusion sanguine allogénique. Alors que la chirurgie orthopédique pesait pour 10% des transfusions sanguines en 2009 et qu'une augmentation substantielle des indications d'arthroplastie sont attendues dans les années à venir, l'Organisation mondiale de la Santé s'est saisie de la problématique depuis 2010 afin de favoriser l'implémentation de programmes d'épargne sanguine. Cependant, malgré des résultats positifs indéniables, l'observance des équipes médicales reste insuffisante et un point d'attention pour la communauté scientifique traitant du PBM. Dès lors, il convient de formuler des pistes d'amélioration quant à cette observance du PBM.

Notre premier objectif de recherche était d'évaluer rétrospectivement si l'utilisation systématique du *cell-saver* lors d'une chirurgie de reprise aseptique d'arthroplastie de la hanche était efficiente. Notre second objectif était de démontrer la

non-infériorité de l'acide tranexamique par voie orale par rapport à la voie intraveineuse afin de proposer une alternative dont la facilité et la sécurité d'utilisation augmenterait sa pénétrance en orthopédie.

Dans notre première étude observationnelle rétrospective, 133 patients ayant bénéficié d'une révision aseptique d'arthroplastie totale de la hanche entre janvier 2011 et décembre 2020 dans notre service d'orthopédie ont été inclus. L'objectif principal était l'utilisation efficace du *cell-saver*, définie comme la capacité de retransfuser au moins 125 mL de sang traité. Les mesures secondaires comprenaient le volume de sang retransfusé, le volume de sang aspiré, la transfusion de sang allogénique et le taux d'hémoglobémie postopératoire. Des régressions logistiques uni- et multivariées ont été utilisées afin d'identifier les caractéristiques des patients et les procédures associées à une utilisation efficace du *cell-saver*. Le *cell-saver* s'est avéré efficace pour 93 patients soit 69,9% et seul le type de révision chirurgicale (acétabulum isolé, fémur isolé ou révision combinée des deux composants) a été mis en évidence comme facteur prédictif d'une utilisation efficace du *cell-saver*.

Dans notre seconde étude prospective randomisée en double aveugle, 228 patients bénéficiant d'une arthroplastie totale de la hanche par voie postérieure ont été inclus afin d'évaluer la non-infériorité de l'acide tranexamique par voie orale par rapport à la voie intraveineuse pour réduire les pertes sanguines. L'administration de 2 g d'acide tranexamique par voie orale 2 heures avant l'opération et 4 heures après l'incision (groupe oral) était comparée à l'administration intraveineuse de 1 g d'acide tranexamique 30 minutes avant l'opération et 4 heures après l'incision (groupe i.v.). L'objectif principal était la mesure des pertes sanguines per- et postopératoires, durant 48 heures, dans le drain chirurgical au contact de la capsule articulaire. La

décroissance de l'hémoglobinémie postopératoire faisait, entre autres, partie des objectifs secondaires. Le groupe oral s'est avéré non inférieur au groupe intraveineux en ce qui concerne les pertes sanguines mesurées. De même, aucune interaction significative entre le groupe et le temps n'a été observée en ce qui concerne l'évolution des pertes sanguines et l'hémoglobinémie au fil du temps.

Nous avons pu conclure, d'une part, que les patient nécessitant une révision combinée de l'acétabulum et du composant fémoral avaient le plus de chances de bénéficier d'une retransfusion de sang traité par *cell-saver* et qu'en regard des résultats, une utilisation systématique lors des révisions d'arthroplastie de la hanche, comme simple collecteur, initialement, serait efficiente. D'autre part, nous avons démontré que l'utilisation d'acide tranexamique oral lors d'une arthroplastie totale de la hanche par voie postérieure n'était pas inférieure à son administration intraveineuse, offrant une alternative attrayante pour d'autres chirurgies orthopédiques majeures.



## **Abstract**

The prevalence of preoperative anaemia in orthopaedic surgery is approximately 14% and can rise to 90% following knee or hip arthroplasty. Post-operative anaemia is an independent risk factor for 30-day postoperative mortality and morbidity. It increases the length of stay, promotes acute renal failure, infections, and strokes.

The concept of Patient Blood Management (PBM) is based on three pillars: optimising the patient's blood mass, minimising blood loss, and optimising the patient's tolerance to anaemia. These three pillars can be applied at each stage of the surgical management, pre-, per- and post-operatively. The application of interventions inherent to PBM has provided significant results at the benefit of patients, including a reduction in the use of allogenic blood transfusion. With orthopaedic surgery accounting for 10% of blood transfusions in 2009, and a substantial increase in the number of indications for joint replacement surgery expected in the coming years, the World Health Organisation has been focusing on this issue since 2010 to promote the implementation of PBM programs. However, despite clear positive results, compliance by medical teams remains insufficient and a point of attention for the scientific community working on PBM. It is therefore important to formulate suggestions for improving compliance with PBM.

Our first study was designed to evaluate retrospectively whether the systematic use of a cell-saver during an aseptic revision surgery for hip arthroplasty was efficient. Our second study was designed to assess the non-inferiority of oral tranexamic acid

when compared to intravenous tranexamic acid, to propose an alternative whose ease and safety of use would increase its prevalence in orthopaedic surgery.

Patients who underwent an aseptic revision of total hip arthroplasty between January 2011 and December 2020 at our hospital were enrolled in our first retrospective observational study. The primary outcome was the successful use of cell-saver defined as the ability to re-transfuse at least 125 mL of cell-salvage blood. Secondary outcome measures included re-transfused re-suspended blood volume, the total volume of aspirated blood, the need for allogenic blood transfusion, and post-operative haemoglobin level. Uni- and multi-variable logistic regressions were used to identify patients and procedure characteristics associated with a successful cell-saver use. The use of the cell-saver was successful in 93 (69.9%) out of 133 patients. The extent of the revision, categorised as isolated acetabulum, isolated femur, or combined revision, was the only predictor of successful cell-saver use.

In our second prospective randomised double-blind study, 228 patients undergoing posterolateral approached total hip arthroplasty were included to assess the non-inferiority of oral as compared to intravenous tranexamic acid at reducing blood loss. The administration of 2g of oral tranexamic acid 2h before total hip arthroplasty and 4h after incision (group oral) was compared to the intravenous administration of 1 g of tranexamic acid 30 min before surgery and 4h after incision (group i.v.). The primary outcome was the measure of the intraoperative and postoperative blood loss in the surgical drain in contact with the joint capsule up to 48 hours after surgery. Secondary outcomes included a decrease in haemoglobin concentration. Group oral was noninferior to group i.v. regarding blood loss. No significant interaction between

group and time was observed regarding the evolution of total blood loss and haemoglobin over time.

We were able to conclude that patients requiring a combined revision of the acetabulum and femoral component have the greatest chance of a successful re-infusion of cell-saver blood, and based on these results, that the systematic use the cell-saver during revisions of hip arthroplasty, initially as a simple collector, would be efficient. Furthermore, we demonstrated that oral tranexamic acid during posterolateral total hip arthroplasty is not inferior to its intravenous administration, and thus an appealing alternative to the i.v. route for major orthopaedic surgery.



# **Introduction**

## **Patient Blood Management**

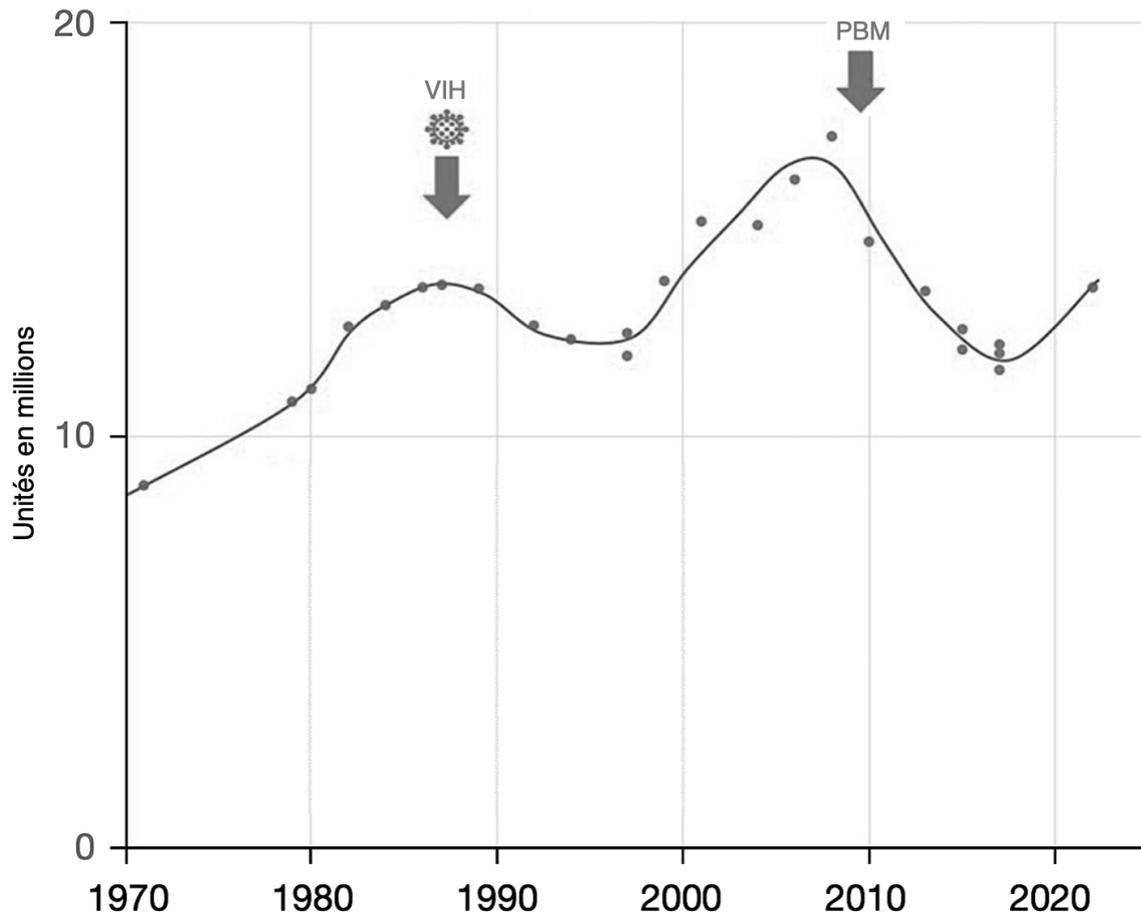
Le *Patient Blood Management* (PBM) ou « épargne sanguine » a été clairement défini par un collège d'experts en 2022 comme étant une approche systématique de préservation du sang du patient, fondée sur des preuves scientifiques, centrée sur la récupération fonctionnelle du patient et limitant au maximum le recours à la transfusion de produits sanguins allogéniques. Il vise à améliorer les résultats cliniques et la qualité des soins par la préservation du sang du patient tout en favorisant la sécurité de celui-ci et sa réhabilitation.<sup>1</sup>

Une définition consensuelle entre les différentes sociétés savantes traitant du sujet [*International Foundation for Patient Blood Management (IFPBM), Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA), Society for the Advancement of Patient Blood Management (SABM), Western Australia Patient Blood Management Group (WAPBM), et Ontario Nurse Transfusion Coordinators (ONTraC)*] était devenue nécessaire ces dernières années. En effet, la disparité des interprétations avait rendu le concept d'épargne sanguine peu lisible, bien que communément accepté dans ses principes généraux. En pratique, cette définition permet une compréhension commune du sujet, une émulation ordonnée de la recherche et de l'éducation, ainsi qu'une application clinique holistique du concept pour les praticiens. Enfin, cette définition conduira à une évaluation comparative objective des pratiques et à l'amélioration des performances de chaque praticien et/ou institution hospitalière en termes d'épargne sanguine.

Historiquement, ce concept de PBM est ancien et précède *ipso facto* l'avènement de la transfusion sanguine allogénique en tant que procédure largement disponible et courante. En effet, antérieurement, les médecins confrontés à des patients présentant un risque de saignement périopératoire et d'anémie utilisaient diverses stratégies efficaces pour préserver leur capital sanguin. L'anémie devait être prévenue et limitée, puisque la transfusion n'était pas une option.

Alors que les premières transfusions humaines allogéniques remontent à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle et que leur paternité reste débattue, les recherches et essais ayant été menés en parallèle par plusieurs équipes françaises et anglaises,<sup>2-4</sup> 1818 est considérée comme étant l'année de la première transfusion allogénique publiée dans la littérature et attribuée à l'obstétricien James Blundell.<sup>5</sup> Cependant, il faudra attendre le début du XX<sup>ème</sup> siècle et la découverte des groupes antigéniques ABO (1901) et Rhésus (1940) pour voir se développer les transfusions à grande échelle. Mais la persistance des problèmes techniques tels que la coagulation précoce dans les poches de prélèvement et les difficultés de conservation ont maintenu difficile toute transfusion différée jusqu'à la Seconde Guerre mondiale.<sup>6,7</sup> C'est alors au chirurgien Charles Richard Drew en 1940 que nous devons le premier concept de banque de sang, créée aux Etats-Unis sous le slogan « *The blood plasma for Great Britain* » afin de fournir du sang aux médecins pour l'armée britannique.<sup>6,8</sup> Avec l'émergence de la médecine transfusionnelle, les médecins ont dès lors trouvé un traitement simple et efficace pour traiter les pertes sanguines, qui semblait rendre obsolètes les stratégies antérieures de prévention et de traitement de l'anémie et des hémorragies. Les transfusions sanguines allogéniques ont alors été décrites comme salvatrices et sont devenues l'une des procédures invasives les plus courantes de la médecine moderne.

Il aura fallu attendre les années soixante pour voir un changement de paradigme amorcé par le chirurgien Denton Cooley. Ce nouveau paradigme était *in fine* une renaissance du concept originel : le sang du patient devait être considéré comme une ressource naturelle précieuse et unique, conservée et gérée de manière appropriée. Il développa dès lors la chirurgie cardiaque « sans sang » (ou *bloodless surgery*) pour répondre à la demande des patients témoins de Jéhovah refusant toute transfusion allogénique.<sup>9-11</sup> Son approche était construite en 3 étapes posant les bases de l'épargne sanguine moderne : optimisation de la masse de globules rouges du patient en préopératoire, utilisation de techniques chirurgicales, anesthésiques et pharmacologiques pour minimiser les pertes de sang per- et postopératoires, et amélioration de la tolérance à l'anémie postopératoire.<sup>12</sup> Enfin, l'émergence du virus d'immunodéficience humaine (VIH) en 1981 et d'autres viroses (e.g., hépatites B et C), remettra en cause bon nombre d'indications de transfusion allogénique vectrice de contaminations<sup>6,13</sup> et mettra en évidence la nécessité de sécuriser davantage les processus de transfusion ainsi que le besoin d'une alternative qui réduit ou élimine le recours à l'utilisation de produits sanguins (Figure 1). Finalement, c'est à l'hématologue James Isbister en 2005 que nous devons l'introduction de l'expression « *Patient Blood Management* », soulignant que l'accent devrait être mis sur la réhabilitation du patient plutôt que sur la transfusion de produits sanguins.<sup>14,15</sup>



**Figure 1** : Nombres de poches de don de sang allogénique prélevées entre 1970 et 2020 aux Etats-Unis. VIH : virus d’immunodéficience humaine ; PBM : *Patient Blood Management*. Adaptation de <sup>6</sup>, avec autorisation.

Durant près d’un siècle, l’attention a donc été portée sur la transfusion en tant que traitement de l’anémie, or une médecine basée sur des preuves devrait s’attacher à repenser la place de la transfusion autrement qu’en tant que solution thérapeutique, la prise en charge de l’anémie ne pouvant être abordée sans prendre en compte les mécanismes sous-jacents et sans traiter l’étiologie. En effet, aujourd’hui, la recherche suggère qu’un nombre significatif de transfusions de globules rouges peut être évité en mettant en œuvre des stratégies d’épargne sanguine.<sup>16-18</sup> La survenue de l’anémie post-opératoire pouvant même être, dans certains cas, assimilée à un échec de prise

en charge.<sup>19</sup> La transfusion sanguine allogénique conserve donc une place dans le domaine du PBM, mais celle-ci tend à être redéfinie sur base de l'évolution des connaissances. La récente définition de l'épargne sanguine contribue à cette évolution:

*« Patient Blood Management is a patient-centered, systematic, evidence-based approach to improve patient outcomes by managing and preserving a patient's own blood, while promoting patient safety and empowerment »<sup>1</sup>*

En d'autres termes, la finalité du concept ne doit pas être uniquement la réduction du taux de transfusion allogénique, bien que celle-ci puisse-être considérée comme un bénéfice secondaire ou un corolaire de son application. Cette réduction du taux de transfusion peut être une évaluation indirecte de l'efficacité d'un programme d'épargne sanguine.<sup>20</sup>

## **Les piliers de l'épargne sanguine**

L'application clinique du PBM repose sur trois piliers : l'optimisation de la masse sanguine du patient, la minimisation des pertes sanguines et l'optimisation de la tolérance du patient à l'anémie,<sup>14,21-23</sup> ces trois piliers étant mis en œuvre à chaque étape d'une prise en charge chirurgicale, c'est-à-dire en pré-, per- et postopératoire.

### ***Optimisation de la masse sanguine***

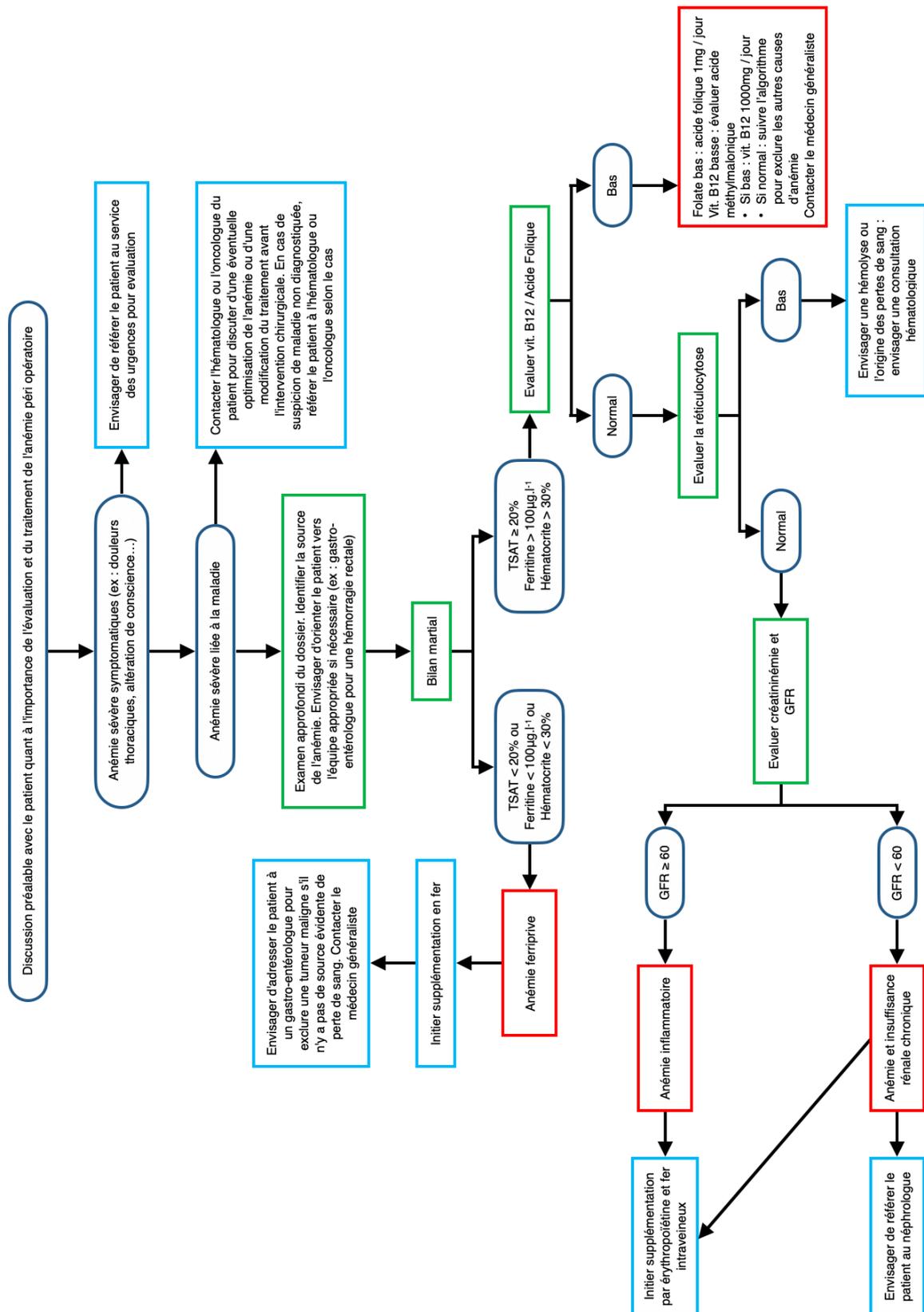
Le premier pilier intègre principalement le diagnostic, la recherche étiologique et le traitement de l'anémie préopératoire.<sup>21</sup> Par sa nature d'anticipation, il n'est

applicable que pour les chirurgies éleatives. L'anémie est définie depuis 2018, indépendamment du sexe du patient, par une hémoglobémie inférieure à 13 g.dL<sup>-1</sup>.<sup>24,25</sup> Selon l'Organisation mondiale de la Santé, en 2010, 2 milliards de personnes présentaient une anémie, soit 25 à 30% de la population mondiale. La prévalence atteignait 47% pour les enfants en âge préscolaire et 42% chez les parturientes, avec une distribution géographique inégale entre les pays industrialisés et non-industrialisés.<sup>26-28</sup> L'anémie préopératoire, particulièrement, touche 30 à 60% des patients qui bénéficient d'une intervention chirurgicale majeure éleative.<sup>21,29</sup> Cette forte prévalence s'explique par une augmentation progressive de l'anémie en fonction de l'âge, ainsi que par une inflammation ou des maladies inflammatoires chroniques qui perturbent le métabolisme du fer dans la population chirurgicale.<sup>27,29</sup> En plus d'être le principal facteur prédictif de transfusion périopératoire, l'anémie est un facteur de risque indépendant de la mortalité à 30 jours et de la morbidité. Elle augmente la durée de séjour, favorise l'insuffisance rénale aigüe, les infections et les accidents vasculaires cérébraux.<sup>30-38</sup> A ce titre, la découverte d'une anémie préopératoire pourrait être considérée comme étant une contrindication à la chirurgie éleative.<sup>39</sup>

En pratique, le diagnostic et la recherche étiologique de l'anémie reposent, d'une part, sur un bilan sanguin, et d'autre part, sur l'application d'un algorithme décisionnel (Figure 2) permettant de différencier l'anémie ferriprive, représentant plus de 60% des cas (e.g., liée à des pertes occultes, à de la malabsorption),<sup>28</sup> de l'anémie inflammatoire, ou de l'anémie nutritionnelle (ex : véganisme).<sup>21,39</sup> La réalisation de ce bilan doit idéalement survenir 4 semaines avant une chirurgie majeure potentiellement hémorragique, afin d'objectiver l'anémie, la potentielle carence martiale et permettre l'administration de fer intraveineux et/ou d'érythropoïétine si nécessaire.<sup>21,39</sup> La forme

orale du fer est une supplémentation intéressante pour corriger l'anémie mais uniquement durant la période préopératoire au bénéfice des patients présentant une carence martiale.<sup>40</sup> En effet, l'intérêt de l'administration de fer en amont de la chirurgie davantage qu'en aval, repose sur un déséquilibre de l'homéostasie du fer inhérent à la réaction inflammatoire postopératoire. Cette réaction pro-inflammatoire périopératoire est médiée par des cytokines [Interleukine-6 (IL-6) et Facteur de Nécrose Tumoral alpha (TNF- $\alpha$ )], et majore l'expression de l'hépcidine, induisant une séquestration du fer dans les entérocytes et les macrophages et conduisant à une anémie fonctionnelle.<sup>40</sup> Ce même raisonnement doit être appliqué en préopératoire aux patients présentant une pathologie inflammatoire chronique.<sup>41</sup> De plus, le rendement, en termes d'augmentation de l'hémoglobine du fer oral, reste inférieur à la version intraveineuse du fer du fait d'être fréquemment grevé d'effets indésirables tels que l'intolérance digestive rapportée par approximativement 50% des patients.<sup>41,42</sup> Enfin, l'administration de fer intraveineux semble montrer une certaine efficacité à régénérer les stocks de fer et à stimuler l'hématopoïèse quel que soit le statut inflammatoire du patient, avec une augmentation de l'hémoglobine du patient dès 5 jours après l'administration.<sup>41,43</sup>

Par ailleurs, l'administration sous-cutanée d'érythropoïétine permet aussi de stimuler l'hématopoïèse et ainsi réduire l'exposition à la transfusion allogénique en chirurgie orthopédique. Selon la méta-analyse de Voorn et *al.*, la réduction du taux de transfusion est de 55% dans le cadre d'arthroplastie de la hanche et de 62% lors d'arthroplastie du genou sous réserve d'une certaine hétérogénéité entre les études analysées.<sup>44</sup>



**Figure 2 :** Prévention, détection, évaluation et prise en charge de l'anémie en période périopératoire. Algorithme pour la détermination de l'étiologie et le guidage de la prise en charge. TSAT : saturation de la transferrine ; GFR : estimation du débit de filtration glomérulaire. Adaptation de <sup>21</sup>, avec autorisation.

## ***Minimisation des pertes sanguines***

Le second pilier repose sur un contrôle des troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis et sur une réduction des pertes sanguines périopératoires. En effet, il existe une corrélation indépendante entre le saignement peropératoire, l'exposition à la transfusion, et la mortalité périopératoire.<sup>45</sup> Conformément aux recommandations de l'*European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*,<sup>46</sup> lors de la consultation préanesthésique, il est recommandé, à l'aide d'un questionnaire *ad hoc*, d'évaluer le risque hémorragique du patient afin d'anticiper l'adéquation entre les pertes sanguines escomptées pour le type de chirurgie envisagée et les pertes sanguines tolérables pour le patient. Cette évaluation portera aussi sur la gestion des médicaments anticoagulantes et antiagrégantes, ainsi que sur la mise au point des coagulopathies ou troubles de l'hémostase congénitaux par une anamnèse dédiée. En effet, la prévalence de la fibrillation auriculaire, qui représente la première indication d'anticoagulation, se situe entre 2 et 4% de la population et devrait doubler d'ici à 2060. De plus, l'âge représentant le facteur de risque prépondérant de fibrillation auriculaire, la population bénéficiant d'arthroplastie s'en trouve particulièrement concernée.<sup>47-49</sup>

Cette partie de la mise au point préopératoire ne sera pas développée plus en détail dans le présent travail, des recommandations claires étant publiées régulièrement quant à la prise en charge de ces thérapeutiques anticoagulantes ou antiagrégantes,<sup>50-52</sup> mais nécessitait d'être mentionnée, eu égard à son importance dans le concept d'épargne sanguine.

Les phases per- et postopératoires du second pilier visent principalement en une hémostase chirurgicale méticuleuse, l'usage de dispositifs permettant de récupérer, filtrer et laver les pertes de sang peropératoires et d'en retransfuser les

hématies (*cell-saver*),<sup>53</sup> le maintien strict de la normothermie afin d'éviter les coagulopathies induites par l'hypothermie,<sup>54,55</sup> ainsi que l'usage de médicaments permettant la réduction de la fibrinolyse endogène, telles que l'acide tranexamique.<sup>56</sup> Des informations plus détaillées quant à l'utilisation du *cell-saver* et de l'administration de l'acide tranexamique, objets des travaux de cette thèse, sont développées en préambule de chaque chapitre s'y rapportant.

### ***Tolérance à l'anémie***

Le troisième pilier se rapporte directement à l'équilibre métabolique entre les besoins en oxygène et les apports. Les complications induites par l'anémie sont *in fine* des lésions tissulaires dues à un déséquilibre entre les apports et la consommation en oxygène, responsable d'une hypoxie cellulaire amenant à un métabolisme anaérobie.<sup>37</sup> Bien que l'administration d'oxygène, l'amélioration du débit cardiaque, de la perfusion périphérique et des échanges gazeux au niveau pulmonaire ainsi que la réduction de la consommation en oxygène permettent d'optimiser la tolérance à l'hypoxémie, la transfusion de globules rouges demeure le traitement classique de l'anémie aiguë en première intention.<sup>57</sup> En témoignent les 118,54 millions de poches de sang collectées annuellement à travers le monde, en constante augmentation selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (2021).<sup>6</sup>

Paradoxalement, si la transfusion a démontré des effets bénéfiques indéniables par le passé et continue de jouer un rôle-clé dans certaines prises en charge, c'est au prix d'une majoration de la morbidité et de la mortalité sous forme de réaction fébrile (1,7%), surcharge vasculaire (1%), réaction allergique (0,4%), œdème pulmonaire lésionnel aigu posttransfusionnel (TRALI) (0,01%), réaction anaphylactique, et

infections virales (hépatite B, hépatite C ou VIH).<sup>13,57-59</sup> Les voies exactes par lesquelles les transfusions allogéniques entraînent des effets indésirables ne sont pas entièrement élucidées. Plusieurs phénomènes ont été suggérés dont l'activation des cascades de réactions immunologiques et inflammatoires.<sup>57,60</sup> Un autre facteur suspecté d'être impliqué dans des résultats défavorables pourrait être la transfusion de concentrés globulaires plus anciens, en lien avec la diminution de l'adénosine triphosphate, du pH et du 2,3-diphosphoglycérate, la modification des protéines et des lipides, la libération de potassium, d'hémoglobine et d'autres composants intracellulaires, ainsi que l'altération de la membrane et du cytosquelette durant la conservation.<sup>60</sup> Cependant, il ne fait aucun doute que c'est l'interaction entre l'anémie, elle-même corrélée à une augmentation de la morbi-mortalité, la transfusion allogénique et les comorbidités du patient, qui induisent ces résultats défavorables.<sup>57</sup>

Pour ces raisons, les cliniciens devraient systématiquement faire la balance bénéfices-risques lorsqu'ils envisagent une transfusion sanguine allogénique : toute transfusion qui n'est pas formellement indiquée est formellement contre-indiquée. L'indication d'une transfusion tiendra bien entendu compte de l'état clinique du patient et de la présence de comorbidités.

