

DOSSIER DE PRESSE

LE PATIENT BLOOD MANAGEMENT GESTION PERSONNALISEE DU CAPITAL SANGUIN

Journée

« **Gestion personnalisée du capital sanguin en péri-opératoire** »
*organisée sous le Patronage de
Madame Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé.*

13 décembre 2018
Académie de Médecine

Contact presse

Marina Rosoff

Springbok Consultants | marina@springbok.fr | 06 71 58 00 34 | [@marina_rosoff](https://twitter.com/marina_rosoff)

PBM / GESTION PERSONNALISEE DU CAPITAL SANGUIN DE QUOI S'AGIT-IL ?

Le *Patient Blood Management* (PBM), terme que l'on peut traduire par « gestion personnalisée du capital sanguin » est une démarche proactive d'amélioration de la qualité et de la pertinence des soins, recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis 2010 ^[1, 2], les agences de régulation sanitaire nationale et les sociétés savantes internationales ^[3-12] et, très récemment par la Commission européenne ^[13, 14].

L'objectif est de prendre en charge l'anémie et le saignement des patients opérés en évitant au maximum le recours à la transfusion. Pour y parvenir, le PBM incite à mettre en place une stratégie intégrée, multimodale et multidisciplinaire, voire pluriprofessionnelle, méthodique et proactive, fondée sur des concepts scientifiquement validés et centrée sur le patient, visant à maintenir des concentrations acceptables d'hémoglobine, optimiser l'hémostase et minimiser les pertes sanguines. La finalité est d'améliorer la qualité des soins du patient en termes de morbidité et de mortalité ^[4, 9, 15-17]. Car, à cet égard et au vu des résultats des études épidémiologiques disponibles, la nécessité de modifier profondément les pratiques classiques est soulignée de façon croissante depuis une vingtaine d'années ^[18-22].

La solution fait appel à un ensemble diversifié de mesures dont l'ensemble mis en cohérence est le PBM. Ces programmes invitent à **placer le patient**, et non les paramètres biologiques et les produits sanguins, au centre du processus de décision ^[18, 23] **dans une démarche de prévention primaire des risques liés à l'anémie, au saignement et à la transfusion** ^[8].

La mise en œuvre clinique du PBM repose sur trois « piliers » qui sont ^[3, 15, 21, 24, 25] :

- **L'optimisation des réserves de sang du patient ;**
- **La minimisation des pertes sanguines ;**
- **L'optimisation de la tolérance du patient à l'anémie.**

Les expériences concrètes de mise en œuvre de tout ou partie des programmes de PBM montrent que leur déploiement est faisable et sûr (en termes d'évènements indésirables et de reprises chirurgicales) tout en étant associé à un ensemble d'effets positifs ^[29, 33, 83, 84, 128, 149, 168, 193, 196, 203-206, 209, 212-214, 216, 217, 222-227] :

- **Diminution des taux de morbidité postopératoire** (*ex. infections, insuffisance rénale, pneumopathies, infarctus du myocarde/AVC*), **voire de mortalité peropératoire ou hospitalière ;**
- Augmentation des prescriptions recommandées d'agents stimulant l'érythropoïèse, de la proportion de patients non anémiés opérés en chirurgie réglée, de la récupération de sang autologue, de la proportion de patients transfusés par délivrance unitaire ;
- Diminution des seuils transfusionnels, **des pertes sanguines peropératoires, du taux de transfusions massives, de la proportion de patients transfusés**, du nombre de concentrés de globules rouges ou d'unités de produits sanguins labiles transfusés par patient, **de la proportion de patients sortant de l'hôpital avec une anémie modérée à sévère ;**
- **Diminution des durées de séjour et des coûts d'hospitalisation ainsi que des coûts liés à une diminution des complications postopératoires + diminution des coûts liés à l'achat des produits sanguins.**

L'ANEMIE : UN PROBLEME FREQUENT ET POTENTIELLEMENT GRAVE

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'anémie peut être assimilée à un état pathologique dans lequel le nombre des hématies (donc la capacité de transport de l'oxygène) est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme. Ces besoins varient en fonction de l'âge, du sexe d'une personne, de l'altitude à laquelle elle vit, de ses habitudes tabagiques et du statut de grossesse ^[30]. On estime que 25 % à 30 % de la population mondiale est atteinte d'anémie et ce problème concerne aussi les pays industrialisés ^[15, 31].

L'anémie : une prévalence élevée en pratique courante

En phase préopératoire : Une proportion importante de patients candidats à une chirurgie réglée (programmée) présentent une anémie en phase préopératoire ^[24, 32-35]. Au total, on peut estimer qu'environ 25 % à 40 % des patients en moyenne sont anémiés à leur entrée à l'hôpital ^[3].

En phase postopératoire : Certaines interventions comme la chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs (prothèse de hanche, de genou, fracture de hanche) sont associées à des pertes sanguines importantes (environ 1 500 ml) auxquelles s'ajoutent des pertes « inapparentes » non mesurées ^[24, 41, 42]. Ainsi, la prévalence de l'anémie post opératoire peut atteindre ou dépasser 80 %.

La carence en fer : un rôle avéré dans l'anémie

La carence en fer est la cause la plus courante d'anémie ^[30, 43] qu'elle explique dans 60 % à 75 % des cas ^[31]. Son origine est le plus souvent carencielle y compris dans les pays développés, en particulier chez le sujet âgé ^[44, 45]. En pratique, la carence martiale est fréquente même en l'absence d'anémie préopératoire cliniquement avérée : plus de 50 % des patients non anémiques devant subir une chirurgie courante à risque hémorragique présentent une carence martiale avérée ou des réserves en fer basses avant l'intervention ^[36]. Par conséquent, les pertes sanguines associées à l'intervention peuvent brutalement expliquer une anémie postopératoire, éventuellement profonde ^[33].

L'anémie : un facteur de risque de complications et de décès

L'anémie préopératoire est associée à une augmentation significative de l'incidence des complications post opératoires, de la mortalité, des durées moyennes de séjour hospitalier et des transfusions ^[24, 32-34, 40, 48-57], tant en chirurgie cardiaque, un contexte à très haut risque de complications vasculaires ischémiques ^[37, 58, 59] qu'en dehors de ce cadre ^[35].

L'anémie préopératoire est associée en phase postopératoire à une augmentation significative du risque relatif de mortalité à 30 jours (OR=2,90), d'insuffisance rénale aiguë (OR = 3,75), d'infection (OR = 1,93) et de transfusion de concentrés de globules rouges (OR = 5,04) ^[40]. En chirurgie cardiaque, elle était associée à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC ; OR = 1,11), mais pas celui d'infarctus du myocarde.

Il faut souligner que l'excès de mortalité est observé même avec des anémies préopératoires légères, y compris en dehors du contexte à haut risque de la chirurgie cardiaque ^[34, 52].

L'anémie : première cause de transfusion

L'anémie préopératoire est la première cause de transfusion périopératoire dans tous les types de chirurgie ^[33, 38, 49, 50, 53, 64-74], dont elle multiplie l'incidence par un facteur 2,5 à 5 environ ^[38, 40].

Historiquement, environ 45 % des patients opérés pour une prothèse de hanche ou une prothèse de genou étaient transfusés ^[24]. En chirurgie cardiaque, l'anémie préopératoire prédit mieux la transfusion périopératoire de concentrés de globules rouges que 15 autres variables (dont l'âge, le type d'intervention, la reprise chirurgicale, etc.) ^[75].

