

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

**Erythropoietin for anemia
treatment in critical care
patients is associated with
improved survival, a cohort
study.**

HOUGARD Margaux

Née le 03 janvier 1995 à St Sébastien sur Loire (44)

Sous la direction de M. le Professeur S. LASOCKI

Membres du jury

M. le Professeur E. RINEAU | Président

M. le Professeur S. LASOCKI | Directeur

Mme le Docteur C. CAYLA | Membre

M. le Docteur T. PERRAULT | Membre

Soutenue publiquement le :
05 septembre 2025

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Margaux HOUARD
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 20/07/2025

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au **Professeur RINEAU**, qui me fait l'honneur de présider ce jury, et de juger ce travail. Merci pour ta bienveillance, et ta bonne humeur sans failles qui a égayé les quelques gardes que nous avons faites ensemble ! J'espère avoir plus d'occasions de travailler avec toi dans le futur.

Au **Professeur LASOCKI**, un immense merci de m'avoir accompagnée dans ce projet de thèse depuis le premier jour, de m'avoir aidée à chaque étape. Au-delà de ça, merci pour votre enseignement et votre encadrement tout au long de l'internat. Je vous dois l'opportunité d'avoir participé à mon premier congrès international avec la NATA, c'était une expérience enrichissante que je n'oublierai pas, merci à vous.

Au **Docteur CAYLA**, merci pour ce semestre passé en ta compagnie, ta bonne humeur, ta pédagogie, ta puissance vocale toujours dans la justesse, et évidemment... pour ton bon goût ! J'ai adoré travailler avec toi, et je te laisse avec plaisir la première place du classement des plus beaux sabots pour le moment (jusqu'à mon retour).

Au **Docteur PERRAULT**, qui aime autant que moi la langue française, le second degré et les potins ! Plus sérieusement, merci de ton implication auprès des internes en tant que chef de clinique, ta patience dans tes explications toujours claires et détaillées, même si nous ne sommes pas toujours les meilleurs élèves.
(Et si jamais tu décides de commercialiser tes talents de MC/animateur de soirée, préviens-moi)

Aux **équipes médicales et paramédicales de la réanimation médicale** et de la **réanimation chirurgicale B** du CHU d'Angers, merci pour ces deux semestres qui ont fait grandir mon amour de la réanimation, pour votre enseignement et votre accompagnement.
A **toute l'équipe de la réanimation chirurgicale A**, aides-soignants, infirmiers et médecins, **Thomas, Soizic, Pierre, Pauline, Maëva, Camille** : merci pour cet hiver passé dans le service, vous avez su me mettre en confiance et permise de m'épanouir dans mon travail et au sein de l'équipe. J'ai énormément appris, et je suis ravie de revenir l'été prochain pour finir en beauté mon internat.
Plus largement à **tous les membres du DAR** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, merci.

À **l'équipe d'anesthésie de l'hôpital du Mans**, Darius, Wajma, Charlotte, Laurent pour ne citer que vous, vous m'avez fait redécouvrir l'anesthésie et l'aimer à sa juste valeur ! Merci pour votre pédagogie toujours bienveillante, c'est un vrai plaisir de travailler à vos côtés.

Danette, ma magnifique rencontre de P2, le temps file mais les souvenirs des sessions BU, des tonus ou encore de nos vacances italiennes restent. Le meilleur est à venir !

À la meilleure promo du DAR (évidemment), **MC, Claire, Laura, Clémence, Clara, Marine, Xavier, Maëva, Romain, Fanch, Josépha, Arthur, Thomas, Emma** : que des belles rencontres, merci pour tous ces moments partagés en cours (un peu), autour d'un spritz ou au resto (beaucoup).

Aux co-internes qui sont devenus des amis :

Éric, le « vieux » qui dès le début nous a fait sentir à la maison dans le DAR

Laura, reine de la promo, la personne la plus solaire que je connaisse, hâte de venir bronzer avec toi à Nouméa.