### **Situation en chirurgie orthopédique**

L'arthroplastie de la hanche a été élue « intervention du siècle » en 2007.<sup>61</sup> Les raisons de cette notoriété sont multiples. D'une part, la croissance démographique et le vieillissement de la population entraînent une augmentation de la demande pour ce type de chirurgie en vue d'une amélioration fonctionnelle ainsi que dans un but analgésique. D'autre part, l'évolution des matériaux et des techniques chirurgicales a

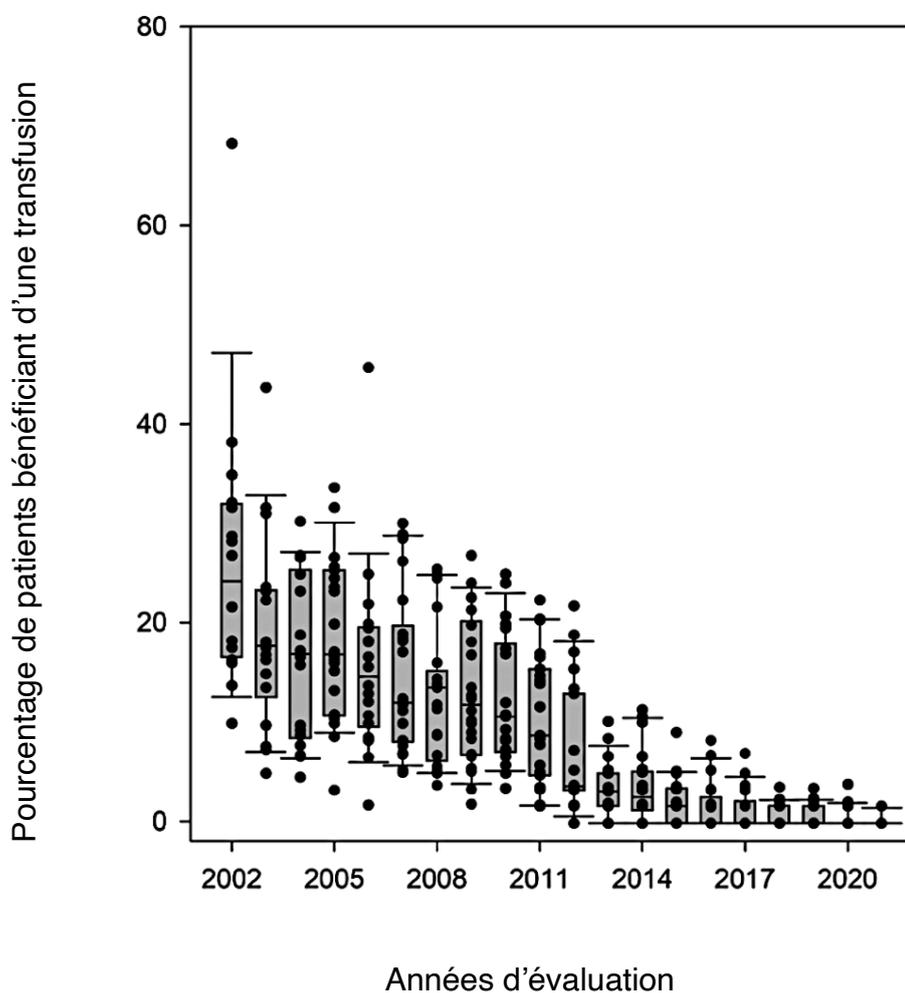
permis une amélioration des résultats fonctionnels.<sup>62</sup> Plus généralement, de plus en plus de patients ont recours à des chirurgies orthopédiques majeures telles que l'arthroplastie de la hanche ou du genou, une ostéosynthèse de fracture du fémur, etc.<sup>62</sup> En 2018, approximativement 150 000 arthroplasties totales de la hanche ont été pratiquées en France et, selon différentes projections, entre 2018 et 2050, les indications de chirurgie de la hanche pourraient croître de 42,0 à 98,3%.<sup>62,63</sup> Parallèlement, la chirurgie orthopédique pesait déjà pour approximativement 10% des transfusions en 2009, l'arthroplastie de la hanche représentant à elle seule 4,6%.<sup>64,65</sup> Pourtant, selon l'étude européenne observationnelle PREPARE, entre 2010 et 2011, l'anémie préopératoire en orthopédie ne représentait que 14,1% des patients. Cette disparité entre le faible taux d'anémie préopératoire et le recours à la transfusion allogénique peut être partiellement expliquée par les pertes sanguines importantes subies en chirurgie orthopédique, menant à une anémie postopératoire chez approximativement 85,8% des patients.<sup>34</sup>

## **Finalité et objectifs de la recherche**

A la lumière des éléments développés dans cette introduction et des projections quant aux besoins futurs en produits sanguins allogéniques, le développement d'alternatives à la transfusion, telles que celles proposées par le concept de PBM, semble autant une nécessité face à des tensions subodorées au niveau de l'approvisionnement en sang qu'une volonté d'améliorer la qualité des soins aux patients.

Il apparaît que l'application clinique des différents éléments du PBM pour la prise en charge des patients offre des résultats probants en termes de réduction du

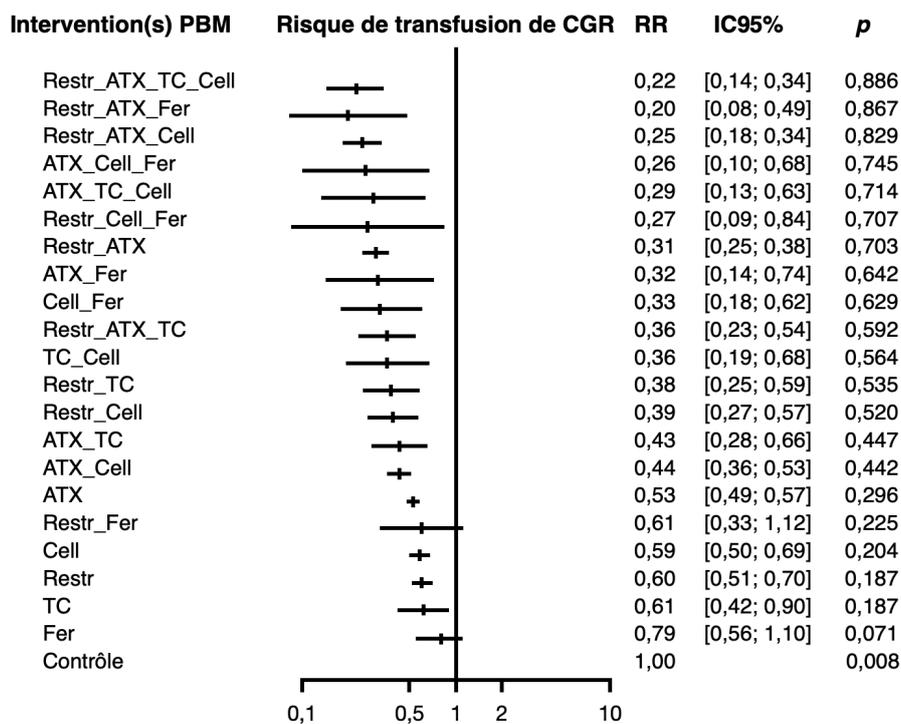
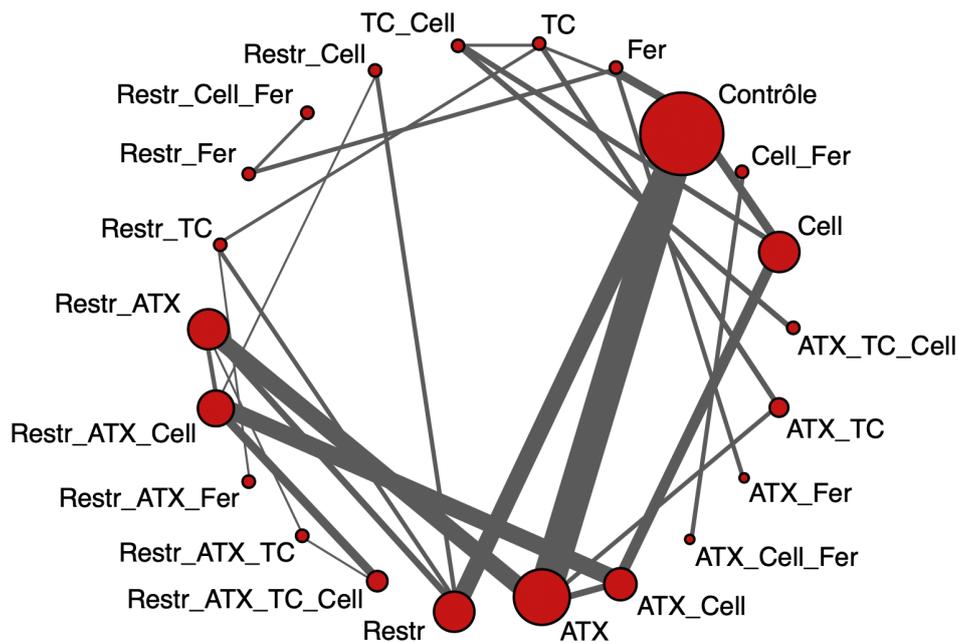
nombre de transfusions sanguines allogéniques, de réhabilitation, de durée d'hospitalisation, de taux d'infection postopératoire et de couts.<sup>17,65,66</sup> L'étude rétrospective ONTraC évaluant les programmes d'épargne sanguine au Canada (Ontario) entre 2001 et 2021 a mis en évidence une réduction du taux de transfusion pour l'arthroplastie totale de la hanche de 25% à 1,2%, et pour l'arthroplastie totale du genou de 24,5% à 0,38% (Figure 3).<sup>17</sup>



**Figure 3 :** Données provenant de l'étude ONTraC, représentant l'évolution des taux de transfusion de globules rouges lors d'arthroplasties du genou entre 2002 et 2021. Adaptation de <sup>17</sup>, avec autorisation.

Néanmoins, il ressort aussi que l'observance de certaines équipes quant à l'application des préceptes du PBM reste insuffisante.<sup>67,68</sup> A titre d'exemple, l'administration d'acide tranexamique dans le cadre des chirurgies orthopédiques majeures (arthroplastie de la hanche ou du genou, ostéosynthèse d'une fracture du fémur, chirurgie du bassin, etc.) est une recommandation forte qui fait *consensus* dans la littérature depuis de nombreuses années.<sup>56,69-71</sup> Une étude rétrospective sur 14.300 patients entre 2014 et 2016 au Canada appuie ce constat, démontrant une sous-utilisation de l'acide tranexamique avec un taux moyen d'administration de 39 à 43% lors de ces interventions.<sup>67,71,72</sup> Bien que ce pourcentage d'utilisation de l'acide tranexamique soit supérieur aux autres chirurgies majeures non-cardiaques, cela reste insuffisant et mérite une attention particulière dans l'implémentation future des programmes d'épargne sanguine. Ce constat est identique quant au respect d'une attitude restrictive et raisonnée, et non plus libérale, en termes de transfusion sanguine allogénique.<sup>68</sup> Malgré les progrès de la recherche,<sup>73-77</sup> fournissant des preuves scientifiques solides et des recommandations claires quant à la justesse d'une attitude restrictive vis-à-vis de la transfusion, dans la majorité des contextes cliniques, l'observance reste partielle selon les équipes.<sup>13,25,45,67,78</sup>

Le résultat de l'implémentation du PBM semble aussi conditionné par la combinaison des différents items composant le programme. En effet, il existe une corrélation entre le nombre d'éléments du PBM appliqués et l'efficacité clinique de ce programme. Une méta-analyse récente (2021) met en évidence une synergie positive entre l'administration de fer, l'usage d'acide tranexamique, l'utilisation du *cell-saver* et l'application d'une stratégie transfusionnelle restrictive conduisant à une réduction des taux de transfusion postopératoire (Figure 4), mais sans effet sur la mortalité.<sup>79</sup>



Hétérogénéité globale :  $Tau^2 = 0,093$  ;  $I^2 = 71\%$ ,  $P < 0,001$

**Figure 4** : Méta-analyse comparant le taux de transfusion entre l'application des éléments du PBM seuls ou en combinaisons. La largeur des lignes est proportionnelle au nombre d'essais comparant chaque combinaison de traitements. Les résultats sont exprimés sous forme de RR, accompagnés d'IC à 95 % et de scores p. L'hétérogénéité globale est exprimée en  $I^2$ ,  $p < 0,05$  étant considéré comme statistiquement significatif. PBM : *patient blood management* ; CGR : concentré de globules rouges ; RR : risque *ratio* ; IC : intervalle de confiance ; Restr : seuil de transfusion restrictif ; ATX : acide tranexamique ; TC : thérapie ciblée ; Cell : *cell-saver*. Adaptation de <sup>79</sup>, avec autorisation.

Une conclusion préliminaire s'impose donc à nous : il convient de formuler des pistes d'amélioration quant à l'observance des équipes médicales des différentes stratégies d'épargne sanguine et du PBM.<sup>67</sup>

Notre premier objectif de recherche était d'évaluer rétrospectivement si l'utilisation systématique du *cell-saver* lors d'une chirurgie de reprise aseptique d'arthroplastie de la hanche reposait davantage sur de la bonne pratique que sur des habitudes. En effet, malgré les recommandations,<sup>53</sup> l'utilisation du *cell-saver* dans ce contexte demeurait débattue dans notre service de chirurgie orthopédique en termes d'efficacité sur la réduction de l'anémie postopératoire, d'impact sur l'exposition aux produits sanguins allogéniques et d'efficience financière. La démonstration d'un impact positif en termes de morbidité et d'économie pourrait améliorer l'adhérence à cette technique d'épargne sanguine.

Notre second objectif était de combler une lacune dans la littérature se rapportant à l'usage de l'acide tranexamique par voie orale quant à son efficacité dans la chirurgie d'arthroplastie de la hanche. En effet, l'absence d'étude de non-infériorité précédant les essais de supériorité disponibles rendait méthodologiquement ces derniers non avendus. De plus, nous souhaitions, en cas de démonstration de la non-infériorité de la voie orale, proposer une alternative dont la facilité et la sécurité d'utilisation augmenterait sa pénétrance en orthopédie. Cette voie d'administration pourrait également avoir un avantage pharmaco-économique.

Notre troisième objectif se rapportait aux récentes études et recommandations dans le traitement de l'anémie préopératoire par administration de fer intraveineux.<sup>21,43,80</sup> Bien que ce traitement améliore le paramètre biologique qu'est l'hémoglobine, <sup>43,80</sup> la réduction de l'exposition aux transfusions sanguines par cette

mesure n'est pas évidente au stade des connaissances actuelles, comme l'a démontré l'étude PREVENTT.<sup>29,81</sup> Aussi, nous avons élaboré notre étude afin d'évaluer les bénéfices de cette correction de l'anémie par le prisme de la récupération fonctionnelle davantage que par celui d'une réduction du taux de transfusion.<sup>29,43,82,83</sup> Ce travail de recherche est toujours en cours de recrutement et d'évaluation, mais des résultats préliminaires intéressants seront exposés.

Déterminer l'efficacité du *cell-saver* et la rationalité de son déploiement systématique lors d'une chirurgie de reprise d'arthroplastie totale de la hanche, attester de la non-infériorité de l'acide tranexamique par voie orale par rapport à la voie intraveineuse et évaluer l'administration préopératoire de fer intraveineux aux patients anémiques redevables d'une arthroplastie totale du genou en termes de réhabilitation et de capacité fonctionnelle sont par conséquent les objectifs principaux de notre travail. Enfin, nous espérons que la démonstration de l'efficacité de ces mesures pourrait améliorer l'adhérence au concept de PBM.



## **Chapitre 1 – Cell-saver**

**Efficiencie de l'utilisation périopératoire du *cell-saver* lors des chirurgies de reprise aseptique d'arthroplastie totale de la hanche : étude rétrospective monocentrique**

**Effectiveness of intraoperative cell salvage in aseptic revision total hip arthroplasty: A single-center retrospective study (Annexe 2)<sup>84,85</sup>**

*Acta Anaesth. Bel., 2022, 73 (3): 117-122*

Nicolas Piette, Michele Carella, Florian Beck, Gregory Hans, Vincent Bonhomme,  
Jean-Pierre Lecoq

## **Avant-propos**

La première utilisation décrite du *cell-saver* remonte à 1818, lorsque l'obstétricien James Blundell récupérait les draps imbibés de sang lors d'hémorragies du postpartum, les rinçait avec du liquide physiologique et réinjectait la solution obtenue. La technique était alors grevée d'une mortalité élevée.<sup>86</sup> Néanmoins, les jalons du *cell-saver* étaient posés : collecte, lavage et retransfusion du sang perdu.<sup>86</sup> À la suite de cette description primitive, la technique a été développée pour aboutir aux premiers *cell-saver* modernes dans les années septante. Malgré les risques tels que l'hémolyse, l'embolie gazeuse, les réactions transfusionnelles, les erreurs de transfusion, la coagulopathie, la contamination par des médicaments, par des solutions de nettoyage et par des agents infectieux, ainsi qu'un lavage incomplet entraînant une contamination par des leucocytes activés, la technique a été éprouvée et est considérée actuellement comme sûre et économe afin d'éviter le recours à la transfusion allogénique.<sup>53,87</sup> En pratique, le sang dans le champ opératoire est aspiré, mélangé à du liquide physiologique hépariné et collecté. Il passe ensuite à travers un filtre et est recueilli dans le réservoir avant la séparation des composants sanguins par centrifugation. Les globules rouges sont ensuite lavés et filtrés afin d'en éliminer l'hémoglobine libre, le plasma, les plaquettes, les globules blancs et l'héparine. Les globules rouges sont finalement mélangés à une solution saline offrant un taux d'hématocrite entre 50 et 80%. Cette poche de globules rouges concentrés peut être administrée immédiatement ou stockée durant 6 heures, bien que certaines études montrent un potentiel de conservation jusqu'à 18 heures sans entraîner de contamination microbiologique ou de dégradation chimique.<sup>88</sup> L'utilisation du *cell-saver* est recommandée lorsqu'il permet de réduire la probabilité de recours à la transfusion

de globules rouges allogéniques ou que les pertes sanguines escomptées sont soit estimées à 500 mL ou plus, soit supérieures à 10% de la masse sanguine du patient.<sup>53</sup>

## **Introduction**

Les patients devant bénéficier d'une chirurgie de révision aseptique d'arthroplastie totale de la hanche présentent régulièrement des pertes sanguines importantes pouvant nécessiter une transfusion périopératoire de globules rouges.<sup>89</sup> Bien que cette transfusion sanguine soit une thérapie susceptible de réduire la mortalité, elle comporte également des risques en termes de morbidité et des couts financiers non négligeables. Il est donc nécessaire de l'utiliser avec discernement.<sup>19,57,90-92</sup> Comme indiqué ci-dessus, la notion d'épargne sanguine du patient ou PBM est une approche multidisciplinaire, centrée sur le patient et fondée sur des données scientifiques, qui vise à préserver la masse sanguine des patients et à promouvoir l'utilisation rationnelle du sang et des produits sanguins.<sup>14,93</sup> L'efficience exacte des programmes d'épargne sanguine n'a pas encore été entièrement démontrée, mais les données actuelles suggèrent qu'ils sont associés à des avantages cliniques substantiels, à savoir une réduction du besoin de transfusion de sang allogénique tout en améliorant les résultats cliniques.<sup>94,95</sup> En outre, ils réduisent non seulement le cout de la transfusion sanguine, mais aussi la charge financière des complications qu'ils permettent d'éviter et, par conséquent, présentent un réel potentiel sur le plan économique.<sup>96-98</sup>

Le *cell-saver* est une mesure importante du deuxième pilier du PBM, mais son efficacité chez les patients bénéficiant d'une reprise d'arthroplastie totale de la hanche reste incertaine.<sup>99</sup> Au cours de la dernière décennie, nous avons systématiquement

utilisé le *cell-saver* pour ce type de chirurgie. Cependant, dans la mesure où l'utilisation du *cell-saver* nécessite des ressources financières supplémentaires, nous avons décidé d'évaluer rétrospectivement son utilité dans cette indication particulière.<sup>53</sup> Notre objectif principal était de déterminer à quelle fréquence le sang aspiré et traité pouvait être retransfusé au patient. Nous avons également cherché à identifier les patients ainsi que le type de procédures de remplacement de prothèse totale de la hanche qui étaient associées à une utilisation efficace du *cell-saver*, c'est-à-dire les procédures pour lesquelles du sang aspiré, filtré et lavé, pouvait être rendu.

## **Méthodes**

### ***Conception de l'étude et participants***

Cette étude est conforme à la déclaration STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*). L'étude a été approuvée par notre comité d'éthique local (Comité d'éthique hospitalo-facultaire de Liège n°707; Référence 2021/94; Président Pr. V. Seutin) et a été enregistrée comme essai clinique (NCT 05237830). Étant donné la nature rétrospective de l'étude, une dispense de consentement éclairé a été accordée par le comité d'éthique.

Les patients éligibles étaient des adultes bénéficiant d'une chirurgie élective de révision aseptique d'arthroplastie de la hanche dans le service de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2020. La révision était définie comme le remplacement d'au minimum un des composants de la prothèse de la hanche. Les patients nécessitant une révision pour infection ou présentant une tumeur maligne locale ont été exclus de cette étude.

### ***Prise en charge clinique***

Tous les patients étaient vus à la consultation d'anesthésie préopératoire et les examens de laboratoire de routine comprenaient, *a minima*, une mesure de l'hémoglobine, du taux de plaquettes et de la créatininémie. Ces examens de laboratoire étaient répétés le matin suivant l'opération. Toutes les interventions ont été réalisées sous anesthésie générale. Une approche chirurgicale par voie postéro-latérale selon Moore a été pratiquée.<sup>100</sup> A priori, un bolus intraveineux de 1 g d'acide tranexamique était administré immédiatement après l'induction de l'anesthésie et répété une fois toutes les 4 heures après l'incision chirurgicale, conformément à notre protocole institutionnel. Des doses prophylactiques adaptées d'héparine de bas poids moléculaire étaient administrées 6 à 8 heures après l'intervention et répétées toutes les 24 heures. Le *cell-saver* était utilisé en tant que simple collecteur d'aspiration sanguine peropératoire au début de chaque procédure. Le sang récupéré était traité lorsque la quantité de sang aspiré était jugée suffisante pour générer au moins une poche de 125 mL de globules rouges lavés avec un hématoците de 60%. Le modèle de *cell-saver* utilisé était de type *Cobe Baylor Rapid Autotransfusion Device* [(BRAT) 2®, COBE Cardiovascular Inc., Denver, CO] pour les patients de 2011 à 2014, et de type *Xtra® Cell Saver* avec un kit de 125 mL (Sorin Group, Mirandola, Italie), de 2015 à 2021. Lorsqu'il était disponible, le sang lavé a toujours été retransfusé, quel que soit le taux d'hémoglobine. Le seuil de transfusion de globules rouges allogéniques était de 7 à 8 g.dL<sup>-1</sup> en fonction des comorbidités des patients.

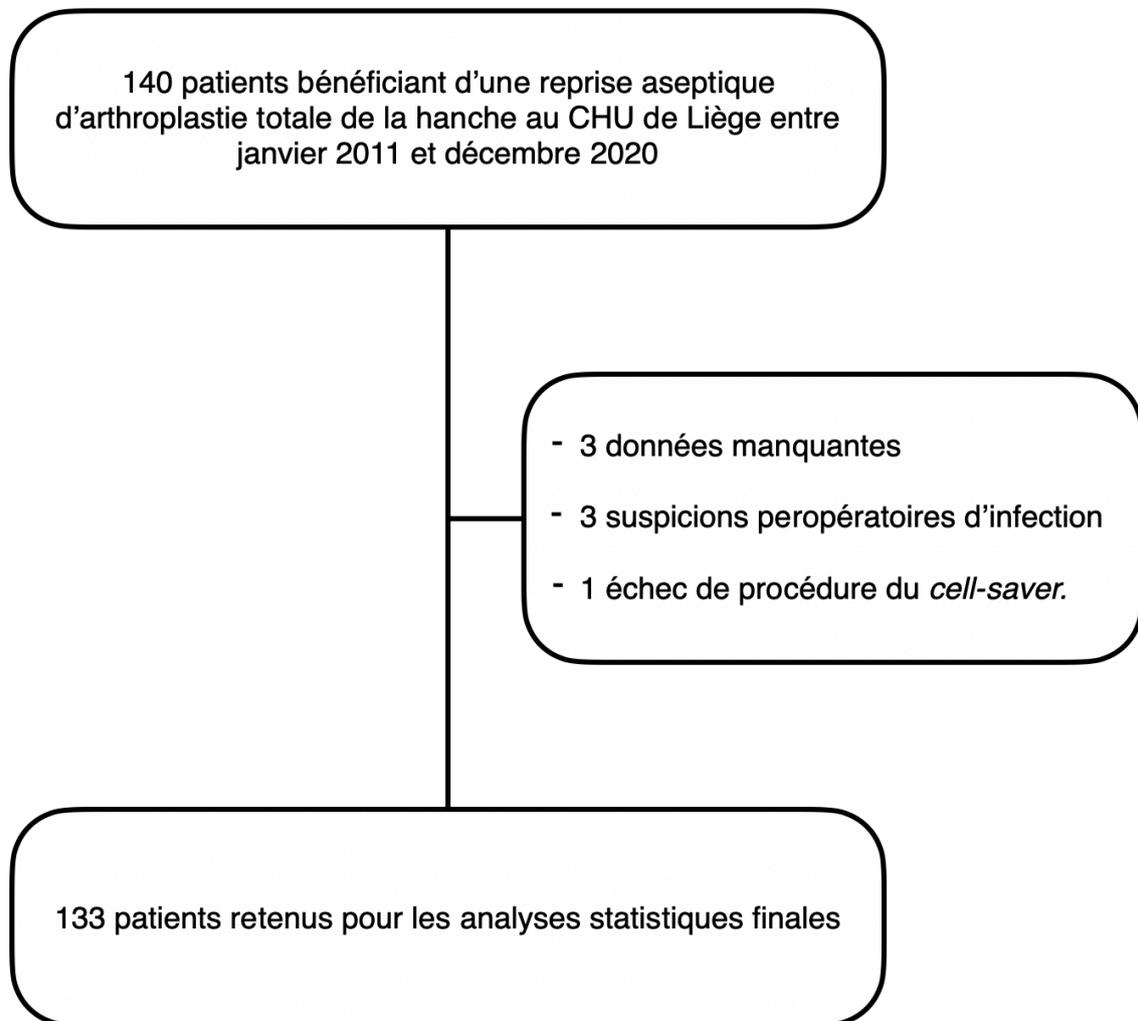
## **Statistiques**

La distribution des variables quantitatives a été évaluée à l'aide d'un histogramme et du test de Shapiro-Wilk. Ces variables ont été exprimées sous forme de moyenne (écart-type) ou de médiane (intervalle interquartile p25-p75) eu égard à leur distribution. Les données qualitatives ont été résumées en nombres (pourcentages). Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide du test t de Student ou du test U de Mann-Whitney, selon les cas. Le test du  $\chi^2$  a été utilisé pour comparer les variables qualitatives entre plusieurs populations. Une régression logistique univariée a été utilisée pour identifier les associations entre les patients et les caractéristiques de la procédure, d'une part, et une utilisation effective du *cell-saver* peropératoire, d'autre part. Les caractéristiques significativement associées au résultat primaire de cette régression logistique univariée ont ensuite été incluses dans un modèle multivarié. Les résultats ont été présentés sous forme d'*odds ratio* et d'intervalles de confiance à 95% (IC95%). Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

Notre objectif principal étant de déterminer la fréquence d'utilisation effective du *cell-saver* dans cette population particulière de patients, aucune estimation de la taille de l'échantillon n'a été effectuée *a priori*. Nous avons arbitrairement choisi d'examiner notre pratique des dix dernières années, qui reflète encore adéquatement notre pratique actuelle. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme Stata (StataCorp. 2019. Logiciel statistique Stata : Release 16. College Station, TX : StataCorp LLC).