L'anémie augmente la durée des séjours hospitaliers

Compte tenu de l'augmentation du taux de complications, il n'est pas surprenant que l'anémie soit également associée à un allongement significatif des durées moyennes de séjour [\[15, 24, 35, 38, 49, 52\]](#). Un audit national réalisé au Royaume-Uni chez des patients candidats à une chirurgie cardiaque a chiffré cette augmentation à 15 % en moyenne [\[38\]](#).

LES SAIGNEMENTS : UNE COMPLICATION MAJEURE DE LA CHIRURGIE

Les saignements sont une complication majeure de la chirurgie, à l'origine d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité postopératoires, y compris un allongement des durées moyennes de séjour et des durées d'hospitalisation en unité de soins intensifs [89]. Si le taux moyen de mortalité au cours des chirurgies programmées ou urgentes est généralement très bas, de l'ordre de 0,1 %, il peut dans certains cas atteindre 5 % voire 8 % ou davantage en cas de saignement majeur [89, 90].

On estime que 75 % à 90 % des saignements observés au cours de la chirurgie sont générés par le geste opératoire et 10 % - 25 % par une coagulopathie congénitale ou acquise [89]. En effet, un saignement abondant est associé à un déficit acquis de l'hémostase - ou coagulopathie - lié à l'hypoperfusion tissulaire [91], une surconsommation et un dysfonctionnement des plaquettes et des facteurs de coagulation [92]. Par ailleurs, le saignement peut aussi créer ou aggraver l'anémie, et conduire à des transfusions plus fréquentes et/ou plus abondantes : il n'est donc pas aisé d'identifier son effet indépendant au plan épidémiologique [89].

Le risque hémorragique peut être lié au patient et/ou au type d'intervention, voire à la technique anesthésique. L'*European Society of Anaesthesiology* (ESA) recommande d'évaluer systématiquement le risque hémorragique chez tout patient au cours de la consultation pré-anesthésique à l'aide d'un questionnaire structuré explorant notamment la prise de médicaments à risque hémorragique ainsi que les antécédents personnels et familiaux de troubles de l'hémostase connus ou de saignements inhabituels (après un traumatisme, une extraction dentaire, une chirurgie, ménorragies chez la femme) [7]. Les problèmes identifiés doivent être pris en charge précocement, avant la chirurgie, suivant les protocoles recommandés. Le saignement opératoire doit également être minimisé par la prise en charge des autres facteurs de coagulopathie (hypothermie, acidose, etc.).

On considère comme des chirurgies à risque les interventions hémorragiques au cours desquelles l'hémostase peut être difficile et où la transfusion est habituelle (ex. chirurgie hépatique, cardiaque, ablations étendues et/ou complexes comme en chirurgie carcinologique, reprise chirurgicale, etc.) ainsi que les interventions dans un espace clos où tout saignement peut causer des dommages irréversibles (crâne, canal médullaire, chambre postérieure de l'œil, péricarde, rétropéritoine, etc.) [97].

LA TRANSFUSION : UN TRAITEMENT IRREPLAÇABLE, ASSOCIÉ À DES RISQUES ET DES LIMITES LORSQU'IL EST UTILISÉ PAR EXCES

On estime que plus de 85 millions de concentrés de globules rouges sont transfusés chaque année dans le monde [101] et ce traitement conserve un indice thérapeutique plus élevé que beaucoup de médicaments actuels [26, 102]. Prescrites à bon escient dans des indications précises, les transfusions sanguines sont irremplaçables et sauvent des vies comme de nombreux travaux le démontrent [3, 103-105].

L'orthopédie est la spécialité chirurgicale la plus consommatrice de transfusions [106, 107] : une étude prospective européenne réalisée au début des années 2000 avait observé que 69 % des patients étaient transfusés [67].

La transfusion de concentrés de globules rouges homologues (allogéniques) est classiquement le traitement utilisé en première intention pour corriger l'anémie [15], mais c'est aussi l'une des cinq procédures les plus utilisées par excès dans les soins de routine [8]. Les réserves en produits sanguins sont régulièrement en rupture ou proches de la rupture. L'épargne sanguine est donc aussi un enjeu d'approvisionnement.

La transfusion est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité

Les transfusions prescrites pour corriger l'anémie et les pertes sanguines périopératoires apparaissent comme un facteur de risque supplémentaire et indépendant de morbidité et de mortalité postopératoire, et d'allongement de la durée moyenne de séjour [53, 58, 79, 111-120].

En effet, une corrélation forte et indépendante est observée entre transfusion périopératoire et augmentation en phase postopératoire de la mortalité, des admissions en unité de soins intensifs, infections, septicémies, accidents ischémiques (*AVC, infarctus, insuffisance rénale*), maladie thrombo-embolique veineuse, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aiguë [20, 98, 111, 119, 121-128]. L'association entre les transfusions périopératoires et l'augmentation du risque de maladie thrombo-embolique veineuse au cours du mois suivant a été confirmée – ce risque croit avec le nombre d'épisodes transfusionnels et est indépendant du type de chirurgie [129].

Le surcroît de risque est constaté dans tous types de chirurgie : cardiaque [119, 130], orthopédique [68, 116-118, 131], colorectale, voire chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs [132]. L'existence de ces risques est reconnue par les sociétés savantes spécialisées [4]. De nombreuses études ont observé un allongement des durées moyennes de séjour associé aux transfusions, en cohérence avec un risque accru de morbidité.

Les produits sanguins : des produits rares, précieux, chers, et exposés à un risque de pénurie, notamment en cas d'afflux massif de patients.

Un problème structurel émerge en raison du vieillissement de la population. En effet, les sujets âgés sont ceux qui présentent les plus grands besoins transfusionnels, alors même qu'ils cessent d'être donneurs à cause des limites d'âge appliquées aux dons du sang [23]. On estime que plus de 45 % des concentrés de globules rouges sont transfusés à des receveurs âgés de 70 ans ou plus [144], et la consommation de concentrés de globules rouges est multipliée par un facteur 8 entre 70 et 80 ans, comparativement aux sujets âgés de 20 à 40 ans [145].

La projection des tendances actuelles fait apparaître que le rapport non-donneurs/donneurs sera supérieur à 50 % en 2050 dans la plupart des pays développés (55 % en France) [23]. Ces anticipations soulignent la nécessité de mettre en place des mesures visant à rationaliser la consommation de concentrés de globules rouges et autres produits sanguins labiles.

Les coûts associés à la transfusion sont nettement supérieurs aux estimations anciennes, trop réductrices. En effet, les coûts directs n'ont cessé de croître en raison de l'amélioration des procédures de sécurisation du risque infectieux [146]. Le coût global pourrait être nettement supérieur, et il est longtemps resté masqué en raison de sa complexité : au coût direct il faut en effet ajouter celui des procédures hospitalières associées à l'administration de concentrés de globules rouges et/ou de produits sanguins labiles, y compris la prise en charge des complications éventuelles [147, 148]. Le coût total pourrait être 2 à 5 fois supérieur au coût direct des produits transfusés [149].