Kamil, Nassim, qui m'a appris à brancher l'échographe et même à voir le cœur, **Marion, Claire, Priscille** et **Jean**, témoins de mes premiers pas en réanimation mancelle.

Guerzi, les cours de latin à JV sont loin ! **Émeline**, belle rencontre du 1^{er} semestre.

Franck le kiffeur, toujours là pour un concert/match/finale de la star ac (ou les 3), vivement la suite !

Ma super team de réa med ! L'U3 toujours dans mon cœur : **Tom** notre padawan qui a vite grandi, **Quentin** le soleil de la réa, **Manu** et sa douceur, **Émilie** la reine de l'unité. **MC, Gaël**, une si belle amitié entamée au Mans, **Pierre** le prince de la cardio, **Maxime, Maëlle, Théo, Baptiste, Josépha**, ma **Lulu, Fage** et **Madjid**.

REMERCIEMENTS

Merci pour ce semestre incroyable parce que passé avec vous, et pour tous les souvenirs créés depuis.

Noémie, ma jolie rencontre de l'été en réa B, j'espère que nos chemins se recroiseront.

À ceux qui m'ont accompagnée durant cette dernière année : **Lucas** pour les blagues de papa et les exploits vocaux, **Aymeric**, ma belle rencontre du semestre, je suis ravie de partager un hiver à Cholet avec toi. **Alexia, Marie, Philippe, Julien**, de belles (re)découvertes !

Les gens fun de la Ruche, **Charlotte, Suzon, Audrey, Rémi(r), Manu, Éric** notre membre honorifique, merci pour les soirées tisane (on n'a plus 20 ans) et les soirées autre que tisane (on est encore jeunes quand même).

Arthur, un trimestre c'était trop court, hâte d'accueillir tes patients au déchoc.

Jérémy et **Xavier**, mon trinôme de l'amour depuis presque un an, catsitters diplômés d'état. Les plus belles amitiés commencent par une passion commune de cafés (ou verres d'eau) et de potins.

À **Pixie** et **Plume**, soutiens de poids, et à **Taylor Swift**, bande son de mes études (et de ma vie).

Et maintenant...au groupe de meufs incroyables qui m'entourent et que j'ai tellement de chance d'avoir à mes côtés :

Ana, Clémence, Zoé d'abord, mon noyau depuis presque 20 ans. Les mots sont parfois difficiles à trouver après tant d'années, parce que vous savez déjà tout, enfin j'espère !

Merci d'être les amies vers qui je sais que je peux me tourner peu importe ce dont j'ai besoin, et peu importe la distance. Hâte des 20 prochaines années avec vous.

Émilie et **Lucie**, le semestre de réa med valait le coup juste pour vous (re)rencontrer.

Émilie, merci pour ta douceur et ta bienveillance, tes petits messages spontanés qui remontent le moral, tes attentions constantes. Les astres étaient alignés en U3 !

Lucie, toujours là pour les petits moments comme les grandes discussions, mon soutien du quotidien dans la dernière ligne droite.

MC bien-sûr, 3^{ème} occurrence dans ces remerciements et ce n'est pas un hasard, comment penser à l'internat sans t'y associer ? La preuve, si on doutait, que le coup de foudre amical existe. Merci d'être toi, de ta force, de ton soutien sans failles. Ce n'est que le début.

Malou enfin, tellement de choses vécues depuis le WEI mais toujours ensemble. Mon pilier à Nantes comme à Angers (meilleure décision de t'y avoir suivie !), le genre d'amitié qui dure toute une vie.

À ma famille maintenant, mes oncles, tantes et cousins des deux côtés ! **Maleine, Papi, Mamie**, j'espère vous rendre fiers, et continuer à créer de nombreux souvenirs ensemble.

A **Papipol** et **Luna**, absents mais toujours là.

Zacharie, qui restera toujours mon tout petit frère, **Delphine**, pour ta douceur et ton amour pour notre famille.

Emma, ma sœur en tout sauf de sang (mais d'encre, et c'est bien plus fort), hâte de te retrouver.