## Résultats

Au cours de la période étudiée, 140 patients ont bénéficié d'une révision aseptique d'arthroplastie de la hanche, dont 133 ont été retenus pour les analyses finales (Figure 5). Les caractéristiques démographiques et procédurales de ces patients, classées en fonction de l'utilisation efficace ou non du *cell-saver*, soit la retransfusion de 125 mL de sang traité ou non, sont présentées dans le Tableau 1.



**Figure 5** : Diagramme STROBE de l'étude décrivant le recrutement des patients et les raisons de l'exclusion de certains d'entre eux avant analyse statistique. CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et de l'intervention chirurgicale**

	Patients	<i>Cell-saver</i> Retransfusé	<i>Cell-saver</i> Non-retransfusé	<i>P</i>
Taille d'échantillon, n	133	93	40	
<i>Caractéristiques démographiques</i>				
Age [ans; médiane (IQR)]	69 [59-75]	69 [60-75]	72 [54-81]	0,72
Taille [cm; médiane (IQR)]	168 [160-174]	168 [160-177]	167 [161-173]	0,79
Poids [Kg; médiane (IQR)]	70 [60-79]	71 [61-85]	69 [60-74]	0,08
IMC [Kg.m <sup>-2</sup> ; médiane (IQR)]	24 [22-28]	25 [22-30]	24 [22-26]	0,11
Sexe [n; (% femmes)]	79 (59)	54 (58)	25 (63)	0,64
Hb [g.dL <sup>-1</sup> ; moyenne (SD)]	12,2 (2,1)	12,4 (2,0)	11,9 (2,4)	0,27
<i>Caractéristiques chirurgicales</i>				0,02
Acétabulum [n; (%)]	28 (21)	14 (15)	14 (35)	
Fémur [n; (%)]	57 (43)	40 (43)	17 (42)	
Combinée [n; (%)]	48 (36)	39 (42)	9 (23)	

Abréviations : n : nombre ; Hb : hémoglobininémie préopératoire ; IQR : intervalle interquartile ; IMC : indice de masse corporelle ; SD : écart-type.

Les globules rouges lavés ont été retransfusés chez 93 patients (69,9%). Le taux d'utilisation efficace du *cell-saver* était de 50% chez les patients ayant bénéficié d'une réparation isolée de l'acétabulum, de 70% chez les patients ayant bénéficié d'un changement de tige fémorale isolée et de 81% chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie combinée, acétabulum et tige fémorale. En cas de retransfusion, le volume médian de globules rouges lavés et rendus était de 250 mL [164-350]. Le type de révision chirurgicale était le seul facteur préopératoire significativement associé à l'utilisation efficace du *cell-saver* (Tableau 2). Par conséquent, aucune analyse multivariable n'a pu être réalisée.

**Tableau 2 : Facteurs prédictifs de retransfusion du cell-saver (n=133)**

	OR (95% IC)	<i>p</i>
<i>Caractéristiques démographiques</i>		
Age [ans]	1,00 (0,97-1,02)	0,83
Poids [Kg]	1,02 (1,00-1,05)	0,07
Sexe [femme]	0,83 (0,39-1,78)	0,64
Hb [g.dL <sup>-1</sup> ]	1,11 (0,93-1,32)	0,27
<i>Caractéristiques chirurgicales</i>		
Acétabulum	Référence	Référence
Fémur	2,35 (0,93-5,98)	0,072
Combinée	4,34 (1,54-11,22)	0,006

Abréviations : OR : *odds ratio* ; IC : intervalle de confiance à 95% ; Hb : hémoglobininémie préopératoire.

Les patients ayant bénéficié d'une retransfusion de globules rouges traités par le *cell-saver* ont présenté des pertes de sang peropératoires plus importantes, comme le démontrent le volume de sang aspiré plus élevé ( $p < 0,001$ ) et les besoins plus importants en solutés en peropératoire ( $p = 0,04$ ). L'hémoglobininémie au premier jour postopératoire, la proportion de patients ayant nécessité une transfusion de globules rouges allogéniques durant l'opération, et la durée totale du séjour, ainsi que le nombre d'unités de globules rouges allogènes transfusées dans la période périopératoire ne différaient pas entre les groupes (Tableau 3).

**Tableau 3 : Résultats des mesures secondaires**

	<i>Cell-saver</i> Retransfusé	<i>Cell-saver</i> Non-retransfusé	<i>p</i>
Taille d'échantillon, n	93	40	
Hb J1 [g.dL <sup>-1</sup> ; moyenne (SD)]	10,2 (1,5)	10,1 (1,5)	0,82
Nombre de patients transfusés, n (%)	46 (51)	24 (60)	0,32
Unités de CGR [n; médiane (IQR)]	1 [0-5]	1 [0-5]	0,32
Volume aspiré [mL; médiane (IQR)]	750 [500-1000]	275 [150-400]	< 0,001
Volume rendu [mL; médiane (IQR)]	250 [164-350]	0 [0-0]	< 0,001
Perfusion [mL; médiane (IQR)]	2500 [2000-3000]	2000 [1500-3000]	0,04

Abréviations : n : nombre ; Hb : hémoglobémie au premier jour postopératoire ; SD : écart-type ; IQR : intervalle interquartile ; CGR : concentré de globules rouges allogéniques transfusés ; perfusion : volume de cristalloïdes et colloïdes.

## **Discussion**

Dans cette étude, la quantité de sang aspiré était suffisante pour générer une poche de globules rouges retransfusés chez plus de deux tiers des patients. Le meilleur facteur prédictif préopératoire d'une utilisation efficace du *cell-saver*, c'est-à-dire la retransfusion d'un minimum de 125 mL de sang traité, était le type d'intervention chirurgicale. Sans surprise, les patients chez qui les globules rouges lavés ont pu être réadministrés sont ceux qui ont subi des pertes de sang peropératoires plus importantes. Cependant, plusieurs facteurs influencent l'efficacité du *cell-saver*. L'un des principaux facteurs est le taux d'hématocrite préopératoire. Plus l'hématocrite préopératoire est bas, plus le volume de sang collecté nécessaire pour générer une quantité minimale de globules rouges lavés avec un hématocrite de 60% à retransfuser est élevé. Cependant, chez un patient non anémique, il est communément admis que

le volume collecté doit être environ 3 fois plus important que le volume de sang lavé attendu.

Ces résultats sont largement compatibles avec ceux d'un essai récemment publié.<sup>101</sup> Pour le même type de chirurgie, Palmer et al. ont en effet rapporté une utilisation efficace du *cell-saver* dans 76 % des cas, mais la perte moyenne de sang peropératoire était également plus importante que dans notre étude. Cette différence peut résulter du fait qu'ils ont inclus les reprises chirurgicales pour infection, alors que nous n'avons inclus que les reprises aseptiques. Par conséquent, la révision pour infection a été positivement corrélée à un taux de reperfusion des globules rouges lavés. Néanmoins, une autre étude n'a pas démontré d'association entre l'infection et la reperfusion de globules rouges lavés.<sup>102</sup> Comme dans les études précédentes,<sup>101,103</sup> nous avons constaté que l'étendue de la révision chirurgicale était associée à une utilisation efficace du *cell-saver*, les patients bénéficiant d'une révision combinée ayant le taux de retransfusions le plus élevé. D'autres études ont également fait état d'une corrélation entre l'âge, le poids et l'efficacité du *cell-saver*. Bien que nous ayons observé une tendance directement proportionnelle entre le poids des patients et la reperfusion de globules rouges lavés, elle ne s'est pas révélée statistiquement significative. La taille réduite de l'échantillon de la présente étude peut potentiellement expliquer cette divergence.

Malheureusement, nos données ne permettent pas de déterminer si l'utilisation peropératoire du *cell-saver* lors d'une reprise chirurgicale d'arthroplastie de la hanche est rentable. Les coûts des consommables du *cell-saver* dans notre institution comprennent le réservoir d'aspiration (66,65€) et le bol de centrifugation (87,73€), soit un total de 154,88€. Ces coûts ne comprennent pas une série d'autres coûts indirects,

tels que l'achat de l'appareil, la maintenance, la formation des utilisateurs, les cristalloïdes utilisés pour le lavage et l'héparine. En ce qui concerne la transfusion allogène, une unité standard de concentré érythrocytaire est estimée à 128,89€. Mais une revue systématique a évalué le cout moyen d'une transfusion sanguine de 2 unités dans la région de l'Europe de l'Ouest à environ 878,00€, y compris les couts connexes tels que les analyses de laboratoire, les complications, et les soins infirmiers.<sup>104</sup> Sur la base de ces données, nous pouvons conclure que, pour être rentable, l'utilisation du *cell-saver* peropératoire devrait éviter la transfusion d'une unité de globules rouges chez un patient sur trois. Le cout du démarrage d'une procédure avec uniquement le réservoir d'aspiration en simple collecteur à usage unique (66,65€) peut, selon nos résultats, conduire à une efficacité du *cell-saver* dans plus de deux tiers des cas. Notre étude souligne le fait que les patients qui bénéficient d'une chirurgie de révision combinée sont ceux chez qui la retransfusion de globules rouges lavés et traités par *cell-saver* présente le meilleur rapport cout/bénéfice.

Une autre question intéressante est de savoir si le sang du *cell-saver* doit être retransfusé chaque fois qu'il est disponible et ce, quel que soit le taux d'hémoglobine. Le risque de transfusion de sang allogénique est plus important pendant les premiers jours postopératoires pour plusieurs raisons, notamment la perturbation de l'homéostasie du fer par les cytokines, l'hémodilution, la perte de sang postopératoire dans les drains et l'hématome.<sup>98</sup> Par conséquent, et conformément aux principes du PBM qui visent à minimiser la perte nette de sang peropératoire pendant une intervention, notre pratique consiste à retransfuser systématiquement les globules rouges lavés issus du traitement par le *cell-saver* lorsqu'ils sont disponibles. Il est vrai que le rapport risque/bénéfice doit être soigneusement examiné avant toute

transfusion sanguine, en ce compris la retransfusion de sang issu du *cell-saver*. Cependant, la retransfusion peropératoire de sang lavé est probablement plus sûre que la transfusion de sang allogénique. En effet, elle ne comporte pas les risques spécifiques de la transfusion de sang allogénique tels que l'allo-immunisation, les réactions transfusionnelles fébriles non hémolytiques, les réactions transfusionnelles allergiques, les lésions pulmonaires aiguës et la surcharge circulatoire associée à la transfusion.<sup>98,105</sup> En outre, la transfusion sanguine peropératoire grâce au *cell-saver* est un processus en boucle fermée qui élimine le risque d'erreur humaine conduisant à une incompatibilité sanguine, principale cause de complications liées à la transfusion sanguine. Malgré l'utilisation du *cell-saver*, 53% des patients inclus dans cette étude ont reçu au moins une unité de globules rouges allogéniques, ce qui est conforme aux taux de transfusion précédemment rapportés dans cette population de patients,<sup>89,103</sup> mais significativement plus élevé que le taux de transfusion rapporté par Palmer et al.<sup>101</sup> Cela peut s'expliquer par une adhésion insuffisante à un seuil de transfusion restrictif durant la période concernée par l'étude. Le fait que le taux d'hémoglobine au premier jour postopératoire était, en moyenne, de presque 1 g.dL<sup>-1</sup> plus élevé dans notre étude que dans l'étude de Palmer et al. renforce cette hypothèse. En outre, nous avons enregistré les transfusions de sang allogénique tout au long de l'hospitalisation, alors que Palmer et al. n'ont enregistré que les transfusions pratiquées pendant les 72 premières heures postopératoires.<sup>101</sup> Il est intéressant de noter que le taux d'hémoglobine postopératoire et le taux de transfusion de sang allogénique que nous avons observés n'ont pas différencié entre les groupes, malgré une perte de sang significativement plus importante dans le groupe de patients chez qui le *cell-saver* a été utilisé avec retransfusion. Ceci suggère que le *cell-saver* protège efficacement les

patients qui présentent des pertes sanguines peropératoires importantes quant à une transfusion de sang allogénique plus importante et/ou une anémie postopératoire plus sévère.

Notre étude présente plusieurs limites. La conception rétrospective expose à un risque de biais. Cependant, étant donné que la politique de notre département est d'utiliser le *cell-saver* dans tous les cas de révision aseptique d'arthroplastie totale de la hanche, le risque de biais de sélection semble limité. En outre, les données utilisées dans cette étude ont été encodées de manière prospective dans le dossier électronique du patient et dans la base de données dédiée. Comme mentionné ci-dessus, la taille relativement petite de l'échantillon peut avoir entravé notre capacité à identifier les facteurs prédictifs d'une utilisation efficace du *cell-saver*. Ensuite, nos périodes de recrutement se sont étendues sur 10 ans, et nous ne pouvons donc pas exclure totalement des changements discrets dans la pratique clinique au fil du temps. Enfin, nous ne sommes pas en mesure d'extraire de manière fiable les données quant à l'utilisation de l'acide tranexamique durant cette période, or cette molécule offre une réduction des pertes sanguines périopératoires,<sup>106</sup> impactant *de facto* le volume de sang aspiré et retraité par le *cell-saver*. Ce même constat peut être fait quant aux modalités appliquées lors de la gestion périopératoire des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, d'autant plus que les recommandations internationales ont évolué durant la période étudiée.<sup>50,107</sup> Cependant, s'agissant de chirurgies programmées, nous pouvons raisonnablement envisager que ces recommandations ont été suivies afin de limiter au maximum les saignements périopératoires.

Nos principaux résultats sont cohérents avec ceux d'autres essais publiés. Le taux élevé de reperfusion réussie justifie, en soi, l'utilisation du *cell-saver* dans les

reprises d'arthroplastie de la hanche, chaque fois que cela est possible. Certes, nous n'avons inclus que les révisions aseptiques, même si l'infection et le cancer ne doivent pas être considérés au jour d'aujourd'hui comme des contre-indications absolues au *cell-saver*.<sup>108-110</sup>

En conclusion, le *cell-saver* a été utilisé avec succès chez 70% des patients bénéficiant d'une révision aseptique d'arthroplastie totale de la hanche. Sur cette base, nous recommandons d'envisager son utilisation systématique pour cette indication et de l'utiliser initialement comme simple collecteur. Les patients redevables d'une révision combinée de l'acétabulum et du composant fémoral sont ceux qui bénéficient le plus de son utilisation.



## **Chapitre 2 – Acide tranexamique**

**Évaluation de l'efficacité de l'acide tranexamique oral par rapport à sa forme intraveineuse en termes de pertes sanguines périopératoires lors d'une chirurgie d'arthroplastie totale de la hanche : étude de non-infériorité**

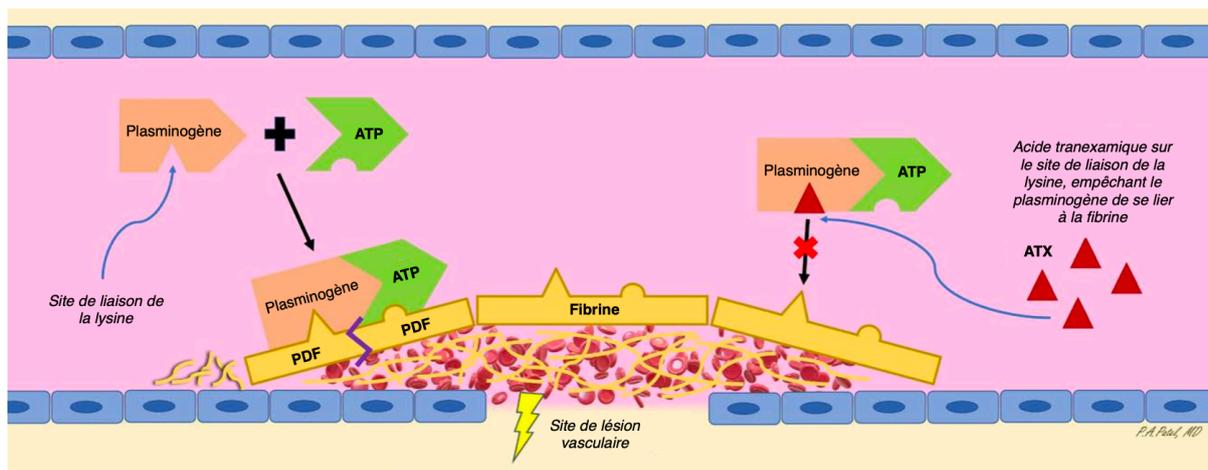
**Oral as compared to intravenous tranexamic acid to limit peri-operative blood loss associated with primary total hip arthroplasty: A randomised noninferiority trial (Annexe 3)<sup>111</sup>**

*Eur J Anaesthesiol 2024; 41:217–225*

Nicolas Piette, Florian Beck, Michele Carella, Gregory Hans, Didier Maesen, William Kurth, Jean-Pierre Lecoq and Vincent Bonhomme

## Avant-propos

C'est au couple Shosuke et Utako Okamoto que nous devons la découverte de l'acide 1-(aminométhyl)-cyclohexane-4-carboxylique ou acide tranexamique dans les années soixante.<sup>112</sup> L'acide tranexamique est une molécule anti-fibrinolytique dérivée synthétique de la lysine. En se liant au plasminogène, elle bloque la fixation de la plasmine sur le site lysine de la fibrine et inhibe sa dégradation (Figure 6). Par ce mécanisme d'action, l'acide tranexamique déplace l'équilibre entre la cascade de la coagulation et l'anticoagulation endogène, stabilisant les caillots constitués.<sup>71,113</sup> L'inhibition de la fibrinolyse par l'acide tranexamique se marque par une diminution de la concentration des D-dimères sanguins, produits de la dégradation de la fibrine par la plasmine.<sup>114</sup>



**Figure 6** : Mécanisme d'action de l'acide tranexamique. ATP : activateur tissulaire du plasminogène ; PDF : produits de dégradation de la fibrine ; ATX : acide tranexamique. Adaptation de <sup>71</sup>, avec autorisation.

Initialement développé dans l'espoir de réduire les hémorragies du postpartum, ses propriétés hémostatiques ont davantage été employées dans le traitement des ménométrorragies.<sup>71,112</sup> Depuis, il a été démontré que l'hyperfibrinolyse induite par les interventions chirurgicales ou les traumatismes majeurs contribuait aux saignements excessifs. Les indications de l'utilisation de l'acide tranexamique ont donc été étendues à la chirurgie orthopédique majeure, la chirurgie cardiaque, la chirurgie du rachis, la neurochirurgie, l'obstétrique et le polytraumatisme.<sup>71,115</sup> Les recommandations dans le cadre de l'hémorragie du postpartum ont conduit l'Organisation mondiale de la Santé à placer l'acide tranexamique sur la liste des médicaments essentiels.

Par ailleurs, l'acide tranexamique dérivé synthétique de la lysine se fixe aux récepteurs neuronaux GABA-A, provoquant un blocage des canaux chloriques de manière dose-dépendante et induisant un état d'hyperexcitabilité neuronale. De plus, l'acide tranexamique a une structure similaire à celle de la glycine et une activité antagoniste compétitive sur ces récepteurs au niveau du système nerveux central. Ces deux mécanismes de désinhibition expliqueraient sa neurotoxicité potentielle pouvant induire de l'épilepsie.<sup>116,117</sup> Bien que ces propriétés, couplée à une excrétion de l'acide tranexamique sans biotransformation au niveau rénal, expliquent un risque accru, théorique, d'épilepsie chez les patients insuffisants rénaux, l'index thérapeutique large de la molécule, le respect des doses recommandées et leur réduction le cas échéant prémunissent de cette complication.<sup>118</sup>

Enfin, l'acide tranexamique présente une activité anti-inflammatoire. Sa liaison au plasminogène inhibe la liaison de ce dernier aux récepteurs spécifiques des cellules impliquées dans le processus de l'inflammation, telles que les monocytes, les

macrophages, les neutrophiles, les cellules endothéliales et les plaquettes.<sup>119</sup> La plasmine, une fois activée, peut stimuler la libération de médiateurs lipidiques, augmenter la biosynthèse des leucotriènes, favoriser la libération de cytokines et induire l'expression de certains gènes inflammatoires par ces mêmes cellules.<sup>119</sup>

En pratique, en chirurgie orthopédique, l'utilisation d'acide tranexamique a démontré une efficacité quel qu'en soit la forme, intraveineuse, orale ou topique. Dans le contexte d'arthroplastie de la hanche ou du genou, la forme intraveineuse, qui demeure le traitement de référence, a démontré une réduction des pertes sanguines de l'ordre de 28% et une réduction de 60% de l'exposition aux transfusions allogéniques.<sup>52,56</sup> Cette réduction de la transfusion allogénique s'élève même à 71% pour sa forme topique.<sup>56</sup> Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus quant au meilleur régime d'administration (un bolus unique, des bolus multiples, ou encore un bolus suivi d'une perfusion continue), ni quant à la meilleure voie d'administration. Les seules données sur lesquelles s'accordent les différentes équipes sont la concentration plasmatique efficace recommandée en chirurgie orthopédique, soit  $\geq 10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,<sup>71,120</sup> ainsi que l'absence de bénéfice supérieur suite à une augmentation de la concentration plasmatique au-delà de  $15 \mu\text{g.mL}^{-1}$  tel que démontré en chirurgie cardiaque (20 à  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ).<sup>56,71</sup> Cette concentration plasmatique correspond en chirurgie orthopédique à l'administration d' 1g intraveineux ou de 2 g par voie orale.

## **Introduction**

L'arthroplastie totale de la hanche est associée à des saignements per- et postopératoires responsables d'une anémie postopératoire dans environ 26% des cas.<sup>121</sup> Cette anémie postopératoire aiguë augmente la morbidité, la mortalité, la durée

de séjour et la fréquence des transfusions de sang allogénique.<sup>35</sup> L'acide tranexamique est un agent anti-fibrinolytique largement utilisé pour réduire les pertes sanguines lors de cette chirurgie.<sup>71,122</sup> L'efficacité et la sécurité de l'acide tranexamique sont bien établies. Son utilisation lors d'une arthroplastie de la hanche bénéficie d'une recommandation forte en tant que molécule faisant partie intégrante du deuxième pilier du PBM, en particulier pour limiter les pertes sanguines périopératoires lors d'une arthroplastie de la hanche.<sup>70,123-125</sup> Bien que la pharmacologie et l'efficacité de l'acide tranexamique dans sa version orale aient déjà été étudiées dans d'autres contextes (par exemple le postpartum),<sup>126</sup> peu d'essais évaluant l'utilisation orale ont été menés en chirurgie prothétique. Compte tenu de l'hétérogénéité de ces études comparant les deux modalités d'administration de l'acide tranexamique, deux récentes méta-analyses publiées en 2019 et 2020 ont souligné la nécessité de réaliser des essais de meilleure qualité et de plus grande envergure afin de démontrer que l'administration orale d'acide tranexamique représente une alternative crédible.<sup>127,128</sup> Pour démontrer l'efficacité de cette alternative, des essais de non-infériorité devraient méthodologiquement précéder la réalisation d'essais de supériorité. Or aucune étude de non-infériorité n'avait encore été menée au moment où nous avons conçu la nôtre. Compte tenu de l'efficacité avérée de l'acide tranexamique intraveineux pour prévenir les pertes sanguines lors d'une arthroplastie de la hanche, les nouvelles études évaluant l'utilisation de sa forme orale ne devraient pas être comparées à un placebo mais à l'administration intraveineuse.<sup>69,71</sup> En outre, les études susmentionnées comparant les formes orales et intraveineuses comportaient un grand nombre de critères d'exclusion, notamment des comorbidités telles que la fibrillation auriculaire, l'utilisation d'agents antiplaquettaires ou d'anticoagulants, et des antécédents

d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Ces exclusions biaisent le recrutement des patients et limitent la généralisation des résultats à la population concernée par ce type de chirurgie, à savoir les personnes âgées où la prévalence de ces comorbidités est élevée.<sup>49</sup>

De plus, la voie orale est associée à une diminution de la prévalence d'erreurs d'administration des médicaments. Selon la définition de ces erreurs, l'incidence de ces événements indésirables, toutes voies confondues, peut atteindre 6,1%,<sup>129</sup> tandis que la voie intraveineuse présente à elle seule un risque d'erreur d'administration de 10,1%.<sup>130</sup> Ces considérations soulignent la plus-value de l'utilisation des médicaments par voie orale en termes de sécurité ainsi qu'en termes de pharmaco-écologie.

De ce fait, il est justifié d'évaluer la voie orale dans le cadre d'études plus vastes et plus inclusives afin de démontrer définitivement qu'il s'agit d'une option crédible dans l'usage de l'acide tranexamique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la non-infériorité de l'administration orale d'acide tranexamique par rapport à la voie intraveineuse en termes de limitation des pertes sanguines lors d'une arthroplastie totale de la hanche par abord postéro-latéral. Cette évaluation intégrait les pertes peropératoires et postopératoires jusqu'à 48 heures après l'intervention chirurgicale, dans une population de patients présentant les caractéristiques les plus proches possibles de la vie réelle, c'est-à-dire avec le moins de restrictions possibles quant à leur inclusion dans cet essai prospectif.

En second lieu, nous avons cherché à comparer statistiquement les pertes sanguines calculées, les taux de transfusion et l'évolution de plusieurs marqueurs biologiques au cours des trois premiers jours postopératoires entre les deux groupes

de patients, afin d'étayer notre critère d'évaluation principal. Pour documenter l'activité biologique de l'acide tranexamique, la concentration de D-dimères, comme marqueur de l'inhibition de la plasmine, et la protéine C-réactive (CRP) comme contrôle de l'inhibition directe de l'action pro-inflammatoire de la plasmine sur le système du complément, ont également été mesurés.<sup>131</sup>

Notre protocole a été conçu conformément aux données disponibles sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide tranexamique.<sup>120,132,133</sup>

## **Matériaux et méthodes**

### ***Conception de l'essai***

Cet essai clinique prospectif et randomisé a été approuvé par notre comité d'éthique hospitalo-facultaire universitaire de Liège (Président : V. Seutin ; numéro IRB : 707) sous le numéro d'étude 2020/316 le 15 mars 2021. Avant le recrutement des patients, le protocole d'étude a été enregistré dans le registre européen des essais cliniques sous le numéro EudraCT 2020-004167-29 le 15 mars 2021 (investigateur principal : N. Piette) et dans le registre américain des essais cliniques sous l'identifiant NCT04691362. Cette étude a été rédigée conformément aux directives CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*) et réalisée conformément à la version la plus récente de la Déclaration d'Helsinki. L'acquisition des données a eu lieu entre le 10 mai 2021 et le 6 décembre 2022 au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU de Liège), en Belgique.

### **Participants à l'étude**

Tous les patients de notre institution programmés pour une arthroplastie totale de la hanche primaire élective par abord postérieur sous anesthésie rachidienne ou générale ont été approchés pour être inclus dans cette étude. Les critères d'inclusion étaient des patients adultes (>18 ans) avec un score physique de *l'American Society of Anesthesiologists* (ASA) I, II ou III. Les critères d'exclusion comportaient le refus d'être inclus, l'allergie connue à l'acide tranexamique ou l'incapacité à comprendre le protocole. Les autres critères d'exclusion étaient l'insuffisance rénale chronique avec une créatininémie sérique supérieure à 1,4 mg.dL<sup>-1</sup>, les patients ayant présenté un événement thromboembolique endéans les 12 derniers mois, les antécédents de chirurgie bariatrique pouvant potentiellement entraîner une malabsorption (e.g., *sleeve*, *by-pass*, gastrectomie, ballon intragastrique) et un diabète non contrôlé avec une gastroparésie potentielle. Un traitement par anticoagulants oraux ou une double antiagrégation pour lesquels un arrêt préopératoire selon les recommandations de *l'American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine* (ASRAPM, 4<sup>ème</sup> édition, 2018)<sup>50</sup> ne pouvait pas être réalisé, ou la nécessité d'initier une anticoagulation thérapeutique par héparine de bas poids moléculaire avant le retrait du drain chirurgical (e.g., dans le cas d'une prothèse valvulaire mécanique) étaient également considérés comme des critères d'exclusion. La prise d'aspirine en prévention secondaire ne devait pas être interrompue et ne constituait pas un critère d'exclusion.

### **Intervention**

Un emballage individuel était préparé avec un numéro de randomisation. Il contenait soit huit comprimés anonymes et reconditionnés d'acide tranexamique oral 500 mg et deux ampoules de sérum physiologique 50 mL (groupe oral), soit huit

comprimés de placebo et deux ampoules de sérum physiologique 40 mL auxquelles 10 mL d'une solution d'acide tranexamique 100 mg.mL<sup>-1</sup> avaient été ajoutés (groupe i.v.). L'infirmier(e) du service était chargé(e) d'administrer la prémédication orale au chevet du patient à 6 heures du matin pour le premier cas de la journée ou, à la suite d'un appel téléphonique du bloc opératoire, environ deux heures avant le début de la chirurgie. Tous les patients recevaient quatre comprimés d'acide tranexamique oral (groupe oral) ou de placebo (groupe i.v.) en prémédication. Cinquante mL de la solution d'acide tranexamique (20 mg.mL<sup>-1</sup> ; groupe i.v.) ou de placebo (groupe oral) étaient administrés par voie intraveineuse trente minutes avant l'incision à tous les patients, à raison de 200 mL.h<sup>-1</sup> dans la salle d'opération. La même solution intraveineuse (acide tranexamique dans le groupe i.v. ou placebo dans le groupe oral) et les quatre mêmes comprimés oraux (acide tranexamique dans le groupe oral ou placebo dans le groupe i.v.) étaient administrés par l'infirmier(e) du service aux patients quatre heures après l'incision.