Une proportion significative des transfusions pourrait être inappropriée ou administrée par excès

Les taux de transfusion pour des indications comparables varient de façon importante, non seulement entre pays et entre établissements, mais aussi entre praticiens exerçant dans un même établissement [16, 69, 151-154]. Par exemple, la proportion de patients transfusés en concentrés de globules rouges varie de 8 % à 93 % en chirurgie cardiaque [154], de 9 % à 92 % en orthopédie [24, 155], 17 % à 82 % en chirurgie colorectale [156], 0 % à plus de 28 % en cas de syndrome coronarien aigu [157] et de 20 % à 53 % en soins intensifs [158]. Ainsi, en 2010, le taux d'utilisation de concentrés de globules rouges variait en Europe entre 20 et 60 pour 1000 habitants [26, 159].

Lors d'une conférence de consensus, un groupe international d'experts a évalué que la décision de transfuser était pertinente, c'est-à-dire susceptible d'améliorer l'état clinique du patient, dans 12 % des cas seulement, incertaine dans 29 % et probablement inappropriée dans 59 % des situations analysées [160].

De tels constats soulèvent des questions éthiques : **respecte-t-on la préférence du patient qui, s'il était questionné, préférerait probablement éviter la transfusion ? La prescription excessive n'est-elle pas synonyme de gaspillage d'une ressource précieuse donnée par des volontaires bénévoles en France ?**

PBM / GESTION PERSONNALISEE DU CAPITAL SANGUIN

ETAT DES LIEUX EN EUROPE ET EN FRANCE

État des lieux en Europe



La pénétration du PBM dans les établissements européens reste mal connue ^[8, 201]. Le déploiement apparaît pour le moins inégal et souvent peu cohérent ^[15]. Une enquête récente de l'*European Blood Alliance* (interrogeant 5 000 médecins, anesthésistes, chirurgiens de sept centres hospitalo-universitaires européens) a fait ressortir de nombreuses lacunes : plus de la moitié des praticiens ne traitent pas en routine l'anémie préopératoire et parmi ceux qui le font, 38 % prescrivent une transfusion préopératoire de concentrés de globules rouges. Les autres déterminants du PBM ne sont appliqués que de façon marginale ^[202].

Quand ils existent, les programmes de PBM sont mis en œuvre de façon variable, les préoccupations communes étant le traitement des patients hémorragiques, le suivi de la consommation de produits dérivés du sang et le traitement de l'anémie préopératoire ^[17]. En chirurgie orthopédique majeure réglée, la proportion de patients transfusés reste élevée (34 %) ^[33]. En dépit de l'existence de recommandations déjà anciennes ^[47], seul un pourcentage très faible de patients (< 10 %) bénéficient d'un bilan martial préopératoire et une minorité de patients ayant une anémie préopératoire sont traités par du fer ou des ASE ^[33].

État des lieux en France



La situation réelle des pratiques en France reste mal connue. Il semble qu'au plan de l'anémie, le patient soit souvent évalué très peu de temps (2 jours) avant la chirurgie, sur le seul taux d'hémoglobine. Une évaluation anticipée (30 jours avant l'intervention) est plus fréquente en cas de prescription d'EPO (pour une prothèse de la hanche ou du genou). Si une anémie préopératoire est mise en évidence (sa prévalence étant estimée à 20 % environ), elle ne serait généralement pas suivie d'une exploration complémentaire spécifique. Le recours à la transfusion en per et postopératoire est très répandu, conduisant à un taux moyen de transfusion de 40 % ^[15].

L'utilisation de concentrés de globules rouges pour 1000 habitants est restée à peu près stable au cours des dernières années (36,6 en 2010 et 36,2 pour 1000 habitants en 2015) ^[26].

Il n'existe pas de programme national de PBM mais les recommandations de la HAS sur les bonnes pratiques de transfusion des concentrés de globules rouges incluent certaines composantes du dispositif ^[176]. Des recommandations plus anciennes recouvrent le thème de la récupération de sang péri-opératoire suivie de son administration par voie intraveineuse ^[2]. La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) souligne la nécessité de réaliser des bilans préopératoires pour diagnostiquer et traiter l'anémie préopératoire et postopératoire, avec supplémentation en fer en cas de carence martiale ^[219]. L'utilisation d'agent simulant l'érythropoïétine préopératoire combinée à l'administration de fer est recommandée si le taux d'hémoglobine est ≤ 10 g/dL ^[220] en chirurgie orthopédique. Le fer IV est réservé aux cas où le fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré. **L'anémie préopératoire ne serait pas corrigée dans la moitié des cas au moins** ^[15].

Le déploiement des programmes de PBM en France reste très limité à l'heure actuelle.

EXEMPLE DE DEPLOIEMENT D'UN PROGRAMME DE PBM DE PORTEE NATIONALE : L'AUSTRALIE

Le programme de PBM australien a été initialement lancé et testé dans l'une des régions du pays (*Western Australia*), avant d'être secondairement étendu à l'ensemble du pays puis d'être désormais intégré aux critères d'accréditation des établissements hospitaliers.

Dans une étude rétrospective ayant inclus quatre centres hospitalo-universitaires et plus de 600 000 patients, ces équipes ont récemment rapporté les résultats du programme de PBM durant sa phase de déploiement initiale (2008 - 2014) ^[216]. Tous types de services chirurgicaux ou médicaux étaient inclus dans l'analyse. Au cours de la dernière année de l'expérience on observait, comparativement à la première année (année référence), une amélioration significative de critères suivants :

- Diminution de 41 % du nombre d'unités de produits sanguins labiles transfusés par admission, représentant une économie en coûts directs de 18 millions de dollars US, et de 78 à 97 millions de dollars US en coût d'activité indirects ;
- Diminution du seuil transfusionnel de concentrés de globules rouges (de 7,9 à 7,3 g/dL) et des admissions de patients anémiés en chirurgie programmée (de 20 % à 14 % environ), parallèlement à l'augmentation de la proportion de transfusions d'un concentrés de globules rouges unique (de 33 % à 64 % environ) ;
- Diminution des risques relatifs ajustés de mortalité hospitalière (-28 %), de durée moyenne de séjour (-15 %), d'infection postopératoire (-21 %), du critère composite infarctus du myocarde/accident vasculaire cérébral (-31 %) ^[216].
- Parallèlement, le taux de réadmissions urgentes non programmées a augmenté de façon significative mais limitée (+ 6 %).

Économies générées par la diminution des achats de produits sanguins après le déploiement du PBL dans un état australien ^[216].