Évidemment à vous deux, **Papa, Maman**. C'est enfin fini ! et c'est un peu grâce à vous.

On ne choisit pas sa famille, mais merci le destin (ou la biologie) de m'avoir fait naître dans la vôtre.

Merci d'avoir toujours fait de moi votre priorité, de me l'avoir dit, montré chaque jour de ces 30 dernières années. Si j'en suis là aujourd'hui c'est parce que peu importe les aléas de la vie, vous m'avez toujours soutenue dans mes objectifs, mise dans les meilleures conditions et permise de m'épanouir.

Je sais que je vous le dis tout le temps, mais vous êtes les meilleurs parents du monde, et je vous aime.

Liste des abréviations

SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
EPO	Erythropoïétine
IGS II	Index de gravité simplifié II
SAPS II	Simplified acute physiology score II
OMS	Organisation mondiale de la santé
TACO	Transfusion-associated circulatory overload
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
RFE	Recommandations formalisées d'experts
PBM	Patient blood management
CI	Confidence interval
HR	Hazard ratio
OR	Odds-ratio
Hb	Hemoglobin
LOS	Length of stay
SOFA	Sequential organ failure assessment
ICU	Intensive care unit
RetHe	Reticulocyte hemoglobin content
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume

Plan

RESUME

INTRODUCTION

ARTICLE ORIGINAL

Abstract

Background

Patients and methods

Results

Discussion

Conclusion

Tables and figures

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RÉSUMÉ

Introduction

L'anémie est fréquente chez les patients de réanimation, et est associée à une morbi-mortalité accrue. Chez ces patients, la SFAR recommande depuis 2019 l'administration d'EPO en cas d'hémoglobine inférieure à 12g/dL. L'objectif de cette étude est d'évaluer le taux d'application de ces recommandations dans notre service, ainsi que le bénéfice clinique pour les patients.

Matériels et méthodes

Dans cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, approuvée par le comité d'éthique local, nous avons inclus les patients adultes hospitalisés en réanimation entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 décembre 2023, pour une durée d'au moins 3 jours, et ayant au minimum un dosage d'hémoglobine inférieur à 12g/dL. Nous avons comparé les patients traités par EPO (EPO+) et ceux non traités (EPO-) sur les critères suivants : taux de transfusion, hémoglobine minimum (Hbmin) et maximum (Hbmax), hémoglobine de sortie, et mortalité.

Nous avons également inclus une analyse multivariée afin de prédire la mortalité ajustée selon l'âge, le sexe, l'IGSII, le motif d'admission, la durée de séjour en réanimation, l'EPO, la transfusion et le sepsis.

Résultats

Parmi 871 patients admis dans le service sur la période donnée, 492 remplissaient les critères d'inclusion (304 hommes, 59±17 ans, IGSII 43±17, 70% avec vasopresseurs, 77% ventilés mécaniquement) et 165(33%) ont reçus de l'EPO (en moyenne 1,06 injection). Les caractéristiques dans les deux groupes sont similaires, mais les patients ayant reçu de l'EPO avaient une durée de séjour plus longue et plus de sepsis.

La mortalité était plus faible chez les patients EPO+ (34 (21 %) contre 124 (38 %), $p = 0,00016$). Dans l'analyse multivariée, l'âge, l'IGSII et la transfusion étaient significativement associés à la mortalité, et le sexe féminin et l'EPO (OR 0,42, IC à 95 % [0,26 ; 0,70], $p = 0,0008$) étaient protecteurs. Le taux de survie était également significativement plus élevé dans le groupe EPO+ ($p < 0,001$).

Conclusion

Les recommandations sur l'EPO ne sont pas parfaitement appliquées dans notre service de réanimation. L'EPO semble améliorer la survie. Toutefois ces résultats doivent être interprétés dans la limite d'une étude rétrospective, avec un potentiel biais de survie. Pour autant, des efforts doivent être faits pour promouvoir l'utilisation de l'EPO dans les services de soins intensifs.