### ***Protocole d'anesthésie et d'analgésie***

Les patients recevaient une prémédication orale comprenant 24 mg de dexaméthasone et 60 mg d'etoricoxib une heure avant l'intervention. Après la mise en place du cathéter veineux périphérique, une perfusion de solution de Hartmann était initiée à un débit ajusté en fonction des pertes sanguines peropératoires. L'intervention chirurgicale était réalisée sous anesthésie rachidienne ou générale. Des techniques d'analgésie multimodales, telles qu'un bloc du fascia iliaca supra-inguinal ou un bloc péricapsulaire (PENG), étaient réalisées conformément aux recommandations les plus récentes<sup>134</sup>. Du paracétamol était prescrit à raison de 1 g toutes les 6 heures et de

l'etoricoxib à raison de 60 mg toutes les 24 heures. Le tramadol et l'oxycodone sublinguaux étaient utilisés pour l'analgésie de secours.

### ***Protocole chirurgical***

La chirurgie était réalisée par un abord postéro-latéral décrit par Moore.<sup>135</sup> A la discrétion du (de la) chirurgien(ne), certains patients bénéficiaient d'un cimentage de la tige fémorale. Un drain unique était placé au contact de la capsule articulaire et était retiré 48 heures après l'intervention. Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire, enoxaparine 40 mg toutes les 24 heures, était initiée 6 heures après l'opération et poursuivie à raison d'une fois par jour à 20 heures. Une prophylaxie antibiotique était administrée en utilisant 2 g de cefazoline intraveineux au minimum 30 minutes avant l'incision de la peau.

### ***Objectifs***

L'objectif principal de l'étude était la démonstration de la non-infériorité de l'acide tranexamique oral par rapport à sa version intraveineuse en ce qui concerne les pertes sanguines totales peropératoires et endéans les 48 premières heures postopératoires (pertes de sang peropératoires additionnées aux pertes de sang collectées dans les drains jusqu'au deuxième jour).

Les objectifs secondaires incluaient le taux de transfusion ainsi que l'évolution des pertes sanguines opératoires et postopératoires journalières mesurées dans les drains aux différents moments de la collecte des données. Des prélèvements sanguins étaient effectués en préopératoire ainsi qu'au 1<sup>er</sup> jour et au 3<sup>ème</sup> jour postopératoires, afin de suivre l'évolution des pertes de sang calculées au cours des trois premiers jours

après l'opération, selon la formule de Camarasa, et en fonction notamment de l'hématocrite mesuré (Figure 7).<sup>136,137</sup> Ce volume calculé, ainsi que l'hémoglobine, l'hématocrite, la numération plaquettaire, la créatininémie, le taux de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft-Gault, l'*international normalized ratio* (INR), la fibrinogénémie, la concentration sanguine de D-dimères et de la CRP faisaient également partie des paramètres d'évaluation secondaires. Une stratégie transfusionnelle restrictive était appliquée, avec un seuil d'hémoglobine pour la transfusion fixé à 7 g.dL<sup>-1</sup>. Les transfusions étaient comptabilisées durant toute la durée de l'hospitalisation. L'heure d'administration de l'acide tranexamique ou du placebo a également été enregistrée afin de déterminer si l'administration était conforme au protocole et à la pharmacologie de l'acide tranexamique, avec un intervalle de confiance de 99% (IC99%).

---

$$\text{Pertes totales de sang calculées (ml)} = \frac{\text{Pertes totales de globules rouges (ml)}}{(\Delta \text{ Hi-Hf})}$$

$$\text{Pertes totales de globules rouges} = \text{Masse sanguine} \times (\Delta \text{ Hi-Hf}) + \text{VT (ml)}$$

$$\text{Masse sanguine homme} = \text{poids (kg)} \times 70 \text{ (ou femme} = \text{poids (kg)} \times 65)$$

---

**Figure 7 :** Formule de calcul des pertes sanguines selon Camarasa. Hi : hématocrite initial ; Hf : hématocrite au 3<sup>ème</sup> jour postopératoire ; VT : volume de globule rouge transfusé.<sup>136,137</sup>

### ***Taille de l'échantillon***

La marge de non-infériorité pour rejeter l'hypothèse nulle a été fixée à 164,4 mL de pertes sanguines totales, ce qui correspond à 20% d'une perte présumée de 800 mL en moyenne avec une déviation standard de 356 mL. Ces valeurs ont été estimées à partir d'un échantillon de données provenant de notre base de données institutionnelle. En conséquence, 198 patients étaient nécessaires pour atteindre une puissance statistique de 90% avec un seuil alpha de 0,025 en utilisant un test U unilatéral de Wilcoxon-Mann-Whitney pour des échantillons non apparentés. En supposant la perte de 15% des données ou d'entorses au protocole après la randomisation, un recrutement de 228 patients était nécessaire, avec un ratio de randomisation de 1:1.

### ***Processus de randomisation***

Après des explications exhaustives à propos de l'étude et de son intérêt scientifique par l'investigateur principal (NP), le consentement éclairé et signé du patient devait être obtenu avant inclusion. Suivant le ratio de 1:1, les patients étaient enrôlés dans un des deux groupes à l'aide d'une liste de randomisation générée par un ordinateur. Un sachet fermé individuel leur était attribué en fonction de leur ordre de recrutement. Les sachets étaient préparés par notre pharmacien hospitalier qui conditionnait les médicaments et le placebo. Les anesthésistes, les chirurgien(ne)s, les infirmier(e)s et les patient(e)s ignoraient le contenu des sachets individuels. L'anesthésiste consignait la perte de sang peropératoire collectée dans le réservoir d'aspiration à la fin de l'opération. Les infirmier(e)s du service notaient le volume de

sang recueilli dans le drain chirurgical au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> jours postopératoires avant le retrait du drain.

### ***Analyses statistiques***

Toutes les analyses statistiques et le calcul *a priori* de la taille de l'échantillon ont été effectués à l'aide du logiciel R (version 4.2.2 ; R *Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche).

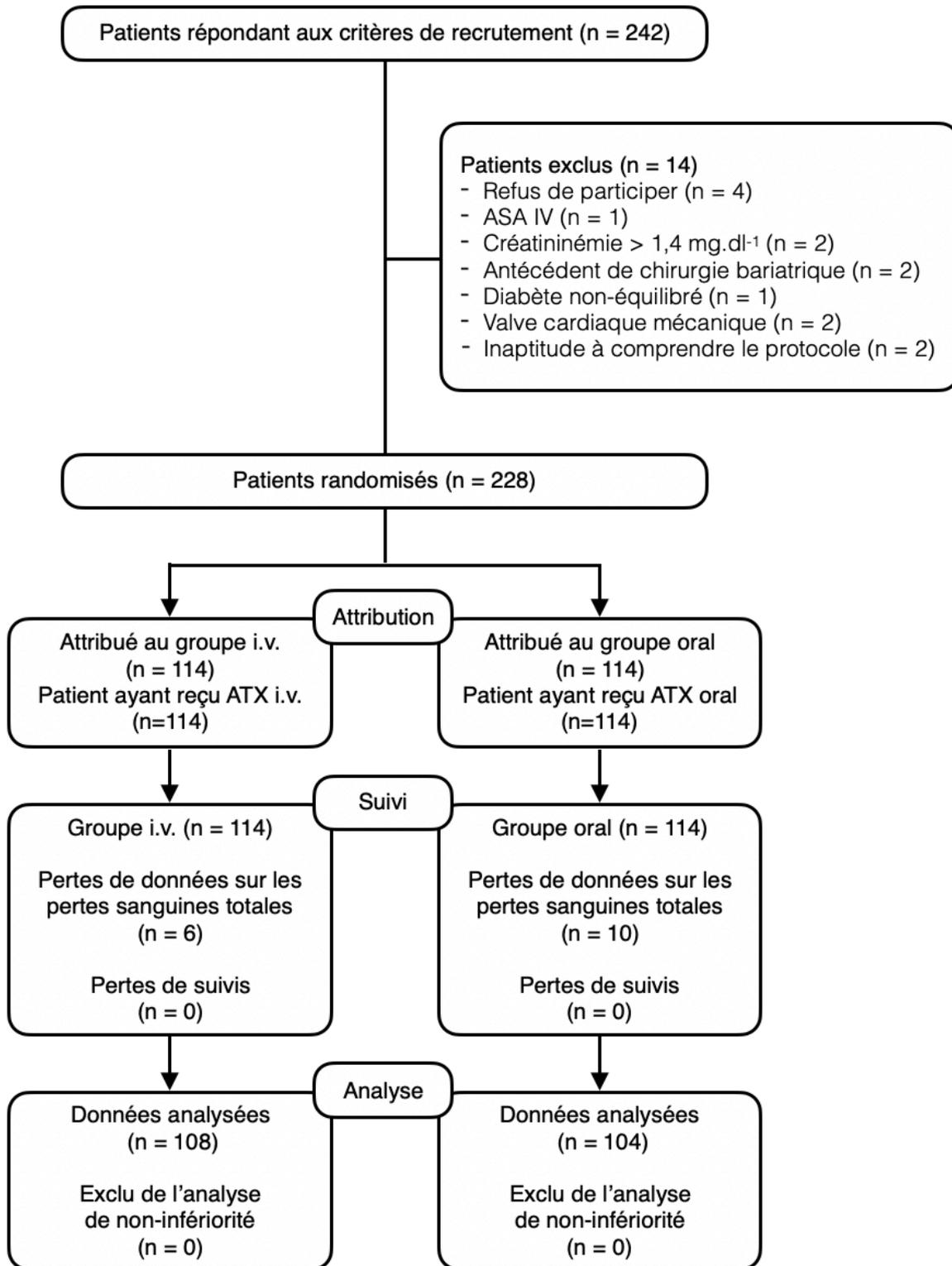
La normalité des distributions a été testée chaque fois que nécessaire en calculant l'asymétrie des distributions et en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Les données démographiques et les données relatives aux mesures non répétées ont été comparées entre les deux groupes à l'aide de tests de Fisher, de tests  $\chi^2$ , de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney ou de tests t non appariés de Student bilatéraux, selon les cas. Pour l'évaluation de la non-infériorité concernant la perte sanguine totale, l'intervalle de confiance à 95% de la médiane a été calculé à l'aide de la méthode de l'estimateur sandwich de Huber. Nous avons utilisé des tests de modèles linéaires mixtes généralisés (GLMM) pour analyser l'évolution, au cours des 48 premières heures postopératoires, des pertes totales de sang journalières, l'évolution des pertes sanguines calculées au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> jours, ainsi que l'évolution dans le temps, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> jours postopératoires, de tous les marqueurs biologiques. Pour le modèle mixte, le temps, le groupe de patients et leur interaction ont été définis comme des effets fixes, le temps étant un facteur à mesures répétées. Les degrés de liberté ont été calculés à l'aide de la méthode résiduelle. Une correction séquentielle de Bonferroni a été appliquée pour tenir compte des comparaisons multiples. Une valeur p unilatérale inférieure à 0,025 pour l'analyse de non-infériorité ou une valeur p bilatérale inférieure

à 0,05 pour les analyses des critères d'évaluation secondaires ont été considérées comme statistiquement significatives, selon les cas.

## **Résultats**

Au total, 242 patients planifiés pour une chirurgie élective d'arthroplastie totale de la hanche par abord postérieur ont été sélectionnés. Après exclusion de 14 patients en raison de leur refus (quatre patients) ou parce qu'ils ne répondaient pas à tous les critères d'inclusion (un patient ASA IV, deux patients avec une créatininémie supérieure à 1,4 mg.dL<sup>-1</sup>, deux patients ayant un antécédent de chirurgie bariatrique, un patient avec un diabète non contrôlé, deux patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique et deux patients incapables de comprendre le protocole), 228 patients ont été enrôlés dans l'étude et assignés aléatoirement à l'un des deux groupes d'étude, avec un ratio de 1:1. La procédure de recrutement, d'attribution des patients dans les différents groupes, et leur suivi conformément à CONSORT est présentée à la Figure 8. En raison d'une perte de données (perte de la feuille de relevé de données ou données manquantes), les données de 108 participants sur 114 (groupe i.v.) et 104 participants sur 114 (groupe oral) ont été incluses dans l'analyse de non-infériorité. En ce qui concerne les résultats secondaires, nous avons au contraire analysé les données des patients dont les données étaient manquantes, en suivant une approche en intention de traiter. Ceci a été rendu possible grâce à la méthodologie choisie, l'analyse GLMM étant un modèle flexible en ce qui concerne les données manquantes. Le nombre de patients dont les données ont été incluses dans chaque analyse peut être déduit des degrés de liberté indiqués dans les résultats.

Les caractéristiques démographiques et médicales, le nombre de patients sous antiagrégant plaquettaire, le type d'anesthésie, la durée de l'intervention chirurgicale et les caractéristiques chirurgicales étaient similaires entre les groupes (Tableau 4).



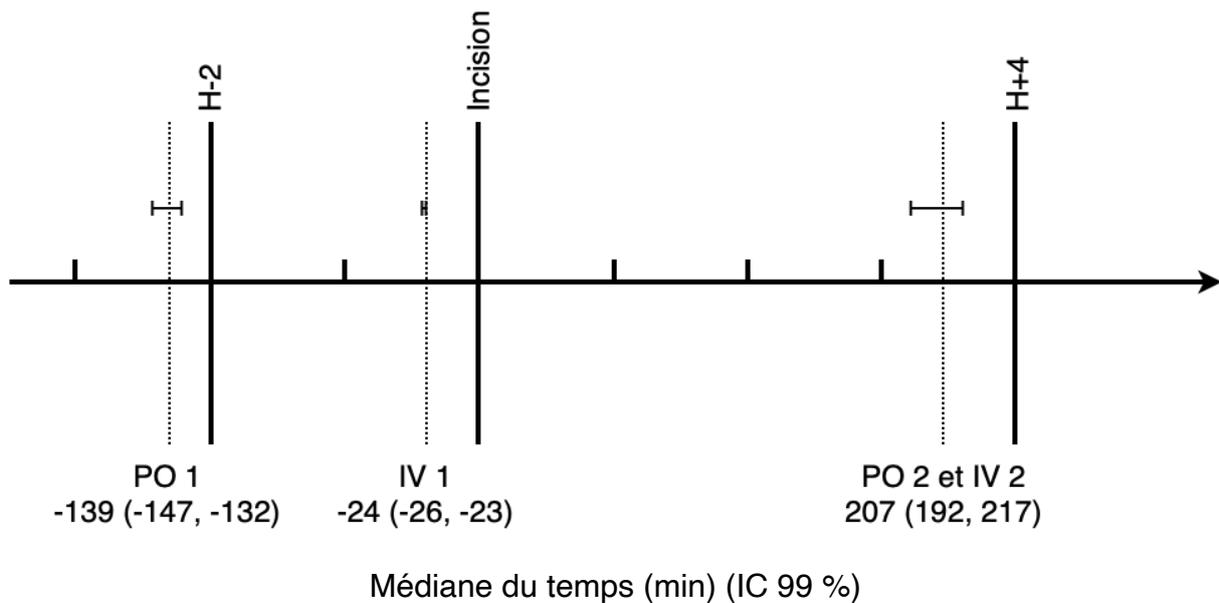
**Figure 8 :** Diagramme CONSORT du recrutement des patients, de la répartition des groupes, du suivi et de l'analyse des données. n : nombre ; ASA : système de classification l'*American Society of Anesthesiologists* ; ATX : acide tranexamique.

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et de l'intervention chirurgicale**

	Groupe i.v.	Groupe oral
Taille d'échantillon, n	114	114
<i>Caractéristiques démographiques</i>		
Age [ans; moyenne (SD)]	67,04 (11,48)	67,94 (11,40)
Sexe [n; (% femmes)]	66 (57,9)	72 (63,2)
Classification ASA [n; (%)]		
I	10 (8,8)	4 (3,5)
II	86 (75,4)	97 (85,1)
III	18 (15,8)	13 (11,4)
Poids [Kg; médiane (IQR)]	78,00 [66,00-90,75]	74,00 [64,25-89,00]
Taille [cm; médiane (IQR)]	168 [162-177]	165 [160-172]
IMC [Kg.m <sup>-2</sup> ; médiane (IQR)]	26,80 [24,42-31,10]	26,70 [24,13-30,50]
<i>Conditions médicales préopératoires</i>		
Score de Lee [n; (%)]		
0	89 (78,1)	88 (77,2)
1	25 (21,9)	23 (20,2)
2	0 (0,0)	2 (1,8)
3	0 (0,0)	1 (0,9)
Aspirine [n; (%)]	19 (16,7)	16 (14,0)
Diabète [n; (%)]	19 (16,7)	23 (20,2)
Tabagisme [n; (%)]	17 (14,9)	23 (20,2)
Hb préopératoire [g.dL <sup>-1</sup> ; moyenne (SD)]	13,95 (1,43)	13,63 (1,49)
Kockcroft-Gault [mL.min <sup>-1</sup> ; median [IQR]	81,60 [65,20-104,10]	73,40 [58,30-100,20]
<i>Caractéristiques anesthésiques</i>		
Locorégionale [n; (%)]	114 (100,0)	110 (96,5)
Rachidienne [n; (%)]	101 (88,6)	104 (91,2)
Générale [n; (%)]	16 (14,0)	12 (10,5)
Cristalloïdes [mL; médiane (IQR)]	400 [200-600]	300 [200-600]
<i>Caractéristiques chirurgicales</i>		
Durée de la chirurgie [min; median [IQR]	68 [60-79]	67,5 [60-77]
Cimentage [n; (%)]	33 (28,9)	30 (26,3)

Abréviations : n : nombre ; SD : écart-type ; ASA : système de classification *American Society of Anesthesiologists* ; IQR : intervalle interquartile ; IMC : indice de masse corporelle ; Hb : hémoglobininémie.

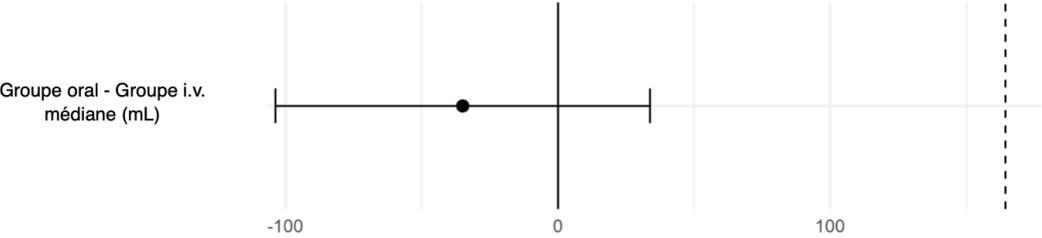
Les délais d'administration de l'acide tranexamique ou du placebo calculés avec un intervalle de confiance à 99% étaient de -139 min (-147 à -132) avant l'incision pour la première dose orale et de -24 min (-26 à -23) pour la première dose intraveineuse. Les deuxième doses orale et intraveineuse ont été administrées 207 min (192 à 217) après l'incision (Figure 9).



**Figure 9** : Ligne du temps de l'administration effective de l'acide tranexamique avec un intervalle de confiance de 99% (IC99%). H-2 : 2 heures avant l'incision ; H+4 : 4 heures après l'incision ; PO1 : première dose orale en tant que prémédication ; IV1 : première dose intraveineuse ; PO2 et IV2 : secondes doses orale et intraveineuse, respectivement.

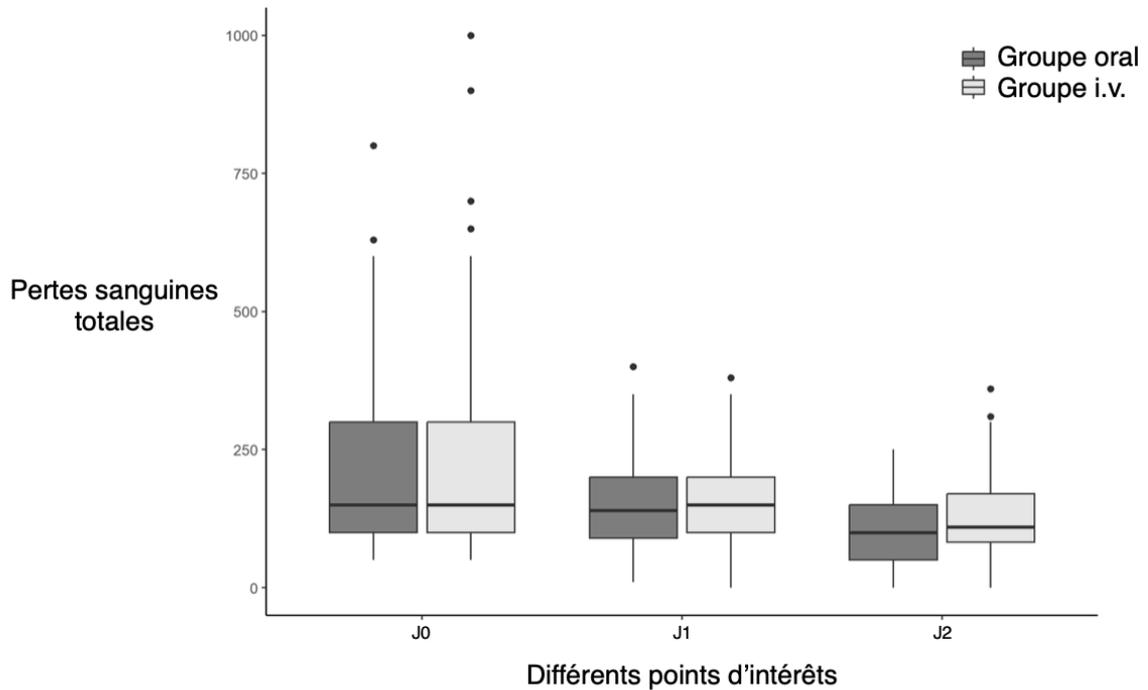
La différence des médianes entre les groupes concernant les pertes totales mesurées de sang avec un intervalle de confiance à 95% était de -35 mL (-103,77 à 33,77,  $p < 0,001$ ), dans la marge de non-infériorité, ce qui permet d'accepter l'hypothèse de non-infériorité (Figure 10). La médiane interquartile de ces pertes sanguines totales mesurées était de 480 mL [350 à 565] dans le groupe intraveineux et de 445 mL [323 à 558] dans le groupe oral. Selon l'analyse par GLMM, les pertes sanguines totales

mesurées n'étaient pas significativement différentes entre les groupes, quel que soit le moment de la mesure, et sans effet significatif de l'affiliation au groupe ( $F_{(1,207)}=0,948$ ;  $p=0,331$ ) ou de l'interaction entre le temps et le groupe ( $F_{(2,311)}=0,293$ ;  $p=0,682$ ) (Figure 11).



	Différence (IC 95%)	p	Test
Groupe oral – Groupe i.v. (mL) médiane	-35 (-103,77 ; 33,77)	< 0.001	Non-infériorité selon le test U de Mann Whitney

**Figure 10 :** Médiane des différences de pertes sanguines totales (IC95%). IC : intervalle de confiance.



<b>Groupe oral: moyenne</b> (mL) IC 95 %	220,2 186,5 - 253,9	147,9 131,2 - 164,6	105,6 91,7 - 119,4
<b>Groupe i.v.: moyenne</b> (mL) IC 95 %	224,7 191,7 - 257,6	152,9 136,6 - 169,2	125,3 111,7 - 138,8
<b>Moyenne des différences</b> (mL) IC 95 %	-4,5 -51,6 - 42,7	-5,0 -28,3 - 18,4	-19,7 -39,1 - 0,3

**Figure 11 :** Évolution de la perte sanguine totale au cours du temps dans le groupe oral (gris foncé) et dans le groupe i.v. (gris clair). Les chiffres ont été arrondis à la première décimale, avec l'intervalle de confiance à 95% des moyennes et de la moyenne des différences. J0 : perte sanguine peropératoire ; J1 : un jour après la chirurgie ; J2 : 2 jours après la chirurgie ; IC : intervalle de confiance.

De même, les groupes ne différaient pas en ce qui concerne l'évolution des pertes sanguines calculées. La médiane interquartile de celles-ci au 3<sup>ème</sup> jour était de 859 mL [519 à 1133] dans le groupe intraveineux et de 840 mL [583 à 1195] dans le groupe oral ( $p=0,63$ ).

L'incidence des transfusions allogéniques était similaire entre les groupes ( $n=1$  ou 0,9% des patients transfusés dans chaque groupes). Aucune différence entre les groupes n'a été observée quant aux autres résultats secondaires ; aucun effet de

groupe ou d'interaction entre le temps et le groupe n'a été mis en évidence pour les mesures biologiques de l'hémoglobininémie, des D-dimères, de l'hématocrite, du fibrinogène, de la CRP, de la créatinine, ou du taux de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft-Gault (Annexe 1). Aucun événement indésirable lié au protocole n'a été noté.

## **Discussion**

Le principal résultat de notre étude est la démonstration de la non-infériorité de la version orale de l'acide tranexamique par rapport à sa forme intraveineuse en ce qui concerne les pertes de sang périopératoires mesurées lors de l'arthroplastie totale de la hanche par voie postérieure. Notre résultat principal est étayé par l'absence de différences entre les groupes au fil du temps en ce qui concerne les résultats secondaires tels que les pertes de sang journalières calculées, le taux de transfusion, l'hémoglobininémie et l'hématocrite, ou les marqueurs de l'activité de l'acide tranexamique tels que la CRP, la fibrogénémie ou les D-dimères. Nos résultats complètent les conclusions des méta-analyses récentes,<sup>127,128</sup> soulignant la nécessité de réaliser des essais cliniques supplémentaires pour démontrer que l'administration orale d'acide tranexamique est une alternative crédible à la voie intraveineuse.

Bien qu'une autre large étude randomisée concomitante à la nôtre ait été menée récemment et qu'elle ait aussi conclu à la non-infériorité en termes d'efficacité de l'acide tranexamique lors d'arthroplasties totales de la hanche, les auteurs ont concédé que certaines limitations, en particulier concernant la part importante de la population qu'ils ont exclue de leur étude, constituaient une faiblesse pour une généralisation de leurs résultats.<sup>138</sup> Notre étude confirme leurs résultats et se distingue par son caractère

plus inclusif et donc plus adapté au contexte de cette chirurgie. En effet, nous avons limité les critères d'exclusion afin de davantage se conformer à la réalité médicale de nos patients. Avec ces résultats qui confirment leurs conclusions, nous sommes maintenant en mesure d'affirmer que l'acide tranexamique oral est une alternative à la forme intraveineuse pour la plupart des patients programmés pour une arthroplastie totale de la hanche par abord postérieur, à l'exception de ceux qui ont été exclus de notre étude (allergie connue à l'acide tranexamique, insuffisance rénale, maladie thromboembolique récente, antécédents de chirurgie bariatrique, diabète non contrôlé, double antiagrégation plaquettaire non-arrêtée ou reprise précoce de l'anticoagulation avant retrait du drain chirurgical).

Un avantage secondaire de la version orale de l'acide tranexamique est l'optimisation pharmaco-économique. Bien que le cout exact de l'administration orale et intraveineuse soit complexe à évaluer, en fonction de la chaîne d'approvisionnement ou du pays, le gain financier est estimé entre 33 et 94\$ (14\$ pour la dose orale contre 47 à 108\$ pour la dose intraveineuse), ou de l'ordre de 70 à 90%, selon les études considérées.<sup>127,139,140</sup> En Belgique, en 2023, une dose orale de 2 g d'acide tranexamique coûtait 2,66€, et une dose intraveineuse de 1 g, 4,15€. Avec le cout de la tubulure de perfusion et du sérum physiologique à 0,9%, on estime un rapport de cout de 1/4 à 1/5 entre ces deux formes. En outre, la charge de travail des infirmier(e)s concernant la préparation et l'administration du médicament est allégée si l'on considère la forme orale. Bien qu'il ne soit pas facile d'évaluer avec précision les économies liées à la réduction de la charge de travail infirmier, on peut s'attendre à des gains supplémentaires, non seulement en termes de couts, mais aussi en termes de bénéfices pour l'efficacité du système de soins de santé. En effet, depuis la

pandémie de COVID-19, les hôpitaux souffrent d'une pénurie d'infirmier(e)s. A titre d'exemple, au sein de notre établissement, nous sommes passés de quatre infirmier(e)s en permanence dans une unité d'orthopédie de 30 lits à deux ou trois, et les services sont de plus en plus dotés d'équipes mixtes composées d'infirmier(e)s épaulés par des aides-soignants. Cependant, en Belgique, les aides-soignants ne peuvent pas préparer ou administrer les médicaments par voie intraveineuse. *A contrario*, ils peuvent administrer aux patients les traitements oraux préparés par les infirmier(e)s. Par conséquent, le passage de la voie intraveineuse à la voie orale représente une alternative avantageuse dans un contexte de pénurie d'infirmier(e)s.