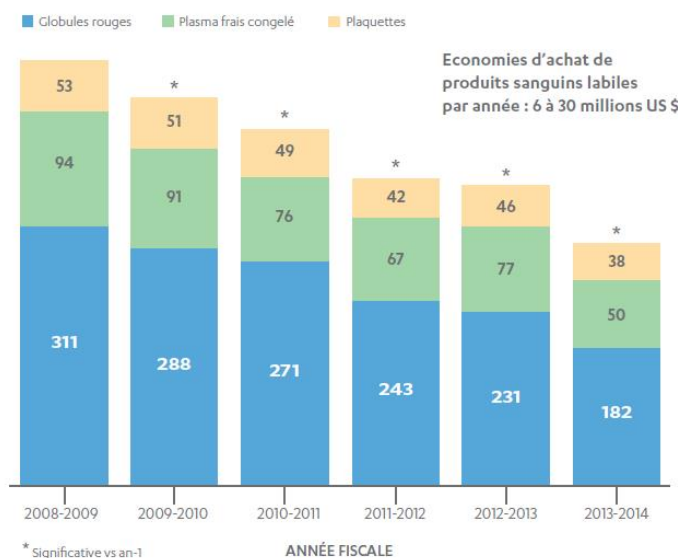


Figure 3 : Economies générées par la diminution d'achat de produits sanguins obtenue grâce à l'implémentation du PBM dans un état Australien⁽⁶⁾

EXEMPLE DE DEPLOIEMENT DE PBM DEPLOYE EN FRANCE

Projet OZeT en chirurgie orthopédique au CHU d'Angers

L'objectif du programme OZeT (« *Objectif Zéro Transfusion* ») était de diminuer les transfusions sanguines, tout en vérifiant l'adéquation des pratiques avec les référentiels, notamment les seuils post-transfusionnels, et en traitant l'anémie périopératoire [222]. Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective en deux phases ayant inclus tous les patients admis pour une prothèse de hanche ou de genou (n = 367). Durant la première phase, l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse (EPO), du fer IV et de l'acide tranexamique était laissée à l'initiative des anesthésistes. Durant la seconde phase, l'utilisation de ces agents était protocolisée en période préopératoire (EPO et fer IV), peropératoire (acide tranexamique) et post-opératoire (acide tranexamique, fer IV). Les résultats cliniques ont montré des modifications significatives :

- Augmentation des prescriptions justifiées d'EPO en préopératoire (de 38 % à 62 %), et de fer IV (de 6 % à 32 %) et d'acide tranexamique (86 % à 92 %) en postopératoire ;
- Parallèlement, la proportion de patients transfusés a significativement baissé de 13 % à 3 %, de même que celle des patients sortis avec une anémie modérée à sévère (Hb < 10 g/dL ; de 25 % à 14 %) [222].

Depuis la mise en œuvre du programme, le secteur anesthésie a diminué ses dépenses en produits sanguins de plus de 20 % (soit près de 200 000 € par an de moins) tandis que sur la même période les dépenses totales du CHU augmentaient de 2,5 % (environ 100 000 €). Le secteur de l'anesthésie- réanimation a donc « compensé » l'augmentation des dépenses en produits sanguins au niveau du CHU.

Programme "OZeT" au CHU d'Angers : amélioration observée de la qualité des soins et évolution des dépenses annuelles en produits sanguins [222].

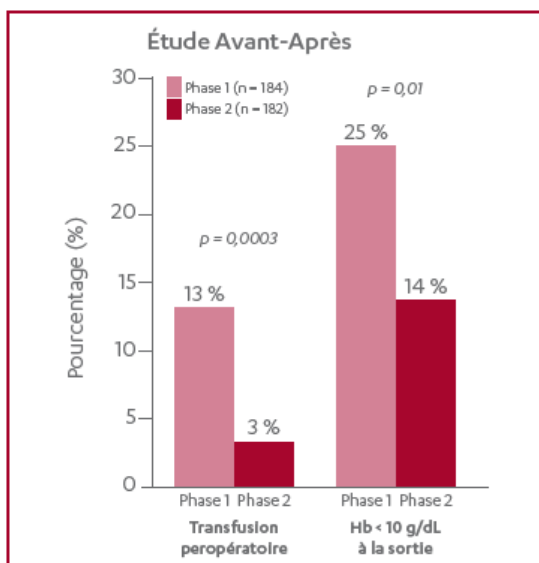


Figure 3 : Amélioration de la qualité des soins du patient⁽⁹⁾

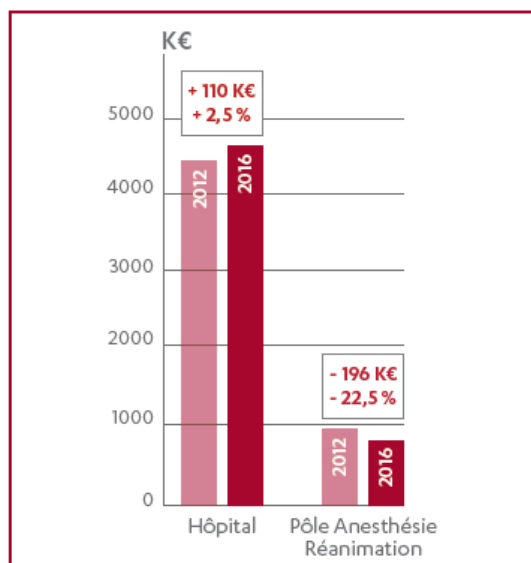


Figure 5 : Dépenses annuelles en produits sanguins au CHU Angers (K€)

L'étape suivante consiste à étendre cette démarche aux autres types d'intervention orthopédique, puis à d'autres spécialités (chirurgie hépatique, rénale, cardiaque). L'éducation transfusionnelle figure également parmi les étapes à mettre en place prochainement. Une analyse très stricte des seuils transfusionnels a montré que moins de 50 % des transfusions étaient complètement justifiées.

Références

1. World Health Assembly. *Resolution WHA63.12. Availability, safety and quality of blood products* 2010 22 mars 2018]; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19998en/s19998en.pdf>.
2. Haute Autorité de Santé. *Récupération de sang péri-opératoire (RSPO) suivie de son administration par voie intraveineuse*. 2006 5 avril 2018]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432809/en/perioperative-blood-salvage.
3. Spahn, D.R. and L.T. Goodnough, *Alternatives to blood transfusion*. *Lancet*, 2013. **381**(9880): p. 1855-65.
4. American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, and American Red Cross. *Circular of information for the use of human blood and blood components*. 22 mars 2018]; Available from: <http://www.aabb.org/tm/coi/Pages/default.aspx>.
5. National Blood Authority Australia. *Patient Blood Management Guidelines*. 22 mars 2018]; Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
6. NHS Blood and Transplant. *Patient Blood Management*. 28 mars 2018]; Available from: <http://hospital.blood.co.uk/patient-services/patient-blood-management/>.
7. Kozek-Langenecker, S.A., et al., *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016*. *Eur J Anaesthesiol*, 2017. **34**(6): p. 332-395.
8. Meybohm, P., et al., *Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation*. *Transfus Med Rev*, 2017. **31**(1): p. 62-71.
9. Society for the Advancement of Blood Management. *Patient Blood Management Programs*. 2017 27 mars 2018]; Available from: <https://www.sabm.org/patient-blood-management-programs>.
10. Leal-Noval, S.R., et al., *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document"*. *Blood Transfus*, 2013. **11**(4): p. 585-610.
11. Padhi, S., et al., *Blood transfusion: summary of NICE guidance*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h5832.
12. Vaglio, S., et al., *Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults*. *Blood Transfus*, 2016. **14**(1): p. 23-65.
13. Directorate-General for Health and Food Safety Health Programme. *Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Guide for Health Authorities*. . 2017 22 mars 2018]; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_authorities_en.pdf.
14. Directorate-General for Health and Food Safety Health Programme. *Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU : A Practical Implementation Guide for Hospitals*. 2017 22 mars 2018]; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf.
15. Shander, A., et al., *Patient blood management in Europe*. *Br J Anaesth*, 2012. **109**(1): p. 55-68.
16. Murphy, M.F. and L.T. Goodnough, *The scientific basis for patient blood management*. *Transfus Clin Biol*, 2015. **22**(3): p. 90-6.
17. Bruun, M.T., et al., *Patient Blood Management in Europe: surveys on top indications for red blood cell use and Patient Blood Management organization and activities in seven European university hospitals*. *Vox Sang*, 2016. **111**(4): p. 391-398.
18. Isbister, J.P., *The paradigm shift in blood transfusion*. *Med J Aust*, 1988. **148**(6): p. 306-8.
19. Spahn, D.R., et al., *Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions*. *Anesthesiology*, 2008. **109**(6): p. 951-3.
20. Thomson, A., et al., *Patient blood management – a new paradigm for transfusion medicine?* *ISBT Science Series*, 2009. **4**(n2): p. 423-435.
21. Goodnough, L.T. and A. Shander, *Blood management*. *Arch Pathol Lab Med*, 2007. **131**(5): p. 695-701.
22. Goodnough, L.T., et al., *Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(7): p. 525-33.
23. Farmer, S.L., et al., *Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA)*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2013. **27**(1): p. 43-58.
24. Spahn, D.R., *Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature*. *Anesthesiology*, 2010. **113**(2): p. 482-95.
25. Shander, A., et al., *From bloodless surgery to patient blood management*. *Mt Sinai J Med*, 2012. **79**(1): p. 56-65.
26. Folléa, G., *[Patient blood management]*. *Transfus Clin Biol*, 2016. **23**(4): p. 175-184.
27. Goodnough, L.T. and A. Shander, *Patient blood management*. *Anesthesiology*, 2012. **116**(6): p. 1367-76.
28. Goodnough, L.T., J.H. Levy, and M.F. Murphy, *Concepts of blood transfusion in adults*. *Lancet*, 2013. **381**(9880): p. 1845-54.
29. Leahy, M.F., et al., *A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital*. *Transfusion*, 2014. **54**(4): p. 1133-45.
30. Organisation mondiale de la Santé and Département nutrition pour la santé et le développement. *Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité* 2011 22 mars 2018]; Available from: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf.
31. Kassebaum, N.J., *The Global Burden of Anemia*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016. **30**(2): p. 247-308.