INTRODUCTION

1) L'anémie

L'anémie est définie par l'OMS comme un taux d'hémoglobine inférieur au seuil spécifique établi selon l'âge, le sexe et l'état physiologique. L'anémie est un problème majeur de santé publique, parmi les premières causes de perte d'années de vie en bonne santé. L'épidémiologie varie de façon importante notamment selon la région géographique, mais on estime à 24,3% la prévalence de l'anémie toutes populations confondues (1).

La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde (2).

2) L'anémie en réanimation

L'anémie est encore plus fréquente chez les patients hospitalisés, et notamment en soins intensifs. En 2002 déjà, l'étude ABC mettait en évidence sur 3534 patients une valeur moyenne de l'hémoglobine à l'admission de 11,3 g/dL, avec 63% des patients ayant une hémoglobinémie inférieure à 12g/dL et 29% inférieure à 10 g/dL (3).

L'étude CRIT de 2004, menée chez 4892 patients hospitalisés en soins critiques en Amérique du Nord, retrouve des données similaires avec une hémoglobinémie d'admission moyenne à 11g/dL (4). Plus récemment, en 2022, Juarez-Vela et al. mettent également en évidence une proportion de patients avec une hémoglobinémie < 12g/dL à l'admission de 66,3%. Et parmi ceux non anémiés à l'arrivée, près de deux tiers le deviennent au cours de leur séjour en soins critiques (7).

En effet le taux d'hémoglobine, même lorsque considéré normal à l'admission, tend à décroître au cours du séjour indépendamment des événements hémorragiques aigus, avec une diminution de 0,5g/dL/jour en moyenne, plus importante dans les trois premiers jours et par

la suite chez les patients septiques (5). Au global, comme il l'est constaté dans l'étude de Thomas et al. en 2010, 97% des patients de soins intensifs sont anémiés à J7 et 100% à J13 (6). L'anémie, qu'elle soit présente à l'admission ou acquise, perdure dans le temps : pour 87% des patients elle est présente à la sortie de soins intensifs, avec 24% des hommes et 28% des femmes ayant des Hb de sortie < 9 g/dL (8). Dans une étude de faible ampleur sur 19 patients (9), 53% étaient encore anémiés 6 mois après leur sortie du service de soins critiques.

Les conséquences de l'anémie sont maintenant bien connues, et nombreuses : elle est associée à une augmentation de la mortalité, des durées de séjour tant en soins intensifs qu'après la sortie, à plus d'infections sévères... (1-3)

3) Physiopathologie de l'anémie de réanimation

Les causes de l'anémie en soins intensifs sont elles aussi multiples, et cumulatives (10).

L'inflammation provoque une libération de cytokines (IL-6, TNF-alpha) qui va contribuer à inhiber l'érythropoïèse au niveau médullaire par induction de l'apoptose des progéniteurs médullaires. Elle va également entraîner une baisse de la production d'érythropoïétine rénale comme pour les anémies inflammatoires (11). L'augmentation de l'hepcidine va elle perturber l'utilisation du fer dans la synthèse des globules rouges (12).

Parallèlement, les pertes sanguines, qu'elles soient abondantes et visibles (hémorragies digestives, pertes sanguines chirurgicales...), plus insidieuses (saignements sur cathéters, ulcères de stress), ou iatrogènes : les prélèvements sanguins répétés, pouvant aller jusqu'à

40 à 70mL par jour, contribuent directement à la baisse de l'hémoglobine et induisent une carence martiale (6).

La majorité des patients en soins critiques souffre donc d'une anémie inflammatoire, similaire à celle des patients atteints de maladies chroniques. Celle-ci est caractérisée par une stimulation anormale de la production d'hepcidine, une protéine jouant un rôle majeur dans le métabolisme du fer et sa régulation. Sa synthèse est stimulée notamment par des cytokines et bien sûr le fer, et au contraire inhibée par l'hypoxie ou encore les situations de déficit érythropoïétique. L'hepcidine se lie à la ferroportine, le canal transporteur du fer : en conséquence l'absorption digestive du fer en provenance de l'alimentation ainsi que la libération des stocks ferriques sont inhibées, permettant le développement d'une anémie inflammatoire (13). Au cours du séjour l'inflammation diminue après la phase aiguë. Les taux d'hepcidine décroissent également, et les patients développent alors une anémie sur le versant ferriprive.