Notre étude présente des limites. Premièrement, le moment de l'administration orale préopératoire n'a pas été conforme au protocole de l'étude (Figure 3). Bien que tous les patients aient reçu cette dose orale dans un intervalle de temps relativement étroit (IC99%: -147 à -132 minutes), la majorité a reçu la dose orale plus de 120 minutes avant l'incision de la peau. Une concentration plasmatique d'acide tranexamique de l'ordre de 10 à 15 mg.L<sup>-1</sup> est nécessaire pour assurer une inhibition maximale de la fibrinolyse.<sup>132</sup> Or, pour l'acide tranexamique oral, cette concentration cible est atteinte après 66 min et reste efficace pendant 2,7 heures (162 minutes).<sup>120</sup> Malgré une administration survenant plus tôt que prévu, aucun impact sur les saignements périopératoires n'a été mis en évidence. Dans la mesure où notre essai reflète la pratique clinique réelle, il constitue un argument supplémentaire en faveur de l'administration orale. En effet, les contraintes organisationnelles d'un bloc opératoire permettent rarement d'administrer la prémédication dans un délai aussi strict. On peut aussi se demander si l'administration d'une dose plus élevée d'acide tranexamique serait bénéfique, mais cela ne semble pas être le cas si l'on se réfère aux résultats

d'études antérieures.<sup>70,125</sup> Le *consensus* actuel recommande l'utilisation de la dose la plus faible possible pour atteindre la concentration sanguine efficace, c'est-à-dire 1 g intraveineux ou 2 g par voie orale.<sup>120</sup> En outre, l'administration de doses multiples ne semble pas offrir davantage d'épargne sanguine par rapport à une dose unique, du moins pour les opérations relativement courtes telles que l'arthroplastie de la hanche.<sup>69,70</sup>

Deuxièmement, notre quantification des pertes sanguines totales a pris en compte les pertes peropératoires collectées dans le réservoir d'aspiration et celles postopératoires au niveau du drain, mais négligeait les pertes occultes retenues dans les champs opératoires et les compresses. Plusieurs études ont tenté d'établir une méthode fiable d'évaluation de ces pertes occultes, mais aucune n'y est parvenue. Par conséquent, les pertes externes, objectivables qualitativement, sont couramment utilisées comme objectif primaire.<sup>137,141</sup> Cette méthode, associée à un large échantillon de patient, permet une extrapolation fiable des pertes sanguines totales, les pertes occultes ayant un impact similaire sur les deux groupes. De plus, pour pallier cette limitation, nous avons évalué les pertes sanguines calculées selon la formule de Camarasa et sommes parvenus à des conclusions similaires.

Troisièmement, l'incidence des complications, telles que les événements cardiaques ou thromboemboliques mais aussi la durée du séjour, n'a pas été enregistrée dans notre étude. Cependant, la sécurité de l'acide tranexamique a été évaluée dans deux méta-analyses récentes, qui ont conclu que son administration n'était pas associée à une augmentation des taux de complications thrombogènes.<sup>123,124</sup> Quant au risque épiléptogène chez les patients recevant de l'acide tranexamique et souffrant d'insuffisance rénale, le risque de convulsions reste

faible et principalement lié à sa concentration plasmatique.<sup>118</sup> Avec les doses usuelles que nous administrons, qu'elles soient orales ou intraveineuses, ce risque est faible.<sup>118</sup> Le profil de sécurité de l'acide tranexamique administré par voie orale est certainement meilleur à cet égard, car elle permet de lisser le pic de concentration plasmatique.

En conclusion, les résultats de notre essai clinique monocentrique confirment la non-infériorité de l'administration d'acide tranexamique par voie orale par rapport à la voie intraveineuse en ce qui concerne les pertes sanguines dans le cadre d'une arthroplastie de la hanche et s'affirme comme une alternative attrayante à la voie intraveineuse dans le cadre du deuxième pilier du PBM lors de chirurgies orthopédiques majeures.



## Discussion et conclusions

Les principaux résultats de nos recherches démontrent, d'une part, que le *cell-saver* a été utilisé avec succès pour la majorité de nos patients bénéficiant d'une révision aseptique d'arthroplastie totale de la hanche et en particulier lors d'un changement du composant fémoral de la prothèse. Sur cette base, nous recommandons d'envisager son utilisation systématique dans cette indication et de l'utiliser *a minima* comme simple collecteur dans un premier temps pour toute chirurgie potentiellement hémorragique en accord avec les recommandations.<sup>53</sup> Ce mode d'utilisation est à mettre en parallèle avec nos résultats concernant les révisions de prothèse limitées au cotyle. D'autre part, nos recherches confirment la non-infériorité de l'administration d'acide tranexamique par la voie orale par rapport à la voie intraveineuse lors d'une chirurgie d'arthroplastie de la hanche par voie postérieure. Ces résultats ouvrent la voie à une alternative attrayante à l'administration intraveineuse dans le cadre du second pilier du PBM.

Nos résultats concernant l'acide tranexamique, bien que focalisés sur une prise en charge orthopédique particulière, ne signifient pas qu'ils ne puissent pas être extrapolés à d'autres voies d'abord chirurgical pour l'arthroplastie de la hanche ou d'autres chirurgies orthopédiques majeures telles que l'arthroplastie du genou et de l'épaule. Il en est de même pour l'utilisation du *cell-saver* qui pourrait être envisagée lors d'autres procédures orthopédiques à hauts risques hémorragiques, telles que les reprises d'arthroplasties du genou ou les fractures périprothétiques de la hanche et du genou.

Cependant, nos objectifs se concentraient largement sur des mesures quantifiables (taux de transfusion, hémoglobininémie, pertes sanguines...) afin d'améliorer la qualité des soins aux patients. Cette approche traditionnelle d'évaluation des paramètres biologiques ou de morbi-mortalité à court terme, communément désignés sous le vocable *problem-oriented medical care*, bien qu'utile et plus simple à évaluer, ne reflète pas toujours les besoins du patient.<sup>142</sup> La principale faiblesse de cette démarche repose sur l'évaluation d'événements ou de marqueurs jugés comme pertinents par le médecin-chercheur, mais ne tenant pas compte du patient dans son individualité.<sup>143</sup> L'émergence des concepts de *patient-reported outcome measures* (PROMs) et de *patient-reported experience measures* (PREMs), respectivement correspondant à l'évaluation de la récupération fonctionnelle postopératoire et l'évaluation de l'expérience vécue par le patient, sont des mesures complémentaires de la qualité des soins qui s'intéressent aux cinq domaines considérés comme pertinents pour les patients, à savoir : la survie, la satisfaction, la récupération, le bien-être et la qualité de vie.<sup>142-144</sup> Les PROMs et les PREMs sont évalués grâce à des questionnaires validés et complétés par le patient lui-même en pré- et postopératoire, idéalement à court, moyen, voire long termes, permettant ainsi de suivre l'évolution des résultats en fonction du temps. Les PROMs et les PREMs sont en plein essor depuis une quinzaine d'années et leur intégration s'impose de plus en plus comme une condition *sine qua non* à la recherche clinique.<sup>145,146</sup> Les nombreux scores développés pour évaluer ces paramètres sont répartis en 2 catégories permettant d'évaluer soit une situation chirurgicale particulière tel le QoR-15 (*Quality of Recovery-15*), portant sur la récupération fonctionnelle des patients en 15 questions (Annexe 4),<sup>147,148</sup> soit l'état de santé général du patient et sa qualité de vie avec des scores tels

que le EQ-5D-5L au travers de 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur (ou la gêne) et l'anxiété (ou la dépression) (Annexe 5).

Ces méthodes de mesures alternatives de la qualité des soins n'ont pas uniquement vocation à être déployées dans le cadre de l'évaluation des protocoles ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), ou GRACE (Groupe de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie). En effet, le récent *consensus* à propos de la définition du PBM fait aussi référence à cette approche davantage centrée sur le patient.<sup>1,149</sup> Toutefois, les questionnaires à soumettre aux patients et les paramètres qui devraient être ciblés restent pour l'instant mal définis.<sup>149</sup>

En dépit de ces dernières considérations, nos études ne répondent pas à ces attentes en matière d'évaluation centrée sur le patient. Cependant, la récente définition du PBM est ultérieure à l'enregistrement de nos études. De plus, les particularités méthodologiques respectives de nos travaux en font un obstacle à une analyse centrée sur les PROMs ou les PREMs. D'une part, l'étude à propos de l'efficacité du *cell-saver*, du fait de son caractère rétrospectif et de l'absence de réponses à un questionnaire préalablement rempli par le patient avant la chirurgie rendent impossible ce type d'évaluation. D'autre part, la seconde étude porte sur l'usage d'acide tranexamique oral comparativement à la forme intraveineuse. Or la méthodologie de non-infériorité appliquée impose comme objectif primaire un résultat du traitement de référence considéré. En d'autres termes, l'objectif primaire de l'étude se devait d'être un résultat préalablement publié à propos de l'efficacité de l'acide tranexamique intraveineux, évalué par la variation de l'hémoglobinémie, les pertes sanguines périopératoires, ou le taux d'exposition à la transfusion allogénique. Aucune étude, à

notre connaissance, n'a intégré les PROMs et les PREMs comme objectif primaire corrélé à l'utilisation d'acide tranexamique par voie orale.

Pour autant, nous pensons que nos recherches ont un intérêt réel et, modestement, que nos résultats contribueront à améliorer l'observance des programmes d'épargne sanguine. De plus, dans le cadre de nos recherches à propos de la forme orale d'acide tranexamique, son cout réduit, son conditionnement et sa simplicité d'utilisation s'avéreraient particulièrement intéressants pour l'implémentation de programmes d'épargne sanguine dans les pays émergents.

# **Perspectives**

## **Prélude au chapitre 3 – Fer intraveineux**

*Évaluation de l'efficacité du carboxymaltose ferrique intraveineux en préopératoire afin d'améliorer la récupération fonctionnelle après une arthroplastie totale du genou chez le patient anémique : étude prospective randomisée, résultats préliminaires*

### **Introduction**

La prévalence de l'anémie des patients bénéficiant d'une arthroplastie totale du genou est de 13,2% en préopératoire, mais avoisine 90% en postopératoire.<sup>34,35</sup> Comme développé en introduction, en plus d'être le principal facteur prédictif de transfusion périopératoire, l'anémie est un facteur de risque indépendant de la mortalité à 30 jours et de la morbidité.<sup>30-38</sup>

L'administration de fer intraveineux s'est avérée efficace afin de corriger l'anémie préopératoire et prévenir l'anémie postopératoire.<sup>43,150</sup> Cependant, les bénéfices en termes de réduction d'exposition aux transfusions allogéniques ne semblent pas évidents à ce stade.<sup>29,81</sup> De même, l'anémie postopératoire semble relativement inéluctable lors d'une chirurgie orthopédique majeure indépendamment de l'application ou non d'un programme d'épargne sanguine. Seule l'anémie sévère ( $Hb < 8 \text{ g.dL}^{-1}$ ) en est statistiquement moins fréquente.<sup>34</sup>

Afin d'évaluer l'intérêt de l'administration de fer intraveineux en préopératoire à des patients anémiques lors d'une arthroplastie totale du genou, nous avons élaboré

une troisième étude, laquelle intègre spécifiquement des paramètres centrés sur les patients afin de se conformer aux nouvelles exigences en matière de recherche clinique.

### ***Matériaux et méthodes***

Cet essai clinique prospectif et randomisé a été approuvé par notre comité d'éthique hospitalo-facultaire universitaire de Liège (Président : V. Seutin ; numéro IRB : 707) sous le numéro d'étude 2022/92 le 3 juin 2022. Préalablement au recrutement des patients, le protocole d'étude a été enregistré dans le registre européen des essais cliniques sous le numéro EudraCT 2022-001252-41 le 3 juin 2022 (investigateur principal : N. Piette). Cette étude a été rédigée conformément aux directives CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trails*) et réalisée conformément à la version la plus récente de la Déclaration d'Helsinki. L'acquisition des données a lieu depuis le 20 septembre 2022 et est toujours en cours au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU de Liège), en Belgique.

Les patients anémiques (hémoglobininémie  $<13 \text{ g.dL}^{-1}$ ) programmés pour une arthroplastie totale du genou sous anesthésie rachidienne sont approchés pour être inclus dans cette étude. Les critères d'inclusion sont des patients adultes ( $>18$  ans) avec un score ASA I ou II. Les critères d'exclusion comprennent le refus d'être inclus, l'allergie connue au carboxymaltose ferrique, ou l'inaptitude à comprendre le protocole. Les autres critères d'exclusion sont l'insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault inférieure à  $30 \text{ mL.min}^{-1}$ , une anémie inférieure à  $11 \text{ g.dL}^{-1}$ , une obésité sévère avec un indice de masse corporelle supérieur à 35, un dysmétabolisme du fer, une cirrhose hépatique, une cytolys

hépatique biologique, des antécédents de transfusion endéans le mois précédant l'intervention, une grossesse, ou une maladie hématologique congénitale ou acquise qui interfère avec l'hématopoïèse. Les patients bénéficiant d'un traitement par anticoagulants oraux ou une double antiagrégation pour lesquels un arrêt préopératoire selon les recommandations de l'*American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine* (ASRAPM, 4<sup>ème</sup> édition 2018)<sup>50</sup> ne peut pas être réalisé, ou pour lesquels il y a nécessité d'initier une anticoagulation thérapeutique par héparine de bas poids moléculaire avant le retrait du drain chirurgical (par exemple, prothèse valvulaire mécanique), sont également exclus.

Suivant, les résultats de la randomisation, la veille de l'intervention, l'infirmier(e) du service est chargé(e) d'administrer par voie intraveineuse 50 mL de sérum physiologique (groupe placebo) ou une solution de 20 mL de carboxymaltose ferrique 50 mg.mL<sup>-1</sup> diluée avec 30 mL de sérum physiologique soit 1000 mg de fer (groupe fer).

Le jour de l'intervention, les patients reçoivent une prémédication orale comprenant 2 g d'acide tranexamique, 24 mg de dexaméthasone et 60 mg d'etoricoxib une heure avant l'intervention. Une perfusion de solution de Hartmann est initiée à un débit ajusté en fonction des pertes sanguines peropératoires. Des techniques d'analgésie multimodales, telles qu'un bloc du nerf saphène au niveau du canal des adducteurs ainsi qu'une infiltration d'anesthésiques locaux entre l'artère poplitée et la capsule du genou (iPACK),<sup>151</sup> sont réalisées conformément aux recommandations les plus récentes.<sup>152-154</sup> Du paracétamol est prescrit à raison de 1 g toutes les 6 heures, de l'etoricoxib à raison de 60 mg toutes les 24 heures ainsi que du tramadol à libération prolongée à raison de 100 mg toutes les 12h. L'oxycodone sublingual est utilisé pour

l'analgésie de secours. Une seconde dose de 2 g d'acide tranexamique est administrée oralement 4 heures après le début de l'intervention.

La chirurgie est réalisée sous garrot pneumatique. A la discrétion du (de la) chirurgien(ne), certains patients bénéficient d'un cimentage d'un ou plusieurs des composants. Un drain unique est placé au contact de la capsule articulaire et est retiré 48 heures après l'intervention. Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire, à savoir de l'énoxaparine 40 mg toutes les 24 heures, est initiée 6 heures après l'opération et poursuivie à raison d'une fois par jour à 20 heures. Une prophylaxie antibiotique est administrée en utilisant 2 g de cefazoline intraveineux au minimum 30 minutes avant l'incision de la peau.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer si la supplémentation en carboxymaltose ferrique permet, 15 jours après un arthroplastie totale du genou, une amélioration significative de la récupération fonctionnelle, équivalente, selon Myles P. et al., à un gain de 5,8 points au résultat du QoR-15.<sup>148,155,156</sup>

Les mesures secondaires incluent les résultats des scores QoR-15 (Annexe 4), EQ-5D-5L (Annexe 5) et une échelle de fatigue (*fatigue severity scale, FSS*) (Annexe 6) et leur évolution au cours du temps, tels que mesurés aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> jours postopératoires. Des paramètres biologiques tels que l'hémoglobémie, l'hématocrite, la réticulocytose sanguine, le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique sont aussi évalués les 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> et 42<sup>ème</sup> jours postopératoires. Une stratégie transfusionnelle restrictive est d'application avec un seuil correspondant à des manifestations cliniques ou une hémoglobémie inférieure à 7 g.dL<sup>-1</sup>. Les transfusions sont comptabilisées durant toute la durée de l'hospitalisation.

Sur base d'une analyse préliminaire de données périopératoires non publiées, les résultats au test QoR-15 à la suite d'une arthroplastie totale du genou étaient en moyenne de 106,5 points. Une variation de 5,8 points étant considérée comme cliniquement relevante, 40 patients sont nécessaires pour atteindre une puissance statistique de 90% à un seuil alpha de 0,05. En présupposant la perte de 15% des données et d'échappement au protocole après la randomisation, le recrutement de 46 patients est prévu.

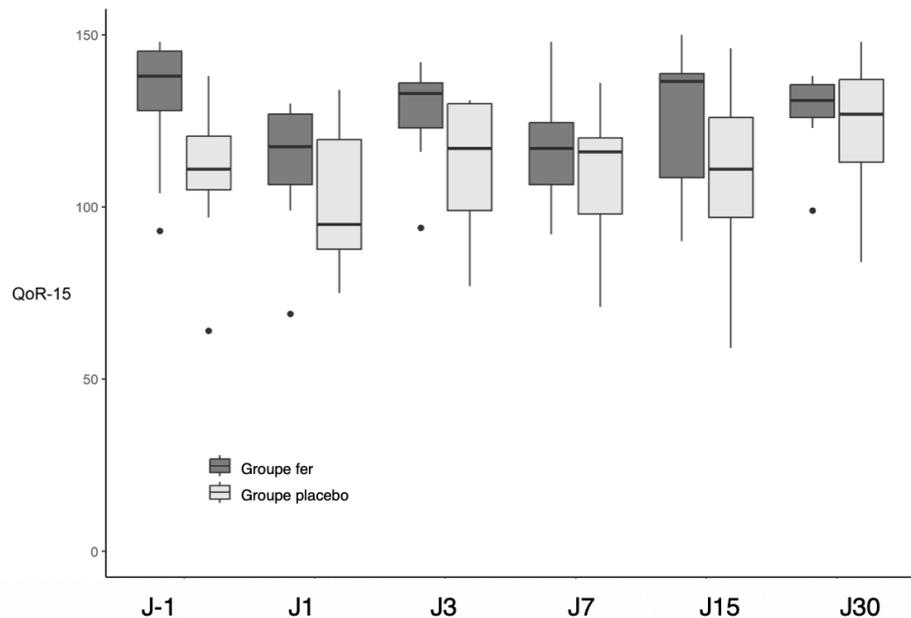
Après des explications exhaustives à propos de l'étude et de son intérêt scientifique par l'investigateur principal (NP), le consentement éclairé et signé du patient doit être obtenu avant l'inclusion dans cette étude. Suivant le ratio de 1:1, les patients sont enrôlés dans deux groupes à l'aide d'une liste de randomisation générée par un ordinateur. Les anesthésistes, chirurgien(ne)s, infirmier(e)s et patient(e)s ignorent le contenu des solutions préparées par l'investigateur principal, grâce à l'usage de seringues et de tubulures orange masquant la couleur de la solution ferrique ou du sérum physiologique.

### ***Résultats préliminaires***

Nos résultats préliminaires portant sur 18 patients ont été présentés sous la forme d'un *abstract* au congrès de la Société Française d'Anesthésie Réanimation en septembre 2023 ([Annexe 7](#)).

Les caractéristiques démographiques, médicales et chirurgicales étaient similaires entre les groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour le résultat au questionnaire QoR-15 le 15<sup>ème</sup> jour postopératoire [moyenne (écart-type) ; groupe placebo 110,22 (24,84) ; groupe fer 125,50 (21,75) ;

$p=0,20$ ). De même, aucun effet de groupe ou d'interaction entre le temps et le groupe n'a été mis en évidence pour les mesures répétées du QoR-15 (Figure 12). Une différence significative a cependant été mise en évidence pour l'hémoglobininémie au 42<sup>ème</sup> jour postopératoire [moyenne (écart-type) ; groupe placebo -0,8 g.dL<sup>-1</sup> (0,9) ; groupe fer 0,5 g.dL<sup>-1</sup> (1,1) ;  $p=0,014$ ).



	J-1	J1	J3	J7	J15	J30
<b>Groupe placebo: moyenne</b>	121	110	118	110	119	134
IC 95%	103 - 139	89 - 131	103 - 132	92 - 128	100 - 137	121 - 146
<b>Groupe fer: moyenne</b>	126	107	122	114	115	126
IC 95%	106 - 146	84 - 130	106 - 138	95 - 134	95 - 136	112 - 140
<b>Moyenne des différences</b>	-4,8	3,4	-4,2	-4,1	3,3	7,5
IC 95%	-31 - 22	-28 - 34	-26 - 18	-31 - 22	-25 - 31	-11 - 27

**Figure 12 :** Évolution du résultat au QoR-15 au cours du temps dans le groupe fer (gris foncé) et dans le groupe placebo (gris clair). Les chiffres ont été arrondis à la première décimale, avec l'intervalle de confiance à 95% des moyennes et de la moyenne des différences. QoR-15 : *Quality Of Recovery-15* ; J-1 : jour préopératoire ; J1 : 1<sup>er</sup> jour postopératoire ; J3-7-15-30 : 3<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> jours postopératoires, respectivement ; IC : intervalle de confiance.

### Conclusions préliminaires

Ces résultats partiels devront être confirmés lorsque le recrutement complet de l'échantillon de patient sera atteint. Toutefois, ces éléments nous permettent d'ores et déjà d'envisager les atouts et les faiblesses de notre étude. Notre méthodologie nous semble rigoureuse, en témoigne le paramètre de variation du QoR-15 clairement démontré dans ce contexte comme cliniquement significatif.<sup>155,156</sup> De plus, notre étude s'inscrit pleinement en réponse à la définition récente du PBM et permettra d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de carboxymaltose ferrique dans le contexte d'une arthroplastie totale du genou à travers la réhabilitation fonctionnelle. Cependant, la petite taille d'échantillon nécessaire afin de répondre à notre objectif primaire, 40 patients, ne permettra pas d'interpréter les données supplémentaires collectées relatives à la morbi-mortalité tels que l'insuffisance rénale aiguë, les infections et les accidents vasculaires cérébraux, et la durée de séjour. Or, en l'absence de résultats probants quant aux scores d'évaluation fonctionnelle, s'ils se confirmaient, il faudra se garder d'une conclusion trop hâtive sur l'inefficacité du fer intraveineux. L'autre critique majeure de cette étude est le moment de l'administration de la supplémentation ferrique. Conformément à la physiologie de l'hématopoïèse, une administration trois semaines avant la chirurgie aurait été préférable, afin de se conformer davantage aux recommandations de la prise en charge de l'anémie préopératoire et de l'application du PBM.

## **Perspectives**

Les perspectives résultant de nos travaux sont tout d'abord de finaliser le recrutement des patients de notre troisième étude et d'en publier les résultats.

Les recherches futures devront, quant à elles, être conformes à la récente définition du PBM en intégrant nécessairement la dimension centrée sur le patient. Outre cette évaluation de la récupération fonctionnelle, des recommandations pour définir une méthodologie harmonisée de la recherche dans le domaine de l'épargne sanguine sont nécessaires. En effet, eu égard aux nombreuses lectures et références ayant inspiré ce travail, l'hétérogénéité de la littérature se rapportant au PBM est manifeste et compromet les conclusions des essais et des méta-analyses sur le sujet. Les différentes sociétés savantes traitant de l'épargne sanguine pourraient s'inspirer du groupe de travail PROSPECT (*PROcedure-SPECific postoperative pain management*).<sup>157</sup> Leur initiative vise à améliorer la prise en charge analgésique et impose comme prérequis une analgésie minimale telle que le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens à l'évaluation de toute nouvelle intervention analgésique (e.g., bloc nerveux périphérique). Leurs recommandations reposent sur cette méthodologie rigoureuse qui pourrait être extrapolée aux travaux sur le PBM.

A ce titre, notre 3<sup>ème</sup> étude en cours s'inscrit pleinement dans ces perspectives. D'une part elle évalue une intervention du PBM, l'administration de fer intraveineux préopératoire chez des patients anémiques bénéficiant d'une arthroplastie du genou, selon des paramètres traditionnels tels que l'hémoglobinémie et le taux de transfusion mais dont l'objectif principal repose sur des PROMs. D'autre part, l'étude intègre dans le protocole les éléments de base du PBM applicable pour ce type de chirurgie, soit une approche restrictive de la transfusion, un usage systématique de l'acide tranexamique, et une gestion idoine des anticoagulants et anti-agrégants. Une prévention de l'hypothermie à l'aide de *Bair Hugger* est aussi systématique

d'application 30 minutes avant l'induction mais n'avait pas été explicitement documentée dans le protocole.

En conclusion, un processus méthodologique bien défini comprenant une revue systématique de la littérature disponible, spécifique à la procédure, ainsi que l'application d'une prise en charge minimale standardisée relative au PBM permettra d'isoler le paramètre d'épargne sanguine étudié et d'homogénéiser la littérature en réduisant les facteurs confondants. Enfin, au-delà des études et de la littérature, l'implémentation du concept d'épargne sanguine demeure limitée par de nombreux obstacles tels que le manque de connaissances ou de formations, l'absence de concertation multidisciplinaire, la résistance au changement due à la « culture » de l'hôpital ou encore le manque de ressources,<sup>158</sup> autant de défis qui s'imposent à nous pour transposer la recherche théorique à la pratique clinique.



## **Bibliographie**

1. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, *et al.* A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:476–488.
2. Walton MT. The First Blood Transfusion: French or English? *Medical History* 1974; **18**:360–364.
3. Myhre BA. The first recorded blood transfusions: 1656 to 1668. *Transfusion* 1990; **30**:358–362.
4. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century - Part 1. *Transfusion Medicine* 2012; **22**:308–314.
5. James Blundell B. *Some account of a obstinate vomiting, in which an attempt was made to prolong life, injection of blood into the veins.* 1818.
6. Gammon RR, Almozain N, Jindal A, *et al.* Patient blood management, past, present and future. *Annals of Blood* 2024; **9**:7–7.
7. Farmer SL, Isbister J, Leahy MF. History of blood transfusion and patient blood management. *Transfusion-Free Medicine and Surgery* 2014; 1–18.
8. DeWitt S. The blood plasma for Great Britain Project. 1941; 27–38.
9. Ott DA. Cardiovascular Surgery in Jehovah's Witnesses. *JAMA* 1977; **238**:1256.
10. Cooley DA, Beall AC, Grondin P. Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. *Surgery* 1962; **52**:713–9.
11. Frank SM, Pippa A, Sherd I, *et al.* Methods of Bloodless Care, Clinical Outcomes, and Costs for Adult Patients Who Decline Allogeneic Transfusions. *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:576–585.

12. Cooley DA. Conservation of Blood During Cardiovascular Surgery. *The American Journal of Surgery* 1995; **170**:53S-59S.
13. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, *et al.* Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2016; **316**:2025–2035.
14. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management-An overview. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology* 2013; **27**:69–84.
15. Isbister J. Why Should Health Professionals be Concerned about Blood Management and Blood Conservation? *Updates in Blood Conservation and Transfusion Alternatives* 2005; 3–7.
16. Trentino KM, Mace HS, Leahy MF, *et al.* Appropriate red cell transfusions are often avoidable through Patient Blood Management. *Blood Transfusion* 2021; **19**:177–178.
17. Pavenski K, Howell A, Mazer CD, *et al.* ONTraC: A 20-Year History of a Successfully Coordinated Provincewide Patient Blood Management Program: Lessons Learned and Goals Achieved. *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:448–458.
18. Shander A, Fink A, Javidroozi M, *et al.* Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: The international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfusion Medicine Reviews* 2011; **25**.
19. Shander A, Roy RC. Postoperative anemia: A sign of treatment failure. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **122**:1755–1759.
20. Frietsch T, Shander A, Faraoni D, *et al.* Patient Blood Management is not about blood transfusion: It is about patients' outcomes. *Blood Transfusion* 2019; **17**:331–333.

21. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, *et al.* Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care. *Anesthesia and Analgesia* 2020; **130**:1364–1380.
22. Shander A, Javidroozi M, Perelman S, *et al.* From bloodless surgery to patient blood management. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine* 2012; **79**:56–65.
23. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *The Lancet* 2013; **381**:1855–1865.
24. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, *et al.* Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; **321**:983–997.
25. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, *et al.* Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023; **330**:1892–1902.
26. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, *et al.* A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; **123**:615–624.
27. Gómez-Ramírez S, Jericó C, Muñoz M. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. *Transfusion and Apheresis Science* 2019; **58**:369–374.
28. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A, *et al.* The Global Burden of Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2016; **30**:247–308.
29. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, *et al.* Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2020; **396**:1353–1361.