32. Shander, A., et al., *Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature*. Am J Med, 2004. **116 Suppl 7A**: p. 58s-69s.
33. Lasocki, S., et al., *PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2015. **32**(3): p. 160-7.
34. Musallam, K.M., et al., *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study*. Lancet, 2011. **378**(9800): p. 1396-407.
35. Baron, D.M., et al., *Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients*. Br J Anaesth, 2014. **113**(3): p. 416-23.
36. Munoz, M., et al., *Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery*. Anaesthesia, 2017. **72**(7): p. 826-834.
37. Karkouti, K., D.N. Wijeyesundera, and W.S. Beattie, *Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study*. Circulation, 2008. **117**(4): p. 478-84.
38. Klein, A.A., et al., *The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit*. Anaesthesia, 2016. **71**(6): p. 627-35.
39. Richards, T., et al., *Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0130861.
40. Fowler, A.J., et al., *Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery*. Br J Surg, 2015. **102**(11): p. 1314-24.
41. Kurtz, S.M., et al., *International survey of primary and revision total knee replacement*. Int Orthop, 2011. **35**(12): p. 1783-9.
42. Sehat, K.R., R.L. Evans, and J.H. Newman, *Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account*. J Bone Joint Surg Br, 2004. **86**(4): p. 561-5.
43. Organisation mondiale de la Santé and Centers for Disease Control and Prevention. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia*. 2008 22 mars 2018]; de Benoist, B. McLean, E. Egli, I. Cogswell, M. Eds.: [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf;jsessionid=C146DE23FF8A95CF7D571541DB78E3C5?sequence=1.
44. Rosencher, N. and A. Godier. *Gestion de l'anémie péri-opératoire*. MAPAR Guide 2013 2013 22 mars 2018]; Available from: <http://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/a836e3gr/Gestion%20de%20l%E2%80%99an%C3%A9mie%20p%C3%A9ri-op%C3%A9ratoire.pdf>.
45. Guralnik, J.M., et al., *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia*. Blood, 2004. **104**(8): p. 2263-8.
46. Camaschella, C., *Iron-Deficiency Anemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(5): p. 485-6.
47. Beris, P., et al., *Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron*. Br J Anaesth, 2008. **100**(5): p. 599-604.
48. Dunkelgrun, M., et al., *Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery*. Am J Cardiol, 2008. **101**(8): p. 1196-200.
49. Gruson, K.I., et al., *The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture*. J Orthop Trauma, 2002. **16**(1): p. 39-44.
50. Myers, E., P. O'Grady, and A.M. Dolan, *The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement*. Arch Orthop Trauma Surg, 2004. **124**(10): p. 699-701.
51. Sakr, Y., et al., *Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R92.
52. Wu, W.C., et al., *Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery*. Jama, 2007. **297**(22): p. 2481-8.
53. Beattie, W.S., et al., *Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study*. Anesthesiology, 2009. **110**(3): p. 574-81.
54. Carson, J.L., et al., *Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity*. Lancet, 1996. **348**(9034): p. 1055-60.
55. Leichtle, S.W., et al., *Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes?* J Am Coll Surg, 2011. **212**(2): p. 187-94.
56. Cladellas, M., et al., *Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement?* Eur Heart J, 2006. **27**(9): p. 1093-9.
57. Dunne, J.R., et al., *Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery*. J Surg Res, 2002. **102**(2): p. 237-44.
58. Kulier, A., et al., *Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery*. Circulation, 2007. **116**(5): p. 471-9.
59. van Straten, A.H., et al., *Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population*. Circulation, 2009. **120**(2): p. 118-25.
60. Carson, J.L., et al., *Severity of anaemia and operative mortality and morbidity*. Lancet, 1988. **1**(8588): p. 727-9.
61. Foss, N.B., M.T. Kristensen, and H. Kehlet, *Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery*. Age Ageing, 2008. **37**(2): p. 173-8.
62. Halm, E.A., et al., *The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture*. J Orthop Trauma, 2004. **18**(6): p. 369-74.