L'intérêt de la substitution en fer chez les patients de soins intensifs a été démontré dans de nombreuses études, même à distance de l'hospitalisation : en 2022 Shah et al (14) montre dans une étude de faisabilité que les patients ayant reçu du fer intraveineux ont des taux d'hémoglobine plus élevés à J28 et J90 de la sortie de soins intensifs, et qu'il y a moins ré-admis. Une étude multicentrique randomisée a également retrouvé une baisse de la mortalité à 3 mois et un an chez les patients de réanimation traités par fer ± EPO en cas de carence martiale diagnostiquée par une hepcidine basse par rapport au traitement habituel (15).

Mais l'impact de l'inflammation est surtout majeur sur la synthèse et la réponse médullaire à l'EPO. L'EPO joue un rôle fondamental au niveau de la différenciation des érythroblastes en réticulocytes dans la moelle osseuse. De nombreux stimuli, incluant la diminution des

ressources en oxygène due à l'anémie, l'hypotension ou l'hypoxémie vont induire sa synthèse. L'EPO est principalement fabriqué dans le rein, et dans une plus petite proportion dans le foie. Des situations d'inflammation, par le biais de médiateurs tels que l'interleukine-1 ou le TNF-alpha exprimés par les patients de soins intensifs, vont à la fois inhiber la synthèse d'EPO endogène et inhiber la réponse médullaire à l'EPO produit. Dans ce contexte, on comprend l'intérêt potentiel de la supplémentation en EPO, qui va permettre d'augmenter les stocks et de compenser la diminution de la réponse cellulaire à l'EPO endogène. L'essai randomisé de Corwin et al (16) met en évidence dès 2002 une diminution des besoins transfusionnels chez les patients de soins intensifs ayant reçu de l'EPO, ainsi que, logiquement, une réduction du nombre total de culots transfusés. En 2017, une méta-analyse incluant au total 2600 patients traumatisés sévères (17) retrouve une réduction significative de la mortalité chez les patients ayant reçu de l'EPO (95% confidence interval (CI) 0.49–0.79, P = 0.0001), sans augmentation des évènements thrombotiques.

4) Transfusion sanguine en réanimation

La prise en charge de l'anémie aiguë chez les patients de réanimation a longtemps été basée sur la transfusion de concentrés érythropoïétiques, afin d'augmenter l'hémoglobine et donc améliorer le transport en oxygène. En 1995, Corwin et al (18) montre que 85% des patients avec un séjour en soins critiques d'une durée supérieure à 7 jours sont transfusés d'au moins un concentré globulaire. Dans une autre étude plus tardive, ils constatent que la plupart des transfusions en soins intensifs ne sont pas associées à des pertes sanguines aiguës, mais consistent plutôt en des transfusions répétées de 2 à 4 culots globulaires par semaine. Dans l'étude CRIT (4), 44% des patients anémiés sont transfusés d'au moins un culot globulaire

durant leur séjour en soins intensifs, avec une hémoglobémie moyenne pré-transfusionnelle de 8,6g/dL.

Cependant la transfusion n'est pas un choix thérapeutique anodin : elle est associée à diverses complications, dont une des plus graves est le TACO (œdème pulmonaire de surcharge) qui survient dans près de 0,1% des cas, ou encore le TRALI (œdème lésionnel) dans 0,08%. D'autres réactions mineures, fébriles ou allergiques, sont moins fréquentes.