30. Fowler A, Ahmad T, Phull M, *et al.* Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery - CORE Reader. *British Journal of Surgery* 2015; **102**:1314–1324.
31. Lu M, Sing DC, Kuo AC, *et al.* Preoperative Anemia Independently Predicts 30-Day Complications After Aseptic and Septic Revision Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2017; **32**:S197–S201.
32. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery. *Circulation* 2008; **117**:478–484.
33. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, *et al.* Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe\*. *Transfusion* 2003; **43**:459–469.
34. Lasocki S, Krauspe R, Von Heymann C, *et al.* PREPARE: The prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: A multicentre, observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2015; **32**:160–167.
35. Spahn DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery A Systematic Review of the Literature. *Anesthesiology* 2010; **113**:482–95.
36. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, *et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2011; **378**:1396–1407.
37. Hare GMT, Mazer CD. Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. *Anesthesiology* 2021; **135**:520–530.
38. Fowler AJ, Ahmad T, Abbott TEF, *et al.* Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: an observational cohort study in low-,

middle-, and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia* 2018; **121**:1227–1235.

39. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, *et al.* Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *British Journal of Anaesthesia* 2011; **106**:13–22.

40. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, *et al.* Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2014; **113**:402–409.

41. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, *et al.* International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; **72**:233–247.

42. Biboulet P, Bringuier S, Smilevitch P, *et al.* Preoperative epoetin- $\alpha$  with intravenous or oral iron for major orthopedic surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2018; **129**:710–720.

43. Yoo S, Bae J, Ro DH, *et al.* Efficacy of intra-operative administration of iron isomaltoside for preventing postoperative anaemia after total knee arthroplasty: A randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2021; **38**:358–365.

44. Voorn VMA, van der Hout A, So-Osman C, *et al.* Erythropoietin to reduce allogeneic red blood cell transfusion in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Vox Sanguinis* 2016; **111**:219–225.

45. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, *et al.* Blood use in elective surgery: The Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007; **47**:1468–1480.

46. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, *et al.* Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* 2017; **34**:332–395.
47. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021; **42**:373–498.
48. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, *et al.* 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; **149**:E1–E156.
49. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal* 2013; **34**:2746–2751.
50. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, *et al.* Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018; **43**:263–309.
51. Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, *et al.* Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *European Journal of Anaesthesiology* 2022; **39**:100–132.
52. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, *et al.* Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European Journal of Anaesthesiology* 2023; **40**:226–304.

53. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, *et al.* Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; **73**:1141–1150.
54. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet* 2016; **387**:2655–2664.
55. Carella M, Beck F, Piette N, *et al.* Effect of preoperative warming on intraoperative hypothermia and postoperative functional recovery in total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Minerva Anestesiologica* 2023; **90**:41-50.
56. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, *et al.* Tranexamic acid in total joint arthroplasty: The endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2019; **44**:7–11.
57. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, *et al.* What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *British Journal of Anaesthesia* 2011; **107**:41–59.
58. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, *et al.* Blood Transfusion Reactions—A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *Journal of Clinical Medicine* 2022; **11**:2859.
59. Goel R, Patel EU, Cushing MM, *et al.* Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surgery* 2018; **153**:826–833.
60. Shander A, Javidroozi M. A Reductionistic Approach to Aged Blood. *Anesthesiology* 2010; **113**:1–3.

61. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *The Lancet* 2007; **370**:1508–19.
62. Erivan R, Villatte G, Dartus J, *et al.* Progression and projection for hip surgery in France, 2008-2070: Epidemiologic study with trend and projection analysis. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* 2019; **105**:1227–1235.
63. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, *et al.* Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2014; **97**:1386–1397.
64. Boralessa H, Goldhill DR, Tucker K, *et al.* National comparative audit of blood use in elective primary unilateral total hip replacement surgery in the UK. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2009; **91**:599–605.
65. Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: A quality improvement cycle. *British Journal of Anaesthesia* 2012; **108**:943–952.
66. Hofmann A, Shander A, Blumberg N, *et al.* Patient Blood Management: Improving Outcomes for Millions While Saving Billions. What Is Holding It Up? *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:511–523.
67. Van Der Linden P, Hardy JF. Implementation of patient blood management remains extremely variable in Europe and Canada: The NATA benchmark project: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2016, **33**:913–921.
68. Lasocki S, Belbachir A, Mertes PM, *et al.* Evaluation of Anemia and Iron Deficiency in French Surgical Departments: The National Multicenter Observational PERIOPES Study. *Anesthesia and Analgesia* 2023; **137**:182–190.

69. Barrachina B, Lopez-Picado A, Remon M, *et al.* Tranexamic acid compared with placebo for reducing total blood loss in hip replacement surgery: A randomized clinical trial. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **122**:986–995.
70. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, *et al.* The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *Journal of Arthroplasty* 2018; **33**:3083-3089.e4.
71. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, *et al.* Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:460–473.
72. Houston BL, Fergusson DA, Falk J, *et al.* Prophylactic tranexamic acid use in non-cardiac surgeries at high risk for transfusion. *Transfusion Medicine* 2021; **31**:236–242.
73. Carson JL, Sieber F, Cook DR, *et al.* Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; **385**:1183–1189.
74. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, *et al.* Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *New England Journal of Medicine* 2011; **365**:2453–2462.
75. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, *et al.* Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; **12**:CD002042
76. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al.* Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**:2133–2144.

77. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al.* Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**:1224–1233.
78. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, *et al.* Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; **321**:983–997.
79. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, *et al.* Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2021; **126**:149–156.
80. Peters F, Ellermann I, Steinbicker AU. Intravenous iron for treatment of Anemia in the 3 perisurgical phases: A review and analysis of the current literature. *Anesthesia and Analgesia* 2018; **126**:1268–1282.
81. Richards T, Miles LF, Clevenger B, *et al.* The association between iron deficiency and outcomes: a secondary analysis of the intravenous iron therapy to treat iron deficiency anaemia in patients undergoing major abdominal surgery (PREVENTT) trial. *Anaesthesia* 2023; **78**:320–329.
82. Roberts GP, Levy N, Lobo DN. Patient-centric goal-oriented perioperative care. *British Journal of Anaesthesia* 2021; **126**:559–564.
83. Demumieux F, Ludes PO, Diemunsch P, *et al.* Validation of the translated Quality of Recovery-15 questionnaire in a French-speaking population. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **124**:761–767.
84. Piette N, Carella M, Beck F, *et al.* Effectiveness of intraoperative cell salvage in aseptic revision total hip arthroplasty: a single-center retrospective study Original study. *ActA AnAesth. Bel* 2022; **73**:117–122.

85. Piette N, Carella M, Beck F, *et al.* Abstract: Clinical Effectiveness of Intraoperative Cell Salvage in Aseptic Revision Total Hip Arthroplasty: a Monocentric 10-years Experience Retrospective Study. *European Journal of Anaesthesiology* 2021; **38**:217.
86. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2010; **105**:401–416.
87. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: A fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfusion* 2011; **9**:139–147.
88. Hishon ML, Ryan A, Lithgow P, *et al.* An evaluation of changes in composition and contamination of salvaged blood from the cardiopulmonary bypass circuit of pediatric patients. *Heart & Lung* 1995; **24**:307–311.
89. Walsh TS, Palmer J, Watson D, *et al.* Multicentre cohort study of red blood cell use for revision hip arthroplasty and factors associated with greater risk of allogeneic blood transfusion. *British Journal of Anaesthesia* 2012; **108**:63–71.
90. Goel R, Patel EU, Cushing MM, *et al.* Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surgery* 2018; **153**:826–833.
91. Rigal JC, Riche VP, Tching-Sin M, *et al.* Cost of red blood cell transfusion; evaluation in a French academic hospital. *Transfusion Clinique et Biologique* 2020; **27**:222–228.
92. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, *et al.* Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; **311**:1317–1326.

93. Riou B, Goodnough LT, Shander A. Patient Blood Management. *Anesthesiology* 2012; **116**:1367–76.
94. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, *et al.* Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery* 2019; **269**:794–804.
95. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, *et al.* Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome. *Annals of Surgery* 2016; **264**:203–211.
96. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, *et al.* A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. *Blood Transfusion* 2019; **17**:16–26.
97. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, *et al.* Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017; **57**:1347–1358.
98. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, *et al.* Blood Transfusion Reactions—A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *Journal of Clinical Medicine* 2022; **11**:2859.
99. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, *et al.* Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; **73**:1141–1150.
100. Moretti VM, Post ZD. Surgical Approaches for Total Hip Arthroplasty. *Indian Journal of Orthopaedics* 2017; **51**:368–376.

101. Palmer AJR, Lloyd TD, Gibbs VN, *et al.* The role of intra-operative cell salvage in patient blood management for revision hip arthroplasty: a prospective cohort study. *Anaesthesia* 2020; **75**:479–486.
102. George J, Sikora M, Masch J, *et al.* Infection Is Not a Risk Factor for Perioperative and Postoperative Blood Loss and Transfusion in Revision Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2017; **32**:214-219.e1.
103. Greenky M, Shaner J, Rasouli MR, *et al.* Intraoperative blood salvage in revision total hip arthroplasty: who benefits most? *The Journal of arthroplasty* 2014; **29**:1298–300.
104. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion* 2012; **52**:1983–1988.
105. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, *et al.* What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *British Journal of Anaesthesia* 2011; **107**:41–59.
106. Peck J, Kepecs DM, Mei B, *et al.* The effect of preoperative administration of intravenous tranexamic acid during revision hip arthroplasty a retrospective study. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2018; **100**:1509–1516.
107. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, *et al.* Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010; **35**:64–101.
108. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: A fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfusion* 2011; **9**:139–147.
109. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB, *et al.* Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfusion Medicine* 2017; **27**:327–334.

110. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, *et al.* Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015; **55**:1116–1127.
111. Piette N, Beck F, Carella M, *et al.* Oral as compared to intravenous tranexamic acid to limit peri-operative blood loss associated with primary total hip arthroplasty: A randomised noninferiority trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2024; **41**:217–225.
112. Watts G. Utako Okamoto. *The Lancet* 2016; **387**:2286.
113. Annuccio P. Drug Therapy: Hemostatic drugs. *New England Journal of Medicine* 1998; **339**:245.
114. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, *et al.* Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: A laboratory follow-up study. *Thrombosis Research* 2013; **131**:e6–e11.
115. Collaborators trial. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial CRASH-2 trial collaborators\*. *The Lancet* 2010; **376**:23–32.
116. Furtmuller R, Furtmuller F, Schlag MG, *et al.* Tranexamic Acid, a Widely Used Antifibrinolytic Agent, Causes Convulsions by  $\alpha$ -Aminobutyric Acid A Receptor Antagonistic Effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **301**:168–73.
117. Lecker I, Wang D-S, Romaschin AD, *et al.* Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *Journal of Clinical Investigation* 2012; **122**:4654–4666.
118. Kirksey MA, Wilson LA, Fiasconaro M, *et al.* Tranexamic acid administration during total joint arthroplasty surgery is not associated with an increased risk of

perioperative seizures: A national database analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2020; **45**:505–508.

119. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic acid: Less bleeding and less thrombosis? *Critical Care* 2012; **16**.

120. Grassin-Delyle S, Semeraro M, Lamy E, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous, intramuscular, and oral routes: a prospective, randomised, crossover trial in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 2022; **128**:465–472.

121. Patel I, Nham F, Zalikha AK, *et al*. Epidemiology of total hip arthroplasty: demographics, comorbidities and outcomes. *Arthroplasty* 2023; **5**:2.

122. Pavenski K, Ward SE, Hare GMT, *et al*. A rationale for universal tranexamic acid in major joint arthroplasty: overall efficacy and impact of risk factors for transfusion. *Transfusion* 2019; **59**:207–216.

123. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, *et al*. Safety of Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty in High-risk Patients. *Anesthesiology* 2021; **135**:57–68.

124. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, *et al*. Association of Intravenous Tranexamic Acid with Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surgery* 2021; **156**:e210884.

125. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, *et al*. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: The endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2019; **44**:7–11.

126. Muhunthan K, Balakumar S, Navaratnaraja TS, *et al.* Plasma Concentrations of Tranexamic Acid in Postpartum Women after Oral Administration. *Obstetrics and Gynecology* 2020; **135**:945–948.
127. Xu Y, Sun S, Feng Q, *et al.* The efficiency and safety of oral tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine* 2019; **98**:e17796.
128. Sun C, Zhang X, Chen L, *et al.* Comparison of oral versus intravenous tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A GRADE analysis and meta-analysis. *Medicine* 2020; **99**:e22999.
129. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, *et al.* Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**:1698–707.
130. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, *et al.* Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: A systematic review. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2020; **27**:3–8.
131. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesthesia and Analgesia* 2019; **129**:1574–1584.
132. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, *et al.* What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2019; **30**:1–10.
133. Barrachina B, Lopez-Picado A, Remon M, *et al.* Tranexamic acid compared with placebo for reducing total blood loss in hip replacement surgery: A randomized clinical trial. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **122**:986–995.

134. Anger M, Valovska T, Beloeil H, *et al.* PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021; **76**:1082–1097.
135. Petis S, Howard JL, Lanting BL, *et al.* Surgical approach in primary total hip arthroplasty: Anatomy, technique and clinical outcomes. *Canadian Journal of Surgery* 2015; **58**:128–139.
136. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, *et al.* Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: A randomized clinical trial. *British Journal of Anaesthesia* 2006; **96**:576–582.
137. Lopez-Picado A, Albinarrate A, Barrachina B. Determination of perioperative blood loss: Accuracy or approximation? *Anesthesia and Analgesia* 2017; **125**:280–286.
138. DeFrancesco CJ, Reichel JF, Gbaje E, *et al.* Effectiveness of oral versus intravenous tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: a randomised, non-inferiority trial. *British Journal of Anaesthesia* 2023; **130**:234–241.
139. Wu Y, Zeng Y, Hu Q, *et al.* Blood loss and cost-effectiveness of oral vs intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A randomized clinical trial. *Thrombosis Research* 2018; **171**:143–148.
140. Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, *et al.* The James A. Rand Young Investigator’s Award: A Randomized Controlled Trial of Oral and Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: The Same Efficacy at Lower Cost? *Journal of Arthroplasty* 2016; **31**:26–30.

141. Tran A, Heuser J, Ramsay T, *et al.* Techniques for blood loss estimation in major non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia* 2021; **68**:245–255.
142. Roberts GP, Levy N, Lobo DN. Patient-centric goal-oriented perioperative care. *British Journal of Anaesthesia* 2021; **126**:559–564.
143. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-Oriented Patient Care — An Alternative Health Outcomes Paradigm. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**:777–779.
144. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education* 2017; **17**:137–144.
145. Moonesinghe SR, Jackson AIR, Boney O, *et al.* Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: patient-centred outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 2019; **123**:664–670.
146. Rohrer F, Albrecht E. Efficacy of intra-operative administration of iron isomaltoside for preventing postoperative anaemia after total knee arthroplasty : Letter to editor. *European Journal of Anaesthesiology* 2021; **38**:1208–1209.
147. Demumieux F, Ludes PO, Diemunsch P, *et al.* Validation of the translated Quality of Recovery-15 questionnaire in a French-speaking population. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **124**:761–767.
148. Myles PS, Shulman MA, Reilly J, *et al.* Measurement of quality of recovery after surgery using the 15-item quality of recovery scale: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2022; **128**:1029–1039.

149. Susan M. Goobie. Patient Blood Management: The Forgotten Element of Enhanced Recovery After Surgery Programs. *Anesthesia and Analgesia* 2022; **135**:592–594.
150. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, *et al.* Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology* 2016; **3**:e415–e425.
151. Chan E, Howle R, Onwochei D, *et al.* Infiltration between the popliteal artery and the capsule of the knee (IPACK) block in knee surgery: A narrative review. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2021; **46**:784–805.
152. Lavand’homme PM, Kehlet H, Rawal N, *et al.* Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPECific Postoperative Pain ManagementT recommendations. *European Journal of Anaesthesiology* 2022; **39**:743–757.
153. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, *et al.* Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2021; **46**:971–985.
154. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, *et al.* Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2019; **123**:269–287.
155. Myles PS, Myles DB. An Updated Minimal Clinically Important Difference for the QoR-15 Scale. *Anesthesiology* 2021; **135**:934–935.

156. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, *et al.* Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. *Anesthesiology* 2016; **125**:39–45.
157. Joshi GP, Van de Velde M, Kehlet H, *et al.* Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: PROSPECT methodology. *Anaesthesia* 2019; **74**:1298–1304.
158. Eichbaum Q, Murphy M, Liu Y, *et al.* Patient blood management: An international perspective. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **123**:1574–1581.

## **Annexe 1 : appendice statistique chapitre 2**

Appendice statistique : <http://links.lww.com/EJA/A911>

# Annexe 2 : publication cell-saver

ACTA ANAESTH. BEL., 2022, 73 (3): 117-122

Original study

## Effectiveness of intraoperative cell salvage in aseptic revision total hip arthroplasty: a single-center retrospective study

---

N. PIETTE<sup>1</sup>, M. CARELLA<sup>1</sup>, F. BECK<sup>1</sup>, G. A. HANS<sup>1</sup>, V. BONHOMME<sup>1,2</sup>, J.-P. LECOQ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium; <sup>2</sup>Anesthesia and Intensive Care Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University, Liege, Belgium.

Corresponding author: Dr. Nicolas PIETTE. Department of anesthesia and intensive care medicine, Liege University Hospital, Avenue de l'Hôpital 1, Bat B35, 4000 Liege, Belgium, Tel. +3243667655; E-mail: npiette@chuliege.be

### Abstract

**Background and study aim:** Revision of total hip arthroplasty (rTHA) is associated with significant blood loss. We have used intraoperative cell salvage (ICS) systematically in these patients for the last ten years. We sought to determine how often re-suspended red blood cells could be re-transfused and to identify predictors of re-transfusion.

**Materials and methods:** Patients who underwent aseptic rTHA between January 2011 and December 2020 at our center were enrolled in this retrospective observational study. Exclusion criteria were revision for infection or tumor. The primary outcome was the successful use of ICS defined as the ability to re-transfuse at least 125 mL of ICS blood. Secondary outcome measures included re-transfused ICS blood volume, aspirated blood volume, allogenic blood transfusion, and post-operative hemoglobin level. Uni- and multi-variable logistic regressions were used to identify patients and procedure characteristics associated with successful ICS. Mann-Whitney U tests, Student's t tests and Chi-square tests were used to compare outcomes between patients with and without successful ICS. A P value < 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** ICS was successful in 93 (69.9%) out of 133 patients. The extent of revision, categorized as isolated acetabulum, isolated femur, or combined revision was the only predictor of successful ICS. Postoperative hemoglobin levels as well as rate and amount of allogenic red blood cells transfusion did not differ between the groups.

**Conclusions:** ICS is useful in most patients undergoing rTHA. Those requiring a combined revision have the greatest chance of successful re-infusion.

**Keywords:** Arthroplasty, Replacement, Hip, Operative blood salvage, Anemia, Erythrocyte transfusion.

### Introduction

Patients undergoing aseptic revision of total hip arthroplasty often experience significant blood loss and require perioperative red blood cell transfusion<sup>18</sup>. Although blood transfusion is a potentially life-saving therapy, it also carries risks and costs, and should therefore be used cautiously<sup>4,16,17,19,21</sup>. Patient blood management (PBM) is an evidence-based, patient-centered and multidisciplinary approach aiming at preserving patients' own blood mass and promoting rationale use of blood and blood products. PBM measures are classified into three pillars: anemia management, minimization of blood loss, and optimization of

tolerance to anemia<sup>5,7</sup>. The exact effectiveness of PBM programs has not been fully characterized yet, but current evidence suggests that they may lead to substantial clinical benefits including reduced need for allogenic blood transfusion and improved clinical outcomes<sup>1,13</sup>. In addition, they not only reduce the cost of blood transfusion, but also the financial burden of the complications they help avoid and, thereby, have a great cost-saving potential<sup>9,12,20</sup>.

Intraoperative cell salvage (ICS) is an important measure of the second pillar, but its effectiveness in patients undergoing revision total hip arthroplasty remains unclear<sup>8</sup>. Over the last decade, we have systematically used ICS in this group of patients.

However, insofar as the use of ICS has a cost and requires additional resources, we decided to retrospectively investigate its usefulness in this particular indication<sup>8</sup>. Our primary goal was to determine how often cell-saved blood could be re-transfused. We also sought to identify patients and procedure-related characteristics associated with effective ICS.

## Materials and methods

### *Study design and participants*

This manuscript adheres to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. The study was approved by our local ethics committee (Comité d'éthique hospitalo-facultaire de Liege; Reference 2021/94; Chairperson Pr. V. Seutin) previously and registered with Clinical Trial (NCT 05237830). Given the retrospective nature of the study, a waiver of informed consent was given by the ethics committee.

Eligible patients were adults undergoing elective aseptic revision of hip arthroplasty at the department of orthopedic surgery of the University Hospital of Liege between January 1, 2011 and December 31, 2020. Revision was defined as the exchange of any component of the hip prosthesis. Patients undergoing revision for infection or with local malignancies were excluded from this study.

### *Clinical management*

All patients were seen at the preoperative clinic and routine preoperative laboratory investigations included hemoglobin, platelets and creatinine measurements. These laboratory tests were repeated on the morning following surgery. All procedures were performed under general anesthesia using the postero-lateral surgical approach<sup>14</sup>. An intravenous bolus of 1 gr of tranexamic acid was administered immediately after anesthesia induction and repeated once every 4 hours after surgical incision as per institutional protocol. Prophylactic doses of low molecular weight heparin were started 6 to 8 hours after skin closure.

ICS was used in a "collect only" mode at the beginning of all procedures. Salvage blood was processed when the amount of suction blood was deemed large enough to generate a 125 mL bag of re-suspended red blood cells with a hematocrit of 60 %. ICS was performed by Cobe Baylor Rapid Autotransfusion Device [(BRAT) 2<sup>®</sup>, COBE Cardiovascular Inc., Denver, CO] for patients from 2011 to 2014, and by Xtra<sup>®</sup> Cell Saver with bowl kit 125 mL [Sorin Group, Mirandola, Italy], from 2015 to 2021. When available, cell saved blood was always re-transfused regardless of the hemoglobin

level. Transfusion threshold for allogenic red blood cells was 7 to 8 g.dL<sup>-1</sup> according to patients' co-morbidities.

### *Outcome measures and variables*

Data were collected from our electronic patient records and perfusion database. The primary outcome was the proportion of patients in whom the cell saver was effectively used. The effective use of the cell saver was defined as the ability to re-transfuse at least one bag of 125 mL of re-suspended red blood cells with a hematocrit of 60 %, the minimal amount that our cell salvage devices are able to re-concentrate. Indeed, a volume lower than 125 mL could only be processed with addition of crystalloids, which would lead to a low final hematocrit of the re-infused suspension. As a result, cell salvage blood volume inferior to 125mL are discarded in our institution.

Secondary outcome measures included the total volume of re-infused re-suspended blood, the total volume of blood aspirated into the reservoir, post-operative hemoglobin level and the total amount of fluid infused during the surgical procedure. We also noted the need for allogenic blood transfusion during surgery and the whole length of stay. Demographic data including age, gender and body mass index, and the extent of surgery classified as isolated acetabulum, isolated stem or combined revision were also recorded.

### *Statistics*

The distribution of quantitative data was assessed using histogram and the Shapiro-Wilk test. These variables were expressed as mean (standard deviation) or median [p25-p75 interquartile range] according to their distribution. Categorical data were summarized as count (percent). Quantitative variables were analyzed using Student's t tests or the Mann-Whitney U tests as appropriate. The Chi-square test was used to compare categorical variables. Univariate logistic regression was used to identify crude associations between patients and procedure characteristics, on the one hand, and successful use of intraoperative of cell-salvage on the other hand. Characteristics significantly associated with the primary outcome were then included into a multivariate model. Results were reported as Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). A P value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Since our primary objective was to determine how often the cell saver was effectively used in this particular patients' population, no sample size estimation was performed a priori. We arbitrarily chose to review our practice of the last ten years, which still adequately reflects our current practice.

Statistical analyses were performed using Stata (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

## Results

During the study period, 140 patients underwent aseptic revision of hip arthroplasty of whom 133 were retained for final analyses (Figure 1). Demographic and procedure characteristics of these patients, stratified according to whether the cell saver was used effectively or not are presented in Table I.

Re-suspended red blood cells were transfused in 93 (69.9 %) patients. The success rate of ICS was 50% in patients undergoing isolated acetabulum repair, 70% in patients undergoing isolated femoral

repair and 81% in those having combined surgery. The median volume of transfused re-suspended red blood cells was 250 mL [183-350]. The type of surgical revision was the only preoperative factor that was significantly associated with the effective use of cell saver (Table II). As a result, no multivariable analysis could be performed. Patients in whom the cell saver was used successfully had greater intraoperative blood loss, as reflected by the higher volume of aspirated blood ( $P < 0.001$ ) and larger intraoperative fluid requirements ( $P = 0.04$ ). The hemoglobin level at post-operative day 1, the proportion of patients who required allogenic red blood cell transfusion during surgery and the whole length of stay, as well as the number of transfused units of allogenic red blood cells did not differ between the groups. (Table III)

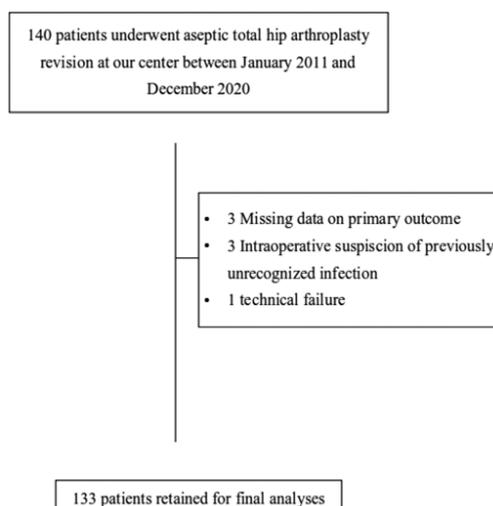


Fig. 1 — Flow diagram of the study.

Table I. — Patients and procedure characteristics.

	All patients n = 133	Successful ICS n = 93	Unsuccessful ICS n = 40
Age, y	69 [59-75]	69 [60-75]	72 [54-81]
Height, cm	168 [160-174]	168 [160-177]	167 [161-173]
Weight, Kg	70 [60-79]	71 [61-85]	69 [60-74]
BMI, Kg.m <sup>2</sup>	24 [22-28]	25 [22-30]	24 [22-26]
Female gender, n (%)	79 (59)	54 (58)	25 (63)
Preoperative Hb, gr dL <sup>-1</sup>	12.2 (2.1)	12.4 (2.0)	11.9 (2.4)
Type of surgery, n (%)			
Isolated acetabulum	28 (21)	14 (15)	14 (35)
Isolated femur	57 (43)	40 (43)	17 (42)
Combined	48 (36)	39 (42)	9 (23)

Data are mean (SD) or median [p25-p75] unless otherwise stated. y = years; ICS = intraoperative cell salvage; BMI = body mass index; Hb = hemoglobin.

**Table II.** — Predictors of successful cell saver use in uni- and multi-variable regression analyses.

	Univariable Analyses	
	OR (95% CI)	P Value
Age, y	1.00 (0.97-1.02)	0.83
Weight, Kg	1.02 (1.00-1.05)	0.07
Female gender	0.83 (0.39-1.78)	0.64
Preoperative Hb, gr dL <sup>-1</sup>	1.11 (0.93-1.32)	0.27
Type of repair		
Acetabulum only	Ref	Ref
Femur only	2.35 (0.93-5.98)	0.072
Combined	4.34 (1.54-11.22)	0.006

OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; y = year; Kg = kilogram; Ref = reference; Hb = hemoglobin.

**Table III.** — Secondary outcome measures.

	Successful ICS n = 93	Unsuccessful ICS n = 40	P Value
Hb level at POD 1, g.dL <sup>-1</sup>	10.2 (1.5)	10.1 (1.5)	0.82
RBC transfusion, n (%)	46 (51)	24 (60)	0.32
Amount of transfused allogenic RBC units transfused, median [range]	1 [0-5]	1 [0-5]	0.32
Amount of transfused re-suspended RCB transfused, mL	250 [164-350]	0 [0-0]	<0.001
Aspirated blood, mL	750 [500-1000]	275 [150-400]	<0.001
Amount of intraoperative fluid administered, mL	2500 [2000-3000]	2000 [1500-3000]	0.04

Data are mean (SD) or median [p25-p75] unless otherwise stated. Hb = hemoglobin; POD = postoperative day; RBC = red blood cells; ICS = intraoperative cell salvage.

## Discussion

In the present study, the amount of aspirated blood was large enough to re-infuse re-suspended red blood cells in more than two thirds of the patients. The single best preoperative predictor of successful re-infusion was the type of surgical procedure. Unsurprisingly, patients in whom re-suspended red blood cells could be re-infused experienced more intraoperative blood loss. However, several factors influence the cell-saver effectiveness. One of the main ones is the preoperative hematocrit level. The lower the preoperative hematocrit, the higher the collection volume needed to generate a minimal amount of 60% hematocrit re-suspended red blood cells to be re-infused. But, in a non-anemic patient, it is commonly accepted that the collected volume should be around 3 times larger than the expected washed blood volume.

These results are largely consistent with those of a recently published trial<sup>15</sup>. In their study, Palmer et al. indeed reported an effective use of re-suspended red blood cells in 76 % of the cases but the mean

intraoperative blood loss was also greater than in our study. This difference may result from the fact that they included revision surgery for infection, whereas we only included patients undergoing aseptic revision. Accordingly, revision for infection was positively associated with successful re-infusion of re-suspended red blood cells in their study. However, another study reported no association between infection and successful re-infusion of cell-salvage blood<sup>3</sup>. Similarly to previous reports, we found that the extent of surgical revision was associated with successful re-infusion, patients undergoing combined revision having the highest rate of re-infusion<sup>6,15</sup>. Other studies also reported an association between age and weight and successful ICS. Although we observed a trend for an association between patients' weight and re-infusion of re-suspended red blood cells, it did not reach statistical significance. The smaller sample size of the present study likely accounts for this discrepancy.