63. Ranucci, M., et al., *Percentage hematocrit variation (PHEVAR) index as a quality indicator of patient blood management in cardiac surgery*. *Minerva Anesthesiol*, 2014. **80**(8): p. 885-93.
64. Keating, E.M., et al., *Predictors of transfusion risk in elective knee surgery*. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(357): p. 50-9.
65. Goodnough, L.T., et al., *Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs*. *Vox Sang*, 1992. **63**(2): p. 90-5.
66. Saleh, E., et al., *Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions*. *Br J Anaesth*, 2007. **99**(6): p. 801-8.
67. Rosencher, N., et al., *Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe*. *Transfusion*, 2003. **43**(4): p. 459-69.
68. Bierbaum, B.E., et al., *An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*, 1999. **81**(1): p. 2-10.
69. Gombotz, H., et al., *Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study*. *Transfusion*, 2007. **47**(8): p. 1468-80.
70. Zheng, F., et al., *Factors predicting hospital stay, operative time, blood loss, and transfusion in patients undergoing revision lumbar spine decompression, fusion, and segmental instrumentation*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002. **27**(8): p. 818-24.
71. van Klei, W.A., et al., *A reduction in type and screen: preoperative prediction of RBC transfusions in surgery procedures with intermediate transfusion risks*. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(2): p. 250-7.
72. Ong, A.H., K.M. Sim, and S.K. Boey, *Preoperative prediction of intra and postoperative red blood cell transfusion in surgical patients*. *Ann Acad Med Singapore*, 1997. **26**(4): p. 430-4.
73. Rashiq, S. and B.A. Finegan, *The effect of spinal anesthesia on blood transfusion rate in total joint arthroplasty*. *Can J Surg*, 2006. **49**(6): p. 391-6.
74. McCluskey, S.A., et al., *Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(11): p. 1584-93.
75. de Boer, W.J., C. Visser, and Y.M. Ganushchak, *Preoperative hemoglobin level: the best predictor of transfusion of packed red cells*. *Perfusion*, 2016.
76. Shander, A., et al., *What is really dangerous: anaemia or transfusion?* *Br J Anaesth*, 2011. **107 Suppl 1**: p. i41-59.
77. Hogue, C.W., Jr., L.T. Goodnough, and T.G. Monk, *Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy*. *Transfusion*, 1998. **38**(10): p. 924-31.
78. Spence, R.K., et al., *Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality*. *Am J Surg*, 1990. **159**(3): p. 320-4.
79. Bernard, A.C., et al., *Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(5): p. 931-7, 937.e1-2; discussion 938-9.
80. Gance, L.G., et al., *Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery*. *Anesthesiology*, 2010. **113**(4): p. 859-72.
81. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient*. *Anesth Analg*, 2005. **101**(6): p. 1858-61.
82. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines*. *Br J Anaesth*, 2011. **106**(1): p. 13-22.
83. Kotze, A., L.A. Carter, and A.J. Scally, *Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle*. *Br J Anaesth*, 2012. **108**(6): p. 943-52.
84. Moskowitz, D.M., et al., *The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective?* *Ann Thorac Surg*, 2010. **90**(2): p. 451-8.
85. Na, H.S., et al., *Effects of intravenous iron combined with low-dose recombinant human erythropoietin on transfusion requirements in iron-deficient patients undergoing bilateral total knee replacement arthroplasty*. *Transfusion*, 2011. **51**(1): p. 118-24.
86. Yoo, Y.C., et al., *Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery*. *Anesthesiology*, 2011. **115**(5): p. 929-37.
87. Munoz, M., et al., *International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency*. *Anaesthesia*, 2017. **72**(2): p. 233-247.
88. Biboulet, P., et al., *Preoperative Epoetin-alpha with Intravenous or Oral Iron for Major Orthopedic Surgery: A Randomized Controlled Trial*. *Anesthesiology*, 2018.
89. Shander, A., *Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications*. *Surgery*, 2007. **142**(4 Suppl): p. S20-5.
90. Porte, R.J. and F.W. Leebeek, *Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery*. *Drugs*, 2002. **62**(15): p. 2193-211.
91. Susen, S., C. Samama, and A.P. Godier, *Physiopathologie et prise en charge de la coagulopathie de l'hémorragie massive*. *Hématologie*, 2012. **18**(6): p. 325-37.
92. Armand, R. and J.R. Hess, *Treating coagulopathy in trauma patients*. *Transfus Med Rev*, 2003. **17**(3): p. 223-31.
93. Hofmann, A., S. Farmer, and S.C. Towler, *Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012. **25**(1): p. 66-73.

94. Karkouti, K., et al., *The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery*. *Transfusion*, 2004. **44**(10): p. 1453-62.
95. Rady, M.Y., T. Ryan, and N.J. Starr, *Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery*. *Crit Care Med*, 1998. **26**(2): p. 225-35.
96. Christensen, M.C., et al., *Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **138**(3): p. 687-93.
97. Chassot, P. *Précis d'Anesthésie Cardiaque* 2010 22 Mars 2018]; Available from: <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre8/defdesrisk.html>.
98. Bateman, S.T., et al., *Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(1): p. 26-33.
99. Dale, J.C. and S.G. Ruby, *Specimen collection volumes for laboratory tests*. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. **127**(2): p. 162-8.
100. Klein, A.A., et al., *Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018*. *Anaesthesia*, 2018.
101. Carson, J.L., et al., *Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB**. *Ann Intern Med*, 2012. **157**(1): p. 49-58.
102. Klein, H.G., D.R. Spahn, and J.L. Carson, *Red blood cell transfusion in clinical practice*. *Lancet*, 2007. **370**(9585): p. 415-26.
103. Meremikwu, M. and H.J. Smith, *Blood transfusion for treating malarial anaemia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. Cd001475.
104. Wu, W.C., et al., *Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery*. *Ann Surg*, 2010. **252**(1): p. 11-7.
105. Spahn, D.R., et al., *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. *Crit Care*, 2013. **17**(2): p. R76.
106. Stanworth, S.J., et al., *Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and southeast England*. *Vox Sang*, 2002. **83**(4): p. 352-7.
107. Wells, A.W., et al., *Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England*. *BMJ*, 2002. **325**(7368): p. 803.
108. Shander, A. and L.T. Goodnough, *Why an alternative to blood transfusion?* *Crit Care Clin*, 2009. **25**(2): p. 261-77, Table of Contents.
109. Vamvakas, E.C. and M.A. Blajchman, *Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention*. *Blood*, 2009. **113**(15): p. 3406-17.
110. Alter, H.J. and H.G. Klein, *The hazards of blood transfusion in historical perspective*. *Blood*, 2008. **112**(7): p. 2617-26.
111. Murphy, G.J., et al., *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery*. *Circulation*, 2007. **116**(22): p. 2544-52.
112. Salim, A., et al., *Role of anemia in traumatic brain injury*. *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(3): p. 398-406.
113. Ranucci, M., et al., *Patient blood management during cardiac surgery: do we have enough evidence for clinical practice?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. **142**(2): p. 249.e1-32.
114. Ferraris, V.A., et al., *Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room*. *Arch Surg*, 2012. **147**(1): p. 49-55.
115. Isbister, J.P., et al., *Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation*. *Transfus Med Rev*, 2011. **25**(2): p. 89-101.
116. Carson, J.L., et al., *Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair*. *Transfusion*, 1999. **39**(7): p. 694-700.
117. Innerhofer, P., et al., *Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty*. *Transfusion*, 2005. **45**(1): p. 103-10.
118. Weber, E.W., et al., *Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(5): p. 1416-21, table of contents.
119. Glance, L.G., et al., *Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery*. *Anesthesiology*, 2011. **114**(2): p. 283-92.
120. Vamvakas, E.C. and M.A. Blajchman, *Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality*. *Transfus Med Rev*, 2010. **24**(2): p. 77-124.
121. Marik, P.E. and H.L. Corwin, *Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature*. *Crit Care Med*, 2008. **36**(9): p. 2667-74.
122. Corwin, H.L., et al., *The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(1): p. 39-52.
123. Taylor, R.W., et al., *Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(9): p. 2302-8; quiz 2309.
124. Malone, D.L., et al., *Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma*. *J Trauma*, 2003. **54**(5): p. 898-905; discussion 905-7.
125. Dunne, J.R., et al., *Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death*. *Surg Infect (Larchmt)*, 2004. **5**(4): p. 395-404.