Au début des années 2000, l'étude TRICC de Hebert et al (19) a pour la première fois démontré que la mortalité à 30 jours était comparable avec une stratégie restrictive (transfusion pour une Hb <7 g/dL) par rapport à la stratégie libérale (Hb <10 g/dL), jusque-là appliquée. Ils ont même observé un bénéfice en termes de mortalité dans les sous-groupes de patients les plus jeunes (<55 ans) et les plus sévères. Depuis de nombreuses études ont été conduites sur le même design, retrouvant les mêmes résultats, et le seuil transfusionnel communément recommandé est maintenant de 7g/dL pour la majorité des patients (20), y compris pour les patients de soins critiques (21,22).

Cependant, les pratiques actuelles sont assez éloignées de ces recommandations, comme le montre la récente étude inPut menée sur plus de 3600 patients de réanimation entre mars 2019 et octobre 2022, et qui retrouve que les seuils restrictifs ne sont utilisés globalement que pour 17.3% des transfusions chez les patients de réanimation (18% en Europe) (23).

5) RFE sur la gestion de l'anémie en réanimation

En 2019, à la lumière des avancées des dernières années sur le sujet, la SFAR émet de nouvelles recommandations sur la gestion et la prévention de l'anémie chez les patients de

soins critiques (21) en y incluant notamment les thérapeutiques non transfusionnelles. Parmi celles-ci figure en bonne place l'EPO, recommandé chez les patients atteignant un seuil d'hémoglobine entre 10 et 12g/dL.

Ces RFE rejoignent les principes du patient blood management, ou gestion personnalisée du capital sanguin du patient. Il s'agit d'une approche multimodale et multidisciplinaire ayant pour objectif de détecter et de traiter l'anémie, de réduire les pertes sanguines et de limiter la transfusion sanguine.

Plusieurs années après la parution de ces recommandations, nous avons conduit une étude observationnelle pour (1) évaluer le taux d'application de ces RFE dans notre service de réanimation et (2) évaluer si le respect de ces RFE, notamment de l'utilisation de l'EPO, impactait le devenir des patients.

Nous présentons ci-après le manuscrit de notre travail, sous forme d'un article en cours de soumission ; ce travail a par ailleurs été présenté à deux congrès (Cf annexes).

ARTICLE ORIGINAL

Erythropoietin for anemia treatment in critical care patients is associated with improved survival, a cohort study.

Margaux HOUGARD¹, Tristan PERRAULT¹, Maëva CAMPFORT¹, Emmanuel RINEAU², Sigismond LASOCKI¹

1. Angers University Medical Center, Surgical Intensive Care Unit, Angers, France
2. Angers University Medical Center, Cardiovascular and Thoracic Intensive Care Unit, Angers, France

Corresponding author:

Pr Sigismond LASOCKI, MD, PhD

Head of departement of Anesthesia and Intensive Care

Angers University Medical Center (4 rue Larrey, 49000 Angers), Angers, France

Phone: +33 2 41 35 59 40

E-mail: silasocki@chu-angers.fr

Abstract (249 words)

Purpose: Anemia is common in critically ill patients and is associated with poorer outcomes. Since 2019, French national guidelines recommend the use of erythropoietin (EPO) in case of anemia. The objective of this study is to evaluate the compliance with these recommendations and outcomes.

Methods: In this retrospective single-center cohort study, we included adult patients admitted to our surgical ICU between January 1, 2022, and December 31, 2023, who stayed for ≥ 3 days and had at least one hemoglobin (Hb) < 12 g/dL. We compared patients who received ≥ 1 EPO injection (EPO+) to those who didn't (EPO-). We fitted a multivariate model to predict mortality adjusted for age, sex, SAPSII score, reason for admission, ICU length of stay, EPO use, transfusion, and sepsis.