Unfortunately, our data do not allow to determine whether the use of intraoperative cell salvage in this particular context is cost-effective. The

costs of the consumables for the cell-saver in our institution include the suction tank (66.65€) and the bowl (87.73€), for a total of 154.88€. But this does not take account of other indirect costs, such as purchase of the device, maintenance, training of users, washing crystalloids, and heparin. Regarding allogenic transfusion, a standard unit of erythrocyte concentrate is estimated to 128.89€. But a systematic review evaluated the mean cost of a 2-unit blood transfusion in the West European region at approximately 878.00€ including related costs such as laboratory analyses, complications, and nursing<sup>20</sup>. Based on these data, we can roughly estimated that, to be cost-effective, the use of intraoperative cell salvage should avoid the transfusion of one unit of red blood cells in one in three patients. In our opinion, the cost of starting any procedure with a cell saver in collect-only mode has an acceptable cost of 66.65 € of disposable and, according to our result, this can eventually lead to effective ICS in more than two third of the cases. If resources were limited, this study highlight the fact that patients who undergo a combined revision surgery are those who most likely benefit from the use of ICS.

Whether ICS blood should be re-transfused whenever available and regardless of the hemoglobin level is another interesting question. The risk of allogenic blood transfusion remains significant during the first few postoperative days for several reasons including cytokines-mediated iron homeostasis disruption, hemodilution, postoperative blood loss in drains, and hematoma<sup>19</sup>. As a result and in line with the PBM principles which aim at minimizing intraoperative net blood loss during surgery, our practice is to re-transfuse ICS whenever available. Admittedly, the risk-benefit ratio has to be carefully considered before any blood transfusion including re-transfusion of cell saver blood. However, intraoperative re-transfusion of cell saved blood is probably safer than allogenic blood transfusion. Firstly, it does not carry risks specific to allogenic blood transfusion such as alloimmunization, febrile non-hemolytic transfusion reactions, allergic transfusion reactions, acute lung injury, and transfusion-associated circulatory overload<sup>20,21</sup>. Furthermore, intraoperative cell saver blood transfusion is a closed loop process and thereby eliminates the risk of human error leading to blood mismatch, which remains the main cause of complications related to blood transfusion including re-transfusion of washed red blood cells.

Despite the use of ICS, 53 % of patients included in this study received at least one unit of allogenic red blood cells, which is in line with previously reported transfusion rates in this patients population,<sup>6,18</sup> but significantly higher than the transfusion rate

reported by Palmer et al.<sup>15</sup> This may be explained by an insufficient adherence to a restrictive transfusion threshold in our study. The fact that the hemoglobin level at post-operative day 1 was, on average, almost 1 gr dL<sup>-1</sup> higher in our study than in the study from Palmer et al. further supports this hypothesis. In addition, we recorded allogenic blood transfusion anytime during the hospital stay, whereas Palmer et al. only recorded transfusions administered during the first 72 post-operative hours<sup>15</sup>.

Interestingly, the post-operative hemoglobin level and the rate of allogenic blood transfusion we observed did not differ between groups, despite significantly greater blood loss in the group of patients in whom the cell-saver was used successfully. Overall, this suggests that ICS effectively protects patients who bleed most against higher rates of allogenic blood transfusion and/or more severe post-operative anemia.

Our study has several limitations. The retrospective design exposes to the risk of bias and inaccuracy. However, since it is a departmental policy to use the cell saver in all cases of aseptic revision of total hip arthroplasty, the risk of selection bias appears limited. In addition, the data used in this study were encoded prospectively in the electronic patient record and the perfusion database. As mentioned above, the relatively small sample size may have hinder our ability to identify predictors of successful use of ICS. Our main results are nevertheless consistent with those of other published trials, and the high rate of successful re-infusion warrants, in and of itself, the use of cell saver in revision hip arthroplasty, whenever feasible. Admittedly, we only included aseptic revisions despite the fact that infection and cancer cannot be considered as absolute contra-indication to ICS<sup>2,10,11</sup>. Lastly, our recruitment periods extended over 10 years, and we therefore cannot entirely rule out inconspicuous changes in clinical practice over time.

In conclusion, the cell saver was successfully used in 70 % of patients undergoing aseptic revision of total hip arthroplasty and enrolled in the present study. Based on this, we would recommend to consider its systematic use in this patient population and at least to use it in the “collect only” mode. Patients who undergo combined revision of the acetabulum and the femoral component are those who benefit the most from its use.

*Funding and conflict of interest:* This work was supported by the Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

V. L. Bonhomme has received funds and research support from Orion Pharma as well as honoraria from

Medtronic. He is Deputy Editor-in-Chief of the *Acta Anaesthesiologica Belgica*, and has a consultancy contract with Edwards Medical. Other authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019 ; 269 : 794–804.
2. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: A fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus* 2011 ; 9 : 139–147.
3. George J, Sikora M, Masch J, et al. Infection Is Not a Risk Factor for Perioperative and Postoperative Blood Loss and Transfusion in Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017 ; 32 : 214–219.e1.
4. Goel R, Patel EU, Cushing MM, et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg* 2018 ; 153 : 826–833.
5. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology* 2012 ; 116 : 1367–76.
6. Greenky M, Shaner J, Rasouli MR, et al. Intraoperative Blood Salvage in Revision Total Hip Arthroplasty: Who Benefits Most? *J Arthroplasty* 2014 ; 29 : 1298–1300.
7. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management—an overview. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol* 2013 ; 27 : 69–84.
8. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018 ; 73 : 1141–1150.
9. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, et al. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. *Blood Transfus* 2019 ; 17 : 16–26.
10. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. *T* 1116 2015 ; 55 : 1116–1127.
11. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB, et al. Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfus Med* 2017 : 327–334.
12. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017 ; 57 : 1347–1358.
13. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated with a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study with a Noninferiority Design. *Ann Surg* 2016 ; 264 : 203–211.
14. Moretti VM, Post ZP. Surgical Approaches for Total Hip Arthroplasty. *Indian J Orthop* 2017 ; 51 : 368–376.
15. Palmer AJR, Lloyd TD, Gibbs VN, et al. The role of intra-operative cell salvage in patient blood management for revision hip arthroplasty: a prospective cohort study. *Anaesthesia* 2020 ; 75 : 479–486.
16. Rigal JC, Riche VP, Tching-Sin M, et al. Cost of red blood cell transfusion; evaluation in a French academic hospital. *Transfus Clin Biol* 2020 ; 27 : 222–228.
17. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014 ; 311 : 1317–1326.
18. Walsh TS, Palmer J, Watson D, et al. Multicentre cohort study of red blood cell use for revision hip arthroplasty and factors associated with greater risk of allogeneic blood transfusion. *Br J Anaesth* 2012 ; 108 : 63–71.
19. Shander A, Roy R. Postoperative Anemia: A Sign of Treatment Failure. *Anesthesia & Analgesia* 2016 ; 122 (6) : 1755–1759.
19. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, et al. Blood Transfusion Reactions: A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med*. 2022 ; 11 : 2859.
20. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion* 2012 ; 52 : 1983–1988.
21. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, et al. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth* 2011 ; 107 : i41–i59.

[doi.org/10.56126/73.3.19](https://doi.org/10.56126/73.3.19)

# Annexe 3 : publication acide tranexamique

**EJA**

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

## ORIGINAL ARTICLE

### Oral as compared to intravenous tranexamic acid to limit peri-operative blood loss associated with primary total hip arthroplasty

#### *A randomised noninferiority trial*

Nicolas Piette, Florian Beck, Michele Carella, Gregory Hans, Didier Maesen, William Kurth, Jean-Pierre Lecoq and Vincent L. Bonhomme

**BACKGROUND** Oral as compared to intravenous tranexamic acid (TXA) is an attractive option, in terms of cost and safety, to reduce blood loss and transfusion in total hip arthroplasty. Exclusion criteria applied in the most recent randomised trials may have limited the generalisability of oral tranexamic acid in this indication. Larger and more inclusive studies are needed to definitively establish oral administration as a credible alternative to intravenous administration.

**OBJECTIVES** To assess the noninferiority of oral to intravenous TXA at reducing intra-operative and postoperative total blood loss (TBL) in primary posterolateral approached total hip arthroplasty (PLTHA).

**DESIGN** Noninferiority, single centre, randomised, double-blind controlled study.

**SETTING** Patients scheduled for primary PLTHA. Data acquisition occurred between May 2021 and November 2022 at the University Hospital of Liège, Belgium.

**PATIENTS** Two hundred and twenty-eight patients, randomised in a 1 : 1 ratio from a computer-generated list, completed the trial.

**INTERVENTIONS** Administration of 2 g of oral TXA 2 h before total hip arthroplasty and 4 h after incision (Group oral) was compared to the intravenous administration of 1 g

of TXA 30 min before surgery and 4 h after incision (Group i.v.).

**MAIN OUTCOME MEASURES** TBL (measured intra-operative and drainage blood loss up to 48 h after surgery, primary outcome), decrease in haemoglobin concentration, D-Dimer at day 1 and day 3, transfusion rate (secondary outcomes).

**RESULTS** Analyses were performed on 108 out of 114 participants (Group i.v.) and 104 out of 114 participants (Group oral). Group oral was noninferior to Group i.v. with regard to TBL, with a difference between medians (95% CI) of 35 ml (-103.77 to 33.77) within the noninferiority margins. Median [IQR] of estimated TBL was 480 ml [350 to 565] and 445 ml [323 to 558], respectively. No significant interaction between group and time was observed regarding the evolution of TBL and haemoglobin over time.

**CONCLUSIONS** TXA as an oral premedication before PLTHA is noninferior to its intravenous administration regarding peri-operative TBL.

**TRIAL REGISTRATION** European Clinical Trial Register under EudraCT-number 2020-004167-29 (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004167-29/BE>).

Published online 15 January 2024

Downloaded from <https://journals.lww.com/ejanaesthesiology> by BHDMS-PHKAU1ZEquat1G1N4akLLIEZgsh1H04  
XMH0CWX1AWN1Qp10H1D33D000177V5F4C13CA0VAPD00K2+166H1515KE= on 02/01/2024

From the Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (NP, FB, MC, GH, J-PL, VLB), Department of Clinical Pharmacy (DM), Department of Locomotor System Surgery, Liège University Hospital (WK), Inflammation and Enhanced Rehabilitation Laboratory (Regional Anaesthesia and Analgesia), GIGA-I3 Thematic Unit (NP, MC, J-PL), Anaesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liège University, Liège, Belgium (FB, VLB)

Correspondence to Nicolas Piette, MD, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liège University Hospital - Sart Tilman B35, Avenue de l'Hôpital 1, Liège 4000, Belgium.  
E-mail: npiette@chuliege.be

0265-0215 Copyright © 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

DOI:10.1097/EJA.0000000000001950

Copyright © 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

## KEY POINTS

- Tranexamic acid is recommended in total hip arthroplasty to limit peri-operative blood loss.
- Oral tranexamic acid offers safety and financial advantages as compared with the intravenous form.
- Oral administration is noninferior to intravenous administration regarding peri-operative bleeding in primary total hip arthroplasty.
- Oral should supplant intravenous tranexamic acid and be more widely used as a premedication.

## Introduction

Total hip arthroplasty (THA) is associated with major bleeding and postoperative in-hospital anaemia occurs in approximately 26% of cases.<sup>1</sup> Acute postoperative anaemia increases morbidity, mortality, length of stay and the frequency of heterologous blood transfusion.<sup>2</sup> Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic agent, widely used to reduce blood loss in THA.<sup>3,4</sup> The effectiveness and safety of TXA is well established, and this medication is strongly recommended as a second pillar of patient blood management (PBM) to decrease transfusion rate in THA.<sup>5–8</sup> Although the pharmacology and efficacy of oral TXA has already been studied in other settings (e.g. postpartum),<sup>9</sup> in prosthetic surgery, few trials have been conducted. Recent meta-analyses in 2019 and 2020 have highlighted the need for higher quality and larger size trials to evidence the oral administration of TXA as a credible alternative, given the heterogeneity of the studies included in these meta-analyses.<sup>10,11</sup> To demonstrate the reliability of this alternative, noninferiority trials should ideally be performed before superiority trials, which was not the case at the time we designed the present study. Given the high efficacy of intravenous (i.v.) TXA for preventing blood loss in THA, new studies on oral TXA should not be compared with placebo but with the i.v. form. In addition, the above-mentioned studies had a large number of exclusion criteria, including comorbidities such as atrial fibrillation, use of antiplatelets or anticoagulant drugs, and a history of myocardial infarction or stroke. This biases the recruitment of patients and limits the generalisability of results to the population concerned by THA, namely the elderly where the prevalence of such co-morbidities is high.<sup>12</sup> In addition to ease of administration, the oral route reduces the risk of medication administration errors. Depending on the definition of such errors, the incidence of these undesirable events, all routes combined, may be as high as 6.1%,<sup>13</sup> while the i.v. route has a misadministration risk of 10.1%.<sup>14</sup> Because of the immediate absorption and distribution into the circulation, adverse effects are more difficult to mitigate in the event of improper i.v. administration. These considerations highlight the value of oral

drug use in terms of patient safety and pharmaco-economics, and provide a rationale for assessing the oral route in larger and more inclusive studies to definitively show it to be the best solution in THA.

Hence, the primary aim of our trial was to assess the noninferiority of oral as compared to i.v. TXA at reducing total blood loss (TBL), including intra-operative and postoperative blood loss up to 48 h after surgery in posterolateral approached THA (PLTHA), in a population of patients with the closest characteristics to real life, that is with the least restrictions to patient inclusion.

Secondarily, we aimed at statistically comparing the calculated TBL (CTBL) between groups of patients over time to support our primary outcome, as well as transfusion rates and the evolution over the first postoperative three days of several biological markers of importance with regard to blood loss. To document the TXA activities over time, the concentration of D-dimers as a marker of plasmin inhibition and C-reactive protein (CRP) as a control for the direct inhibition of the proinflammatory action of plasmin on the complement system were also measured and recorded.<sup>15</sup>

Our protocol was designed in accordance with the most comprehensive data about the bioavailability and pharmacokinetics of TXA.<sup>16–18</sup>

## Materials and methods

### Trial design

This prospective, randomised, clinical trial was approved by our Institutional Review Board (Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège; President: Prof. V. Seutin; IRB number: 707) under the study number 2020/316 on 15 March 2021. Prior to patient enrolment, the trial protocol was registered in the European Clinical Trial Register under the EudraCT-number 2020-004167-29 (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004167-29/BE>) on March 15<sup>th</sup> 2021 (principal investigator: Piette Nicolas) and in the U.S. Clinical Trial Register under the identifier NCT04691362 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691362>). This study adheres to the applicable CONSORT guidelines and was performed in accordance with the most recent version of the Helsinki Declaration. Data acquisition occurred between 10 May 2021 and 6 December 2022 at the University Hospital of Liège, Belgium.

### Participants

Patients scheduled for primary elective PLTHA under spinal or general anaesthesia were approached to be included in this study. The inclusion criteria were adults (>18 years of age) with ASA physical status I, II and III. Exclusion criteria were refusal to be included, known allergy to TXA or inability to understand the protocol. Other exclusion criteria were chronic kidney disease with serum creatinine more than 1.4 mg dl<sup>-1</sup>, patients with

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

Copyright © 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

thromboembolic disease during the last 12 months, patients with a history of bariatric surgery that could lead to malabsorption (e.g. sleeve, by-pass, gastrectomy, intra-gastric balloon), uncontrolled diabetes with potential gastroparesis, ongoing treatment with oral anticoagulants or double antiaggregation for whom pre-operative discontinuation according to the American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine (4<sup>th</sup> edition 2018) recommendations could not be achieved, or patients in whom therapeutic anticoagulation with low-molecular-weight heparin (LMWH) should have been necessary before surgical drain removal (e.g. mechanical valve prosthesis). Aspirin alone was not discontinued in case of secondary prevention and was not an exclusion criterion.

### Intervention

An individual package was prepared with a randomisation number which contained either eight anonymised and repackaged tablets of oral TXA 500 mg and two ampoules of normal saline 50 ml (Group oral), or eight tablets of placebo and two ampoules of normal saline 40 ml to which 10 ml of a TXA 100 mg ml<sup>-1</sup> solution had been added (Group i.v.). The ward nurse was instructed to give the oral premedication at the patient's bedside at 6 a.m. for the first case of the day or, following a telephone call from the operating theatre, about two hours before skin incision. All patients received four tablets of oral TXA (group oral) or placebo (group i.v.) as premedication. Fifty millilitres of the TXA (20 mg ml<sup>-1</sup>; Group i.v.) or placebo (Group oral) solution were i.v. administered 30 min prior to skin incision in all patients at a rate of 200 ml h<sup>-1</sup> in the operating room. As a second dose, the same i.v. solution (TXA in Group i.v. or placebo in Group oral) and the same four oral tablets (TXA in Group oral or placebo in Group i.v.) were administered to the patient four hours after skin incision by the ward nurse on the ward.

### Anaesthesia and analgesia protocol

Patients received oral premedication including dexamethasone 24 mg and etoricoxib 60 mg 1 h before surgery. After peripheral venous catheterisation, a Hartmann's solution infusion was initiated, at a rate adjusted according to intra-operative blood loss. Surgery was performed under spinal or general anaesthesia. Multimodal analgesia

techniques such as supra-inguinal fascia iliaca or pericapsular nerve groups block were conducted according to the most recent guidelines,<sup>19</sup> with postoperative acetaminophen 1 g 6 hourly and etoricoxib 60 mg 24 hourly. Sublingual tramadol and oxycodone were used for rescue analgesia.

### Surgical protocol

Surgery was performed using a posterolateral approach according to Moore.<sup>20</sup> At the surgeon's discretion, some patients had a cemented femoral stem. A single drain was placed in contact with the joint capsule and was removed 48 h after surgery. Thromboprophylaxis with LMWH, enoxaparin 40 mg 24 hourly, was prescribed, starting 6 h postoperatively and then continued once a day at 8 p.m. Antibiotic prophylaxis was achieved using i.v. Cefazolin 2 g at least 30 min before skin incision.

### Outcomes

The primary outcome of the study was the noninferiority of oral TXA when compared with i.v. TXA with regard to TBL occurring intra-operatively and during the first 48 h after surgery (intra-operative blood loss and collected blood loss in drain up to day 2). Secondary outcomes included transfusion rate, the evolution of TBL and CTBL at the different time points of recording. Blood sampling was performed pre-operatively as well as on day 1 and day 3, to monitor the evolution of CTBL during first 3 days after surgery according to the Camarasa formula (Fig. 1),<sup>21,22</sup> haemoglobin level, haematocrit, platelet count, creatininaemia, glomerular filtration rate according to the Cockcroft-Gault formula, INR, fibrinogenaemia, D-dimer concentration and CRP. Transfusions were recorded throughout the hospital stay and a restrictive strategy was adopted with a threshold of haemoglobin concentration for transfusion set at 7 g dl<sup>-1</sup>. The time of TXA/placebo administration was also recorded to determine whether the administration was consistent with the protocol and pharmacology with a 99% confidence interval (99% CI).

### Sample size

The noninferiority margin for rejecting the null hypothesis was set at 164.4 ml of TBL, corresponding to 20% of a

Fig. 1 Camarasa formula.

$$\text{TBL (ml)} = \frac{\text{TRCL (ml)}}{\text{mean Hi-Hf}}$$

Note:

TRCL = ARCL + VTRC (ml); ARCL = Vth x (Hi-Hf); Vth in men = weight (kg) x 70; Vth in women = weight (kg) x 65

TBL = total blood loss; TRCL = total red cell loss; Hi haematocrit before surgery; Hf = haematocrit 3 days after surgery; ARCL = accepted red cell loss; VTRC = volume of transfused red blood cells; Vth = estimated blood volume (ml)

presumed TBL of mean 800 ml (SD 356), as estimated using a sample of data from our institutional database. Accordingly, 198 patients were needed to reach 90% power with an alpha threshold of 0.025, using a one-sided Wilcoxon-Mann-Whitney *U* test for unrelated samples. Assuming a drop-out rate of 15% after randomisation, 228 patients were planned for recruitment and randomisation at a 1:1 ratio.

#### Randomisation and blinding process

After thorough explanations on the study rationale by the principal investigator (NP), written informed consent was obtained prior to inclusion of eligible patients into the trial. Following the 1:1 ratio, patients were enrolled using a computer-generated randomisation list into two groups and an individual closed bag was assigned to patients according to their recruitment order. Bags were prepared by clinical pharmacist who packaged drugs and placebo. The anaesthesiologists, surgeons, nurses and patients were blinded as to drugs preparation and administration. The blinded anaesthesiologist noted the intraoperative blood loss in the suction reservoir at the end of surgery and the ward nurses noted blood content in the surgical drain at postsurgical day 1 and day 2, immediately before drain removal.

#### Statistical analyses

All statistical analyses and a priori sample size calculation were performed using the R package (version 4.2.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Normality of distributions was tested whenever required by calculating the skewness of distributions and using the Shapiro-Wilk test. Demographic and nonrepeated measure data were compared between groups using Fisher's exact tests,  $\chi^2$  tests, Wilcoxon-Mann-Whitney or two-tailed Student's unpaired *t*-tests as appropriate. For the noninferiority assessment regarding TBL, the 95% CI of the median was calculated using the Huber sandwich estimator method. We used generalised linear mixed model (GLMM) tests to analyse the evolution, during first 48 postoperative hours, of TBL, the evolution of CTBL at day 1 and day 3, and the evolution over time of all biological markers. For the mixed model, time, patient group and their interaction were defined as fixed effects, with time as a repeated-measure factor. The chosen covariance type was the variance components. The degrees of freedom were calculated using the residual method. A sequential Bonferroni correction was applied to adjust for multiple comparisons. A one-tailed *P* value less than 0.025 for the noninferiority analysis or a two-tailed *P* value less than 0.05 for analyses of secondary endpoints were considered statistically significant as appropriate.

#### Results

A total of 242 patients scheduled for elective PLTHA were screened for eligibility. After exclusion of 14 due to

patient refusal (four patients) or not meeting all inclusion criteria (one patient ASA IV, two patients with creatinaemia higher than 1.4 mg dl<sup>-1</sup>, two patients with previous bariatric surgery, one patient with uncontrolled diabetes, two patients with mechanical cardiac valve and two patients unable to understand the protocol), 228 patients were enrolled into the study and randomly assigned to one of the two study groups, with a 1:1 ratio. The allocation process according to CONSORT is presented in Fig. 2. Due to a loss of data (loss of the data collection sheet, or missing data on this sheet), 108 out of 114 participants (Group i.v.) and 104 out of 114 (Group oral) were included in the noninferiority analysis. Concerning secondary outcomes, following an intention-to-treat approach, we also analysed data from patients with missing data. This was possible thanks to the chosen methodology; GLMM analysis, which is a flexible model with respect to missing data. The number of patients whose data were included in each analysis can be inferred from the degrees of freedom (df) shown in the results and in the Appendix 1, <http://links.lww.com/EJA/A911>.

Demographic characteristics, antithrombotic therapy, times of TXA or placebo administration, type of anaesthesia, length of surgical procedure and surgical characteristics were similar between the groups (Table 1).

The time of TXA/placebo administration (99% CI) was -139 (-147 to -132) min before incision for the first oral dose and -24 (-26 to -23) for the first i.v. dose. Oral and i.v. second doses were administered 207 (192 to 217) min after incision (Fig. 3).

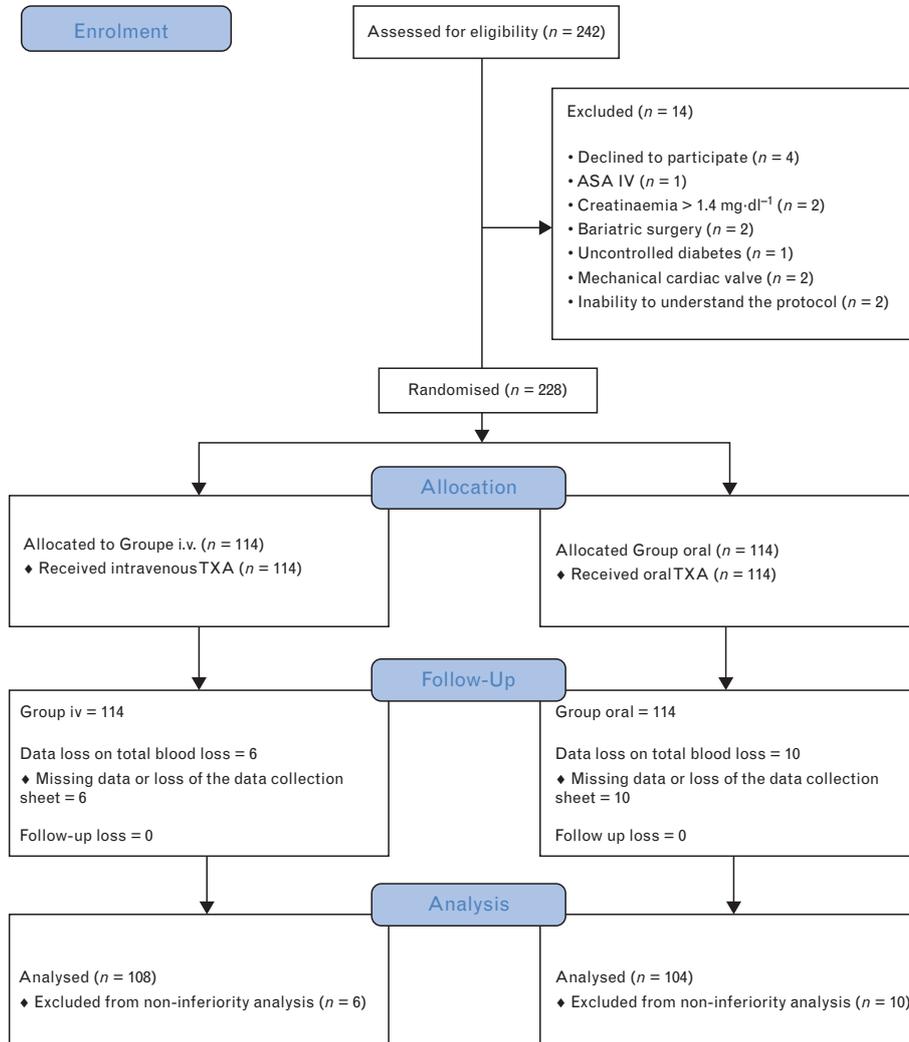
The between-group median difference in measured TBL (95% CI) was -35 (-103.77 to 33.77),  $P < 0.001$ , within the noninferiority margin, hence allowing the acceptance of the noninferiority hypothesis (see Additional Figure in the Appendix 1, <http://links.lww.com/EJA/A911>). Median [IQR] of measured TBL was 480 ml [350 to 565] in Group i.v. and 445 ml [323 to 558] in group oral. According to the GLMM analysis, measured TBL was not significantly different between groups at all time points of interest, with no significant main effect of group affiliation ( $F_{(1,207)} = 0.948$ ;  $P = 0.331$ ) or interaction between time and group ( $F_{(2,311)} = 0.293$ ;  $P = 0.682$ ) (Fig. 4).

Similarly, the groups did not differ regarding the evolution of CTBL. The median [IQR] of CTBL at day 3 was 859 ml [519 to 1133] in Group i.v. and 840 ml [583 to 1195] in Group oral ( $P = 0.63$ ).

The incidence of allogenic transfusion was similar between groups ( $n = 1$  or 0.9% in both groups). No adverse event related to the protocol was noted. No difference was observed for any of the other secondary outcomes; no main effect of group or interaction between time and group was noted for haemoglobin, D-dimer, haematocrit, fibrinogen, CRP, creatinine, glomerular filtration rate

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

Fig. 2 CONSORT flow chart of patient enrolment, group allocation, follow-up and data analysis.



Downloaded from <http://journals.lww.com/eurjaneesthesiology> by BIDMISPRHKarizEounTICQNAkKULIEZjshH04 XH0hCwCAIawNtCPiChH3J3D00dHYI7VSH4Q3V4OANVDD38KZ+T8pH5I8NE= on 02/10/2024

CONSORT, CONSolidated Standards Of Reporting Trials; Group i.v., patients having received intravenous tranexamic acid; Group oral, intervention group, patients having received oral tranexamic acid.

according to the Cockcroft-Gault formula (Appendix 1, <http://links.lww.com/EJA/A911>).