126. Marik, P.E. and H.L. Corwin, *Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition*. Crit Care Med, 2008. **36**(11): p. 3080-4.
127. Koch, C.G., et al., *Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1608-16.
128. LaPar, D.J., et al., *Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(3): p. 796-803; discussion 803-4.
129. Goel, R., et al., *Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry*. JAMA Surg, 2018.
130. Surgenor, S.D., et al., *The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery*. Anesth Analg, 2009. **108**(6): p. 1741-6.
131. Newman, J.H., M. Bowers, and J. Murphy, *The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1997. **79**(4): p. 630-2.
132. Shander, A., D.M. Moskowitz, and M. Javidroozi, *Blood conservation in practice: an overview*. Br J Hosp Med (Lond), 2009. **70**(1): p. 16-21.
133. Koch, C.G., et al., *Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery*. N Engl J Med, 2008. **358**(12): p. 1229-39.
134. Weinberg, J.A., et al., *Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes?* J Trauma, 2008. **65**(4): p. 794-8.
135. Sparrow, R.L., *Red blood cell storage and transfusion-related immunomodulation*. Blood Transfus, 2010. **8 Suppl 3**: p. s26-30.
136. Vamvakas, E.C., *Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise?* Transfusion, 2010. **50**(3): p. 600-10.
137. Lacroix, J., et al., *Age of transfused blood in critically ill adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(15): p. 1410-8.
138. Cooper, D.J., et al., *Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults*. N Engl J Med, 2017. **377**(19): p. 1858-1867.
139. Blajchman, M.A. and E.C. Vamvakas, *The continuing risk of transfusion-transmitted infections*. N Engl J Med, 2006. **355**(13): p. 1303-5.
140. Stramer, S.L., et al., *Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety*. Transfusion, 2009. **49 Suppl 2**: p. 1s-29s.
141. Centers for Disease Control and Prevention, *West Nile virus activity--United States, November 14-20, 2002, and Missouri, January 1-November 9, 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002. **51**(46): p. 1049-51.
142. Concha-Marambio, L., et al., *Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Sci Transl Med, 2016. **8**(370): p. 370ra183.
143. Vamvakas, E.C. and J.H. Carven, *Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection*. Arch Pathol Lab Med, 1998. **122**(2): p. 145-51.
144. Hofmann, A., S. Farmer, and A. Shander, *Cost-effectiveness in haemotherapies and transfusion medicine*. SBT Sci Ser, 2009. **4**: p. 423-435.
145. Ali, A., M.K. Auvinen, and J. Rautonen, *The aging population poses a global challenge for blood services*. Transfusion, 2010. **50**(3): p. 584-8.
146. Kamper-Jorgensen, M., et al., *Expensive blood safety initiatives may offer less benefit than we think*. Transfusion, 2010. **50**(1): p. 240-2.
147. Shander, A., et al., *Estimating the cost of blood: past, present, and future directions*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007. **21**(2): p. 271-89.
148. Weinberg, P.D., et al., *Legal, financial, and public health consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s*. Ann Intern Med, 2002. **136**(4): p. 312-9.
149. Shander, A., et al., *Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals*. Transfusion, 2010. **50**(4): p. 753-65.
150. Leahy, M.F. and S.A. Mukhtar, *From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice*. Intern Med J, 2012. **42**(3): p. 332-8.
151. Palo, R., et al., *Development of permanent national register of blood component use utilizing electronic hospital information systems*. Vox Sang, 2006. **91**(2): p. 140-7.
152. Daly, D.J., et al., *Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice*. Anaesth Intensive Care, 2007. **35**(5): p. 760-8.
153. Rao, S.V., et al., *International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. Am J Cardiol, 2008. **101**(1): p. 25-29.
154. Bennett-Guerrero, E., et al., *Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery*. Jama, 2010. **304**(14): p. 1568-75.
155. Yazer, M.H. and J.H. Waters, *How do I implement a hospital-based blood management program?* Transfusion, 2012. **52**(8): p. 1640-5.
156. Acheson, A.G., M.J. Brookes, and D.R. Spahn, *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2012. **256**(2): p. 235-44.

157. Yang, X., et al., *The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(8): p. 1490-5.
158. Hutton, B., et al., *Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres*. Can J Anaesth, 2005. **52**(6): p. 581-90.
159. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. *The collection, testing and use of blood and blood component in Europe*. 2012 22 mars 2018]; Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/the_collection_testing_and_use_of_blood_and_blood_components_in_europe_2012_report.pdf.
160. Shander, A., et al., *Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes*. Transfus Med Rev, 2011. **25**(3): p. 232-246 e53.
161. Waters, J.H. and M.H. Yazer, *Patient blood management: where's the bottom?* Transfusion, 2015. **55**(4): p. 700-2.
162. Lienhart, A., et al., *Survey of anesthesia-related mortality in France*. Anesthesiology, 2006. **105**(6): p. 1087-97.
163. Lie, S.A., et al., *Early postoperative mortality after 67,548 total hip replacements: causes of death and thromboprophylaxis in 68 hospitals in Norway from 1987 to 1999*. Acta Orthop Scand, 2002. **73**(4): p. 392-9.
164. Mantilla, C.B., et al., *Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty*. Anesthesiology, 2002. **96**(5): p. 1140-6.
165. Devereaux, P.J., et al., *Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **154**(8): p. 523-8.
166. Carson, J.L., et al., *Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion*. Transfusion, 2002. **42**(7): p. 812-8.
167. Shander, A., et al., *An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME)*. Transfusion, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2688-95; quiz 2687.
168. Roubinian, N.H., et al., *Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients*. Transfusion, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2678-86.
169. Holst, L.B., et al., *Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis*. Bmj, 2015. **350**: p. h1354.
170. Carson, J.L., et al., *Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage*. JAMA, 2016. **316**(19): p. 2025-2035.
171. Carson, J.L., et al., *Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2453-62.
172. Docherty, A.B., et al., *Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **352**: p. i1351.
173. Mazer, C.D., et al., *Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery*. N Engl J Med, 2018.
174. Hebert, P.C. and J.L. Carson, *Transfusion threshold of 7 g per deciliter--the new normal*. N Engl J Med, 2014. **371**(15): p. 1459-61.
175. Song, H.K., et al., *Safe application of a restrictive transfusion protocol in moderate-risk patients undergoing cardiac operations*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(5): p. 1630-5.
176. Haute Autorité de Sante. *Recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives*. 2014 22 mars 2018]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives.
177. MAPAR, *Stratégie transfusionnelle et anémie péri-opératoire*, in *Protocoles 2016*, MAPAR, Editor 2016. p. 157-159.
178. Vamvakas, E.C., *Establishing causation in transfusion medicine and related tribulations*. Transfus Med Rev, 2011. **25**(2): p. 81-8.
179. Schrijvers, D., *Management of anemia in cancer patients: transfusions*. Oncologist, 2011. **16 Suppl 3**: p. 12-8.
180. Van Remoortel, H., et al., *Methodologic quality assessment of red blood cell transfusion guidelines and the evidence base of more restrictive transfusion thresholds*. Transfusion, 2016. **56**(2): p. 472-80.
181. Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Patient Blood Management. *An evidence-based approach to patient care*. 2014 22 mars 2018]; Available from: <https://www.transfusinguidelines.org/uk-transfusion-committees/national-blood-transfusion-committee/patient-blood-management>.
182. European Board of Anaesthesiology and UEMS Anaesthesiology Section. *European Board of Anaesthesiology (EBA) recommendations for Preoperative anaemia and Patient Blood Management*. 22 mars 2018]; Available from: <http://www.eba-uems.eu/resources/PDFS/safety-guidelines/EBA-Preop-anaemia-recommend.pdf>.
183. Pasricha, S.R., et al., *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update*. Med J Aust, 2010. **193**(9): p. 525-32.
184. Haute Autorité de Santé. *Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer* 2011 24 mars 2018]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf.
185. Munoz, M., et al., *An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures*. Anaesthesia, 2018.

186. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Intraoperative blood cell salvage in obstetrics*. 2005 5 avril 2018]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipp144>.
187. ASPAN. *ASPAN's Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Promotion of Perioperative Normothermia*. Available from: <http://www.aspan.org/Clinical-Practice/Clinical-Guidelines/Normothermia>.
188. Ferraris, V.A., et al., *2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **91**(3): p. 944-82.
189. Minck, S., et al., *Patient blood management -- the GP's guide*. *Aust Fam Physician*, 2013. **42**(5): p. 291-7.
190. Directorate-General for Health and Food Safety and m.p.a.i. Directorate B-Health systems. *Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Practical Implementation Guide for Hospitals*. 2017 22 mars 2018]; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf.
191. Kotter, J. and L. Schlesinger, *Choosing strategies for change*. *Harv Bus Rev* 1979. **57**(2): p. 106-14.
192. Hofmann, A., S. Farmer, and A. Shander, *Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management*. *Oncologist*, 2011. **16 Suppl 3**: p. 3-11.
193. Goodnough, L.T., et al., *Improved blood utilization using real-time clinical decision support*. *Transfusion*, 2014. **54**(5): p. 1358-65.
194. Butler, C.E., et al., *Implementation of a clinical decision support system improves compliance with restrictive transfusion policies in hematology patients*. *Transfusion*, 2015. **55**(8): p. 1964-71.
195. Mbanya, D., *Barriers and enablers to introducing comprehensive patient blood management in the hospital*. *Biologicals*, 2012. **40**(3): p. 205-8.
196. Mehra, T., et al., *Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs*. *Transfusion*, 2015. **55**(12): p. 2807-15.
197. Munoz, M., et al., *'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients*. *Br J Anaesth*, 2015. **115**(1): p. 15-24.
198. Fischer, D.P., et al., *Patient blood management implementation strategies and their effect on physicians' risk perception, clinical knowledge and perioperative practice - the frankfurt experience*. *Transfus Med Hemother*, 2015. **42**(2): p. 91-7.
199. Vamvakas, E.C., *Reasons for moving toward a patient-centric paradigm of clinical transfusion medicine practice*. *Transfusion*, 2013. **53**(4): p. 888-901.
200. Resar, R., et al., *Using care bundles to improve health care quality.*, in *IHI innovation series white paper*. 2012, Institute for Healthcare Improvement: Cambridge, Massachusetts.
201. Williamson, L.M. and D.V. Devine, *Challenges in the management of the blood supply*. *Lancet*, 2013. **381**(9880): p. 1866-75.
202. Manzini, P.M., et al., *Patient blood management knowledge and practice among clinicians from seven European university hospitals: a multicentre survey*. *Vox Sang*, 2018. **113**(1): p. 60-71.
203. Theusinger, O.M., et al., *Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland*. *Blood Transfus*, 2014. **12**(2): p. 195-203.
204. Oliver, J.C., et al., *The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices*. *Transfusion*, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2617-24.
205. Gross, I., et al., *Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome*. *Transfusion*, 2015. **55**(5): p. 1075-81.
206. Brevig, J., et al., *Blood transfusion reduction in cardiac surgery: multidisciplinary approach at a community hospital*. *Ann Thorac Surg*, 2009. **87**(2): p. 532-9.
207. Alghamdi, A.A., et al., *Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs*. *Transfusion*, 2006. **46**(7): p. 1120-9.
208. Zelinka, E.S., et al., *The perfusionist's role in a collaborative multidisciplinary approach to blood transfusion reduction in cardiac surgery*. *J Extra Corpor Technol*, 2010. **42**(1): p. 45-51.
209. Stein, P., et al., *Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients*. *Anaesthesia*, 2017. **72**(11): p. 1317-1326.
210. Heschl, M., et al., *The efficacy of pre-operative preparation with intravenous iron and/or erythropoietin in anaemic patients undergoing orthopaedic surgery: An observational study*. *Eur J Anaesthesiol*, 2018. **35**(4): p. 289-297.
211. Ad, N., et al., *The impact of a multidisciplinary blood conservation protocol on patient outcomes and cost after cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017. **153**(3): p. 597-605.e1.
212. Karkouti, K., et al., *Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis*. *Anesthesiology*, 2015. **122**(3): p. 560-70.
213. Karkouti, K., et al., *Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial*. *Circulation*, 2016. **134**(16): p. 1152-1162.
214. Meybohm, P., 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**(2): p. 203-11.
215. Mortimer, P.P., *Making blood safer*. *Bmj*, 2002. **325**(7361): p. 400-1.

216. Leahy, M.F., 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**(6): p. 1347-1358.
217. Horstmann, W.G., H.B. Ettema, and C.C. Verheyen, *Dutch orthopedic blood management surveys 2002 and 2007: an increasing use of blood-saving measures*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010. **130**(1): p. 55-9.
218. de Vries, R., F. Haas, and on behalf of the working group for revision of the Dutch Blood Transfusion Guideline 2011. *English translation of the Dutch Blood Transfusion guideline 2011*. 2012 22 mars 2018]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1423-0410.2012.01629.x>.
219. Molliex, S., et al., *[Routine preinterventional tests]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012. **31**(9): p. 752-63.
220. Gouezec, H., et al., *[Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products]*. *Transfus Clin Biol*, 2005. **12**(2): p. 169-76.
221. Martinez, V., et al., *Transfusion strategy for primary knee and hip arthroplasty: impact of an algorithm to lower transfusion rates and hospital costs*. *Br J Anaesth*, 2007. **99**(6): p. 794-800.
222. Rineau, E., et al., *Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study*. *Transfusion*, 2016. **56**(3): p. 673-81.
223. Trentino, K.M., et al., *Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion*. *Transfusion*, 2015. **55**(5): p. 1082-9.
224. Goodnough, L.T., et al., *Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes*. *Transfusion*, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2753-9.
225. Freedman, J., et al., *Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC])*. *Transfusion*, 2008. **48**(2): p. 237-50.
226. Loftus, T.J., et al., *A Patient Blood Management Program in Prosthetic Joint Arthroplasty Decreases Blood Use and Improves Outcomes*. *J Arthroplasty*, 2016. **31**(1): p. 11-4.
227. Anthes, E., *Evidence-based medicine: Save blood, save lives*. *Nature*, 2015. **520**(7545): p. 24-6.
228. Casans Frances, R., J. Ripolles Melchor, and J.M. Calvo Vecino, *Is it time to integrate patient blood management in ERAS guidelines?* *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2015. **62**(2): p. 61-3.
229. Durand-Zaleski, I., *[Economic environment and blood transfusion]*. *Transfus Clin Biol*, 2015. **22**(3): p. 97-100.