Results: Among 871 eligible patients, 492(56.4%) were included (304(62%) men, age 59 ± 17 years, SAPSII 43 ± 17 , 341(69%) received vasopressors, 381(77%) mechanically ventilated), 165(34%) received EPO (1.07 ± 0.31 injections of 40.000 UI). EPO+ patients had longer stays (median 13[7;25] vs 8[5;16] days, $p < 0.00001$) and more sepsis (127(77%) vs 185(57%), $p < 0.00001$). Hb on admission were not different (11.2 ± 2.2 g/dL in mean), but nadir Hb were lower in EPO+ (7.5 ± 1.5 vs 8.8 ± 1.8 g/dL, $p < 0.00001$), and they were more transfused (74(45%) vs 78(24%), $p < 0.0001$). Mortality was lower in EPO+ (34(21%) vs 124(38%), $p = 0.00016$). In multivariate analysis, age, SAPSII, transfusion, were significantly associated with mortality, and female sex and EPO (OR 0.42, 95%CI [0.26;0.70], $p = 0.0008$) were protective.

Conclusion: The recommendations regarding EPO are not perfectly implemented in our ICU. EPO appears to improve survival.

Keywords: Erythropoietin, Patient Blood Management, Transfusion, Anemia, Intensive care unit,

Background

Anemia is a major concern for public health and one of the leading causes of healthy life years lost, with a prevalence in all populations estimated at 24.3% [1]. Anemia is even more common in hospitalized patients, particularly those in intensive care (ICU) : the mean hemoglobin (Hb) level on admission is around 11g/dL, with more than 60% of patients having an Hb <12 g/dL [2-4]. Overall, 97% of intensive care patients are anemic on day 7 and 100% on day 13 [5]. This anemia persists on a long-term basis, with around 60% of the patients still anemic one year after discharge [6-8]. Anemia is associated with worse outcomes, including longer stays in both intensive care and after discharge, more severe infections, poorer quality of life and increased mortality [3, 9-11].

The pathophysiology of anemia in critically ill patients is complex and involve both inflammation and direct blood and iron losses [12-14]. Inflammation is a major component, as it contributes to inhibit erythropoiesis in the bone marrow as well as leads to a decrease in renal erythropoietin production [15]. This was the rational for the use of recombinant erythropoietin (EPO) in critically ill patients [16-19], as repression of erythropoietin synthesis has been shown to be prolonged in some patients [7, 8]. Inflammation also impacts the iron metabolism, through the induction of hepcidin, the master iron metabolism regulator, synthesis, which induces a functional iron deficiency [12, 20]. On the other hand, repeated blood samples and bleedings (linked to surgeries and invasive procedures) lead to direct iron losses and iron deficiency [19, 21, 22].

This anemia historically led to frequent blood transfusion [2-4, 23], which is also associated with worse outcomes [2], including in the long term [24]. In the early 2000's restrictive blood transfusion strategy has been shown to be at least as and potentially better than liberal transfusion strategy [25]. Since then, and after many other RCTs, restrictive transfusion is advocated in general and for critically ill patients [26, 27]. In 2019, the French societies for

critical care (SFAR and SRLF) promoted guidelines for the management of anemia in critically ill adult patients [28]. In these guidelines, EPO is recommended when the Hb is <12 g/dL. This is supported by an observed reduction in mortality in ICU patients in several meta-analysis [29-31].

Because these guidelines were published just before the COVID period and because EPO is not recommended by other scientific societies [26] despite all the evidences [32], we wanted to evaluate if this recommendation was applied in our ICU and if it was associated with improved mortality.

Patients and Methods

This was an observational, retrospective, monocentric study carried out in surgical ICU (24 beds) of the Angers university hospital. The study was approved by the Ethics Committee of the CHU d'Angers (number 2025 – 051) according to the French Law [33].

Patient selection

We included all adult patients hospitalized in the ICU for at least 3 days, between the 1st of January 2022 and the 31st December 2023, and who had at least one Hb <12 g/dL. Patients were not included if they were <18 years old, pregnant or breastfeeding, or if they were under legal protection. Patients who did refuse the use of their data were not included.

Data collection

Patient characteristics (age, sex, body mass index (BMI), Simplified Acute Severity Score index (SAPS II)[34] and Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) [35] at admission, reason for admission (medical, surgical or trauma), length of stay (LOS) in intensive care and

in hospital