**Discussion**

The main finding of our study is the noninferiority of oral TXA as compared with i.v. TXA regarding peri-operative

TBL. Our primary outcome is supported by the lack of differences between the groups over time regarding secondary outcomes such as CTBL, transfusion rate, haemoglobin and haematocrit, or markers of TXA activity such as CRP or D-dimers. Our results complement the conclusions of the recent meta-analyses mentioned in the

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

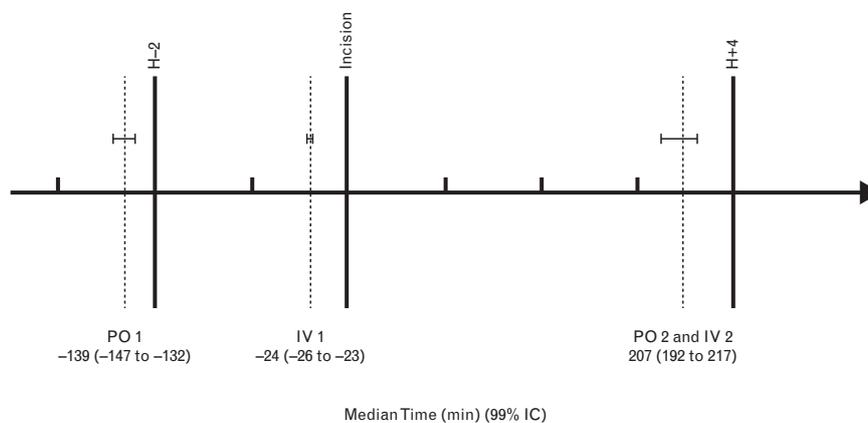
**Table 1** Demographic and surgical procedure characteristics

	Group i.v. n = 114	Group oral n = 114
Demographic characteristics		
Age, years; mean $\pm$ SD	67.04 $\pm$ 11.48	67.94 $\pm$ 11.40
Sex, n (%) women	66 (57.9)	72 (63.2)
ASA classification, n (%)		
I	10 (8.8)	4 (3.5)
II	86 (75.4)	97 (85.1)
III	18 (15.8)	13 (11.4)
Weight, kg; median [IQR]	78.00 [66.00 to 90.75]	74.00 [64.25 to 89.00]
Height, m; median [IQR]	1.68 [1.62 to 1.77]	1.65 [1.60 to 1.72]
BMI, kg m <sup>-2</sup> ; median [IQR]	26.80 [24.42 to 31.10]	26.70 [24.13 to 30.50]
Medical pre-operative conditions		
Lee's Score, n (%)		
0	89 (78.1)	88 (77.2)
1	25 (21.9)	23 (20.2)
2	0 (0.0)	2 (1.8)
3	0 (0.0)	1 (0.9)
Aspirin, n (%)	19 (16.7)	16 (14.0)
Diabetes, n (%)	19 (16.7)	23 (20.2)
Tobacco consumption, n (%)	17 (14.9)	23 (20.2)
Pre-operative Hb, g dl <sup>-1</sup> ; mean $\pm$ SD	13.95 $\pm$ 1.43	13.63 $\pm$ 1.49
Kockcroft-Gault, ml min <sup>-1</sup> ; median [IQR]	81.60 [65.20 to 104.10]	73.40 [58.30 to 100.20]
Anaesthetic characteristics		
Regional anaesthesia, n (%)	114 (100.0)	110 (96.5)
Spinal anaesthesia, n (%)	101 (88.6)	104 (91.2)
General anaesthesia, n (%)	16 (14.0)	12 (10.5)
Crystalloids, ml; median [IQR]	400 [200 to 600]	300 [200 to 600]
Surgical characteristics		
Duration of surgery, min; median [IQR]	68 [60 to 79]	67.5 [60 to 77]
Cement, n (%)	33 (28.9)	30 (26.3)

ASA, The American Society of Anesthesiologists physical status classification system; IQR, interquartile range; SD, standard derivation.

introduction of this article,<sup>10,11</sup> highlighting the need for additional clinical trials to evidence the oral administration of TXA as a credible alternative to the i.v. route.

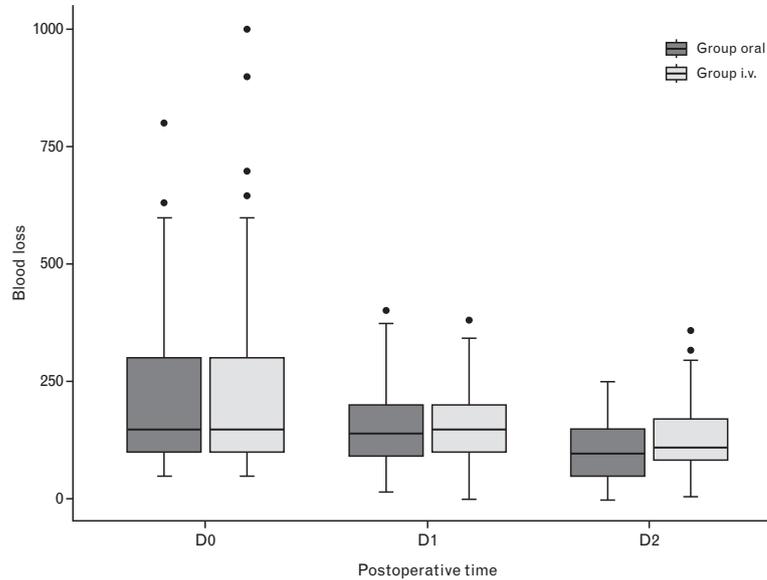
Although another large concurrent randomised trial was conducted recently, and concluded that oral TXA in THA was noninferior to i.v. TXA, the authors conceded that some limitations, particularly concerning the large

**Fig. 3** Timeline of the effective administration of tranexamic acid, with 99% confidence intervals (99% CI).

Note:

H-2 = 2 hours before incision; H+4 = 4 hours after incision; PO1 = first oral dose as premedication; IV1 = first intravenous dose; PO2 and IV2 = second oral and intravenous doses

**Fig. 4** Evolution of measured total blood loss over the time points of interest (D0, intra-operative blood loss; D-1, one day after surgery; D-2, 2 days after surgery) in Group oral (dark grey) and in Group i.v. (light grey).



Group oral : EMM (ml)	220.2	147.9	105.6
95% CI	186.5 to 253.9	131.2 to 164.6	91.7 to 119.4
Group i.v.: EMM (ml)	224.7	152.9	125.3
95% CI	191.7 to 257.6	136.6 to 169.2	111.7 to 138.8
Mean difference (ml)	-4.5	-5.0	-19.7
95% CI	-51.6 to 42.7	-28.3 to 18.4	-39.1 to 0.3

**Note:**  
Estimated Marginal Means (EMM)

Numbers in the table have been rounded up to the first decimal, with the 95% confidence interval (95% CI) of the means and of the mean difference. Bold line, median; lower bound of box = lower quartile value; upper bound of box = upper quartile value; lower error bar = minimum value; upper error bar = maximum value; dots correspond to outliers.

population they excluded from their study, constituted a lack for the generalisability of their results.<sup>23</sup> Our study confirms their results and stands out as more inclusive and larger in the context of THA, because we applied less exclusion criteria than them. With these results confirming their conclusions, we are now in a position to state that oral TXA is an alternative to the i.v. form, in almost all patients scheduled for primary PL/THA, except for those that were excluded from our study (known allergy to TXA, renal insufficiency, recent thromboembolic disease, history of bariatric surgery, uncontrolled diabetes).

A secondary benefit of oral TXA, being as efficient as the i.v. route, is the pharmaco-economic optimisation. Although the exact cost of oral and i.v. administration is not easy to assess, depending on the supply chain or country, the financial gain is estimated to range between \$33 and 94 (\$14 for the oral dose as compared to \$47 to 108 for the i.v. dose), or 70 to 90%, depending on the considered studies.<sup>10,24,25</sup> In Belgium in 2023, a 2 g oral dose of TXA costs €2.66, and a 1 g i.v. dose €4.15. With the cost of the infusion set and 0.9% saline, a price ratio of 1/4 to 1/5 between these two forms is estimated. In addition, the

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

Copyright © 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from http://journals.lww.com/eanesthesiology by BMDMISPRHKarTZEqumTICMk4kKJLUEZqshH04 XMH0CwCAJAWN1CP1CHH33D00DHY1VSH4Q3V4OANPDD8KZ+188H15NE= on 02/10/2024

workload of nurses regarding the preparation and administration of the medication is lighter when considering the oral form. Although cost savings related to nurse workload reduction is not easy to assess with precision, one may expect additional gain here, not only in terms of money, but also in terms of benefits for the healthcare system efficiency. Since the COVID pandemic, hospitals suffer from nurse shortage. In our institution, we have moved from four nurses in a unit of 30 beds, to two or three nurses, and wards are increasingly staffed with mixes of both nurses and auxiliary nurses. Auxiliary nurses cannot prepare drugs for i.v. administration, but can give oral tablets, prepared by the nurses, to the patients. Hence, switching from the i.v. to the oral route may be an advantageous alternative in this context.

Our study has limitations. Firstly, although the moment of the oral administration of pre-operative TXA did not conform to what was defined in the study protocol initially (Fig. 3), all patients received the oral dose within a narrow time range (99% CI: -147 to -132). However, most patients received the oral dose more than 2 h prior to skin incision. Plasma TXA concentrations in the range of 10 to 15 mg l<sup>-1</sup> are required to ensure maximum inhibition of fibrinolysis.<sup>16</sup> For oral TXA, this target concentration is reached after 66 min and remains effective for 2.7 h.<sup>17</sup> Despite an administration occurring earlier than scheduled, no impact on peri-operative bleeding was noted. Insofar as our trial reflects real-life clinical practice, it constitutes a supplementary argument in favour of oral administration. Indeed, the organisational constraints of an operating theatre rarely allow premedication to be administered within a rigid time frame. One may question whether administering a higher dose of oral TXA would be of any benefit, but this does not seem to be the case when looking at the results of previous studies.<sup>5,6</sup> Current consensus recommend the use of the lowest dose required to achieve the effective concentration (i.e. 1 g i.v. or 2 g orally).<sup>17</sup> In addition, administering multiple doses does not seem to offer additional blood saving as compared to a single dose, at least for relatively short surgeries such as THA.<sup>6,18</sup> Nevertheless, the use of TXA through any route remains more effective than placebo.<sup>3,18</sup> Secondly, our quantification of TBL took account of intra-operative and postoperative external losses in suction tank and drain, but neglected occult losses retained in drapes and pads. Several studies have attempted to demonstrate a reliable way of assessing these occult losses, but none of them succeeded. Consequently, in the absence of a 'gold standard', external losses are commonly used as the primary outcome.<sup>22,26</sup> This method, combined with a large sample size, allows reliable approximation, with occult losses impacting all patients in a similar way. To overcome this limitation, we assessed the CTBL, and came to identical conclusions. Thirdly, the incidence of complications, including venous thromboembolism, cardiac events, or length of stay

was not recorded in our study. The safety of TXA has been assessed in two recent meta-analyses, which concluded that TXA administration is not associated with increased complications rates.<sup>7,8</sup> Furthermore, in patients receiving TXA and suffering from renal failure, the risk of seizures is low, and mainly related to TXA plasma concentrations.<sup>27</sup> With the doses we used, either oral or i.v., this risk remained low. Oral TXA safety profile is certainly better in this respect because the oral route creates smoothing the peak of plasma concentration.

In conclusion, the results of our monocentric clinical trial confirm the noninferiority of oral TXA to i.v. TXA with regard to blood loss in PLTHA, and thus an appealing alternative to the i.v. route as part of the second pillar of a patient blood management programme for major orthopaedic surgery.

### Acknowledgements relating to this article

Assistance with the study: none.

Financial support and sponsorship: this work was supported by the Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

Conflicts of interest disclosure: VLB has received funds and research support from Orion Pharma as well as honoraria from Medtronic. He is Deputy Editor-in-Chief of the *Acta Anaesthesiologica Belgica*, and has a consultancy contract with Edwards Medical. WK is Vice-President of the *Acta Orthopaedica Belgica*. Other authors declare no conflicts of interest.

Presentation: preliminary results of this study have been presented at the NATA virtual symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis, held on 28 to 30 April 2022.

This manuscript was handled by Fanny Bonhomme.

### References

- Patel I, Nham F, Zalikh A, *et al.* Epidemiology of total hip arthroplasty: demographics, comorbidities and outcomes. *Arthroplasty* 2023; **5**:2.
- Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010; **113**:482–495.
- Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, *et al.* Update on applications and limitations of perioperative tranexamic acid. *Anesth Analg* 2022; **135**:460–473.
- Pavenski K, Ward SE, Hare GMT, *et al.* A rationale for universal tranexamic acid in major joint arthroplasty: overall efficacy and impact of risk factors for transfusion. *Transfusion* 2019; **59**:207–216.
- Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, *et al.* Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Reg Anesth Pain Med* 2019; **44**:7–11.
- Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, *et al.* The efficacy of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a network meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018; **33**:3083–3089; e4.
- Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, *et al.* Safety of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty in high-risk patients. *Anesthesiology* 2021; **135**:57–68.
- Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, *et al.* Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Surg* 2021; **156**:e210884.
- Muhunthan K, Balakumar S, Navaratnaraja TS, *et al.* Plasma concentrations of tranexamic acid in postpartum women after oral administration. *Obstet Gynecol* 2020; **135**:945–948.

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

- 10 Xu Y, Sun S, Feng Q, *et al.* The efficiency and safety of oral tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**: e17796.
- 11 Sun C, Zhang X, Chen L, *et al.* Comparison of oral versus intravenous tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: a GRADE analysis and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; **99**:e22999.
- 12 Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; **34**:2746–2751.
- 13 Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, *et al.* Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010; **362**:1698–1707.
- 14 Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, *et al.* Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm* 2020; **27**:3–8.
- 15 Lier H, Maegels M, Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. *Anesth Analg* 2019; **129**:1574–1584.
- 16 Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, *et al.* What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019; **30**:1–10.
- 17 Grassin-Delye S, Semeraro M, Lamy E, *et al.* Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous, intramuscular, and oral routes: a prospective, randomised, crossover trial in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2022; **128**:465–472.
- 18 Barrachina B, Lopez-Picado A, Remon M, *et al.* Tranexamic acid compared with placebo for reducing total blood loss in hip replacement surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2016; **122**:986–995.
- 19 Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, *et al.* PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROCEDURE SPECIFIC Postoperative Pain Management recommendations. *Eur J Anaesthesiol* 2022; **39**:743–757.
- 20 Petis S, Howard JL, Lanting BL, Vasarhelyi EM. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: anatomy, technique and clinical outcomes. *Can J Surg* 2015; **58**:128–139.
- 21 Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, *et al.* Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006; **96**:576–582.
- 22 Lopez-Picado A, Albinarrate A, Barrachina B. Determination of perioperative blood loss: accuracy or approximation? *Anesth Analg* 2017; **125**:280–286.
- 23 DeFrancesco CJ, Reichel JF, Gbaje E, *et al.* Effectiveness of oral versus intravenous tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: a randomised, noninferiority trial. *Br J Anaesth* 2023; **130**:234–241.
- 24 Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, *et al.* The James A. Rand Young Investigator's award: a randomized controlled trial of oral and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: the same efficacy at lower cost? *J Arthroplasty* 2016; **31**:26–30.
- 25 Wu Y, Zeng Y, Hu Q, *et al.* Blood loss and cost-effectiveness of oral vs intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Thromb Res* 2018; **171**:143–148.
- 26 Tran A, Heuser J, Ramsay T, *et al.* Techniques for blood loss estimation in major noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2021; **68**:245–255.
- 27 Kirksey MA, Wilson LA, Fiasconaro M, *et al.* Tranexamic acid administration during total joint arthroplasty surgery is not associated with an increased risk of perioperative seizures: a national database analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2020; **45**:505–508.

Downloaded from <http://journals.lww.com/ajanaesthesiology> by BIDMISPHKartZcomr1QNM4+KUNIEZqshH04  
XMH0hCjwCAfAWN1Cp1h1CH3S3D00RfY1VSH4Q3V4C0ANVDD0RkZ+1a6H51SNE= on 02/07/2024

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:217–225

Copyright © 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

# Annexe 4 : questionnaire QoR-15

## Questionnaire QoR-15

Nom, Prénom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Heure : \_\_ h \_\_

Préopératoire

Postopératoire

### PARTIE A

#### Comment vous êtes-vous senti(e) durant les 24 dernières heures ?

(0 à 10, avec : 0 = à aucun moment [mauvais] et 10 = tout le temps [excellent])

- |   |                |  |               |
|---|----------------|--|---------------|
| 1. capable de respirer facilement   | à aucun moment |  | tout le temps |
| 2. capable d'apprécier les aliments   | à aucun moment |  | tout le temps |
| 3. senti(e) reposé(e)   | à aucun moment |  | tout le temps |
| 4. avoir bien dormi   | à aucun moment |  | tout le temps |
| 5. capable de faire sans aide votre toilette et vos soins d'hygiène         | à aucun moment |  | tout le temps |
| 6. capable de communiquer avec votre famille et vos amis                    | à aucun moment |  | tout le temps |
| 7. obtenir du soutien de la part des médecins et infirmières de l'hôpital   | à aucun moment |  | tout le temps |
| 8. capable de reprendre votre travail ou vos tâches habituelles à la maison | à aucun moment |  | tout le temps |
| 9. senti(e) confortable et maître de la situation                           | à aucun moment |  | tout le temps |
| 10. avec une sensation générale de bien-être                                | à aucun moment |  | tout le temps |

### PARTIE B

#### Avez-vous éprouvé l'un des éléments suivants durant les dernières 24 heures ?

(10 à 0, avec : 0 = à aucun moment [excellent] et 10 = tout le temps [mauvais])

- |   |                |  |               |
|---|----------------|--|---------------|
| 11. douleur modérée                         | à aucun moment |  | tout le temps |
| 12. douleur sévère                          | à aucun moment |  | tout le temps |
| 13. nausées ou vomissements                 | à aucun moment |  | tout le temps |
| 14. sensation d'inquiétude ou d'angoisse    | à aucun moment |  | tout le temps |
| 15. sentiment de tristesse ou de dépression | à aucun moment |  | tout le temps |

# Annexe 5 : questionnaire EQ-5D-5L

Figure 1 – La version française pour la Belgique du questionnaire EQ-5D-5L avec l'échelle visuelle analogique (EVA) correspondante (de 0 à 100).

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

**MOBILITE**

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied

Je suis incapable de me déplacer à pied

**AUTONOMIE DE LA PERSONNE**

Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

**ACTIVITÉS COURANTES (exemples: travail, études, travaux ménagers, activités familiales ou loisirs)**

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

**DOULEURS / GÊNE**

Je n'ai ni douleur ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

**ANXIÉTÉ / DÉPRESSION**

Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)

Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

La meilleure santé que vous puissiez imaginer

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

La pire santé que vous puissiez imaginer

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.

0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

Vous devez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

# Annexe 6 : questionnaire FSS

## Fatigue Severity Scale

**Dans la semaine qui vient de s'écouler**, pour chacune des propositions, cochez un seul score :

**1 : Cette affirmation ne me correspond pas (dans la semaine qui vient de s'écouler)**



**7 : Cette affirmation me correspond tout à fait (dans la semaine qui vient de s'écouler)**

Ne me correspond pas

Me correspond tout à fait



Durant la semaine dernière j'ai trouvé que:		SCORE						
FSS1	Je me sens moins motivé du fait de la fatigue	<input type="checkbox"/>						
FSS2	L'exercice physique est pour moi source de fatigue	<input type="checkbox"/>						
FSS3	Je suis facilement fatigué(e)	<input type="checkbox"/>						
FSS4	La fatigue interfère avec mon activité physique	<input type="checkbox"/>						
FSS5	La fatigue est souvent un problème pour moi	<input type="checkbox"/>						
FSS6	Ma fatigue m'empêche de réaliser des tâches physiques soutenues et prolongées	<input type="checkbox"/>						
FSS7	La fatigue interfère avec mes facultés pour la réalisation de certaines activités et responsabilités	<input type="checkbox"/>						
FSS8	La fatigue fait partie des mes 3 symptômes les plus gênants	<input type="checkbox"/>						
FSS9	La fatigue interfère avec mon travail, ma famille ou ma vie sociale	<input type="checkbox"/>						

SCORE GLOBAL : moyenne des 9 questions

# Annexe 7 : abstract carboxymaltose ferrique

**Efficacité du fer intraveineux pour prévenir l'anémie et améliorer la récupération fonctionnelle après une arthroplastie totale du genou : étude prospective randomisée, résultats préliminaires.**

SFAR Le Congrès 2023 – Paris

Laura Leclercq, Nicolas Piette, Florian Beck, Alexis Peyrin, Michele Carella, Jean-Pierre Lecoq



**Le congrès**  
du 20 au 22 sept. 2023  
Palais des congrès de Paris

anesthésie  
réanimation  
médecine périopératoire



**Efficacité du fer IV pour prévenir l'anémie et améliorer la récupération fonctionnelle après une arthroplastie totale de genou.**  
Essai prospectif randomisé. Résultats préliminaires.  
L Leclercq, MD, N Piette, MD, F Beck, MD, A Peyrin, MD, M Carella, MD, PhD, JP Lecoq, MD, PhD.





Contexte

La chirurgie de prothèse totale de genou est associée à une anémie postopératoire chez environ 90% des patients lié principalement à :

Pertes peropératoires

Inflammation induite par la chirurgie

Anémie préopératoire

L'anémie majore la morbi-mortalité, la durée de séjour et le coût de l'hospitalisation. Le fer IV permet de corriger les carences en fer, prévenir l'anémie postopératoire  
→ Diminuer les risques de transfusion sanguine

Objectifs

- Primaire : Etudier l'efficacité de l'administration pré-opératoire de fer IV chez les patients anémiques d'un point de vue de la récupération fonctionnelle lors d'une arthroplastie totale de genou.
- Secondaires :
  - Evolution dans le temps des scores QoR 15, FSS, EQ5D5L
  - Evolution de l'hémoglobine jusqu'à J+42
  - Taux de transfusion sanguine

Méthode

Etude monocentrique prospective randomisée en double aveugle. Cohorte de 46 patients qui présentent une anémie préopératoire avant une prothèse totale de genou.

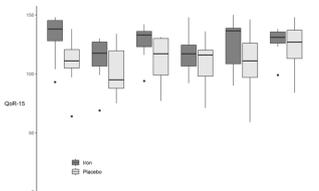
Deux groupes : placebo / Fer IV Ratio 1/1.

Cette évaluation sera basée sur des questionnaires cliniques validés (QoR-15, Fatigue Severity Scale, EQ5D5L).

Résultats préliminaires

Entre septembre 2022 et mars 2023  
→ 18 patients anémiques ont été recrutés.

Figure : Evolution de QoR-15 au fil du temps dans les deux groupes, avec différence moyenne et intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %)



- Les résultats préliminaires ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative entre les groupes concernant le QoR-15 au jour 15
- La baisse de l'Hb (g.dL-1) entre le jour 1 et le jour 42 est significativement différente

	Day-1	Day-1	Day-3	Day-7	Day-15	Day-30
<b>Group placebo: EMM</b>	121	110	118	110	119	134
95% CI	103-139	89-131	103-132	92-128	100-137	121-146
<b>Group Iron: EMM</b>	126	107	122	114	115	126
95% CI	106-146	84-130	106-138	95-134	95-136	112-140
<b>Mean difference</b>	-4.9	2.4	-4.2	-4.1	3.3	7.5
95% CI	-31-22	-28-34	-28-18	-31-22	-25-31	-11-27

Note: Estimated Marginal Means (EMM)  
QoR-15 à J-15 : Mean (SD): placebo: 110.22 (24.84); iron: 125.50 (21.75); p= 0.200.  
Limite inférieure = valeur du quartile inférieur  
Limite supérieure = valeur du quartile supérieur  
Barre d'erreur inférieure = valeur minimale  
Barre d'erreur supérieure = valeur maximale  
Les points correspondent aux valeurs aberrantes

## Abstract

Title: Efficacy of iron isomaltoside to prevent anaemia and improve Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) after total knee arthroplasty. A prospective randomized trial. Preliminary results.

Author(s): L Leclercq, MD<sup>1</sup>, N Piette, MD<sup>1,2</sup>, F Beck, MD<sup>1,3</sup>, A Peyrin, MD<sup>1</sup>, M Carella, MD<sup>1,2</sup>, JP Lecoq, MD<sup>1,2</sup>.

Affiliation of author and co-authors:

1. Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium
2. Inflammation and Enhanced Rehabilitation Laboratory (Regional Anaesthesia and Analgesia), GIGA-I3 Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University, Liege, Belgium
3. Anaesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University, Liege, Belgium

Hospital/Institute: Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium

### Background and Objective:

Total knee arthroplasty (TKA) is widely associated with postoperative anaemia which is known to increase morbidity and mortality. While intravenous iron supplementation corrects biological markers of anaemia (e.g. haemoglobin (Hb), iron status...), clinical impact needs further investigation in order to assess the quality of recovery like PROMs after major orthopaedics surgeries.<sup>1,2</sup>

### Methods:

After IRB approval (number: 707, study number 2022/92), study registration (EudraCT number 2022-001252-41), and patient informed consent, between September 2022 and March 2023, 18 anaemic patients ( $Hb < 13 \text{ g.dL}^{-1}$ ) scheduled for total knee arthroplasty under spinal anaesthesia were prospectively enrolled in this monocentric, double-blind, randomised, controlled trial. Patients were allocated into group placebo receiving 250mL of 0.9% sodium chloride, and group iron receiving 1g of 50mg.mL<sup>-1</sup> iron isomaltoside added with 230mL of 0.9% sodium chloride. A blind observer noted the evolution of the functional recovery (QoR-15) and Fatigue Severity Scale (FSS) the day before surgery and post-operatively at day-1, day-3, day-7, day-15, and day-30. Blood sampling was performed pre-operatively as well as on day-3 and after 6 weeks to support our results. Data were analysed using Mann-Witney U and Generalized Linear Mixed Model tests (GLMM), as appropriate.

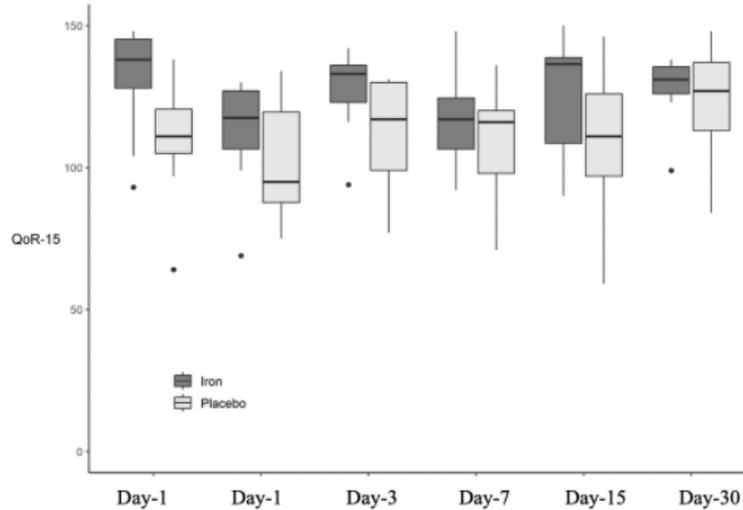
### Results:

Preliminary results highlight no statistically significant difference between groups regarding the QoR-15 at day-15 [mean (SD); placebo: 110.22 (24.84); iron: 125.50 (21.75);  $p = 0.200$ ]. According to GLMM analyses, neither main effect of group nor interaction between group and time was significantly different concerning QoR-15 ( $F_{(1,9)} = 0.00$ ;  $p = 0.985$  and  $F_{(3,23)} = 0.77$ ;  $p = 0.500$ , respectively), and FSS ( $F_{(1,11)} = 0.53$ ;  $p = 0.481$  and  $F_{(2,27)} = 0.21$ ;  $p = 0.852$ , respectively). Hb ( $\text{g.dL}^{-1}$ ) drop between day-1 and day-42 was significantly different [mean (SD); placebo: -0.8 (0.9) and iron: 0.5 (1.1);  $p = 0.014$ ].

### Conclusions:

Iron supplementation reduces postoperative anaemia but does not improve PROMs when compared to placebo. Nonetheless, these results should be confirmed once the total trial sample-size (46) will have been achieved.

**Figure:** Box plot of the evolution of QoR-15 over time in both groups, with mean difference and 95% confidence interval (95% CI). Bold line = median; lower bound of box = lower quartile value; upper bound of box = upper quartile value; lower error bar = minimum value; upper error bar = maximum value; dots correspond to outliers.



	Day-1	Day-1	Day-3	Day-7	Day-15	Day-30
<b>Group placebo: EMM</b>	121	110	118	110	119	134
95% CI	103 - 139	89 - 131	103 - 132	92 - 128	100 - 137	121 - 146
<b>Group iron: EMM</b>	126	107	122	114	115	126
95% CI	106 - 146	84 - 130	106 - 138	95 - 134	95 - 136	112 - 140
<b>Mean difference</b>	-4.8	3,4	-4.2	-4.1	3.3	7.5
95% CI	-31 - 22	-28 - 34	-26 - 18	-31 - 22	-25 - 31	-11 - 27

Note : Estimated Marginal Means (EMM)

**References:**

- 1 Yoo S, Bae J, Ro DH, et al. Efficacy of intra-operative administration of iron isomaltoside for preventing postoperative anaemia after total knee arthroplasty: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(4):358-365.
- 2 Rohrer F, Albrecht E. Efficacy of intra-operative administration of iron isomaltoside for preventing postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(11):1209-1210.

**Declaration of interests:**

The authors declare having no conflict of interest to disclose in relation with this work.

**Funding:**

This work was supported by the Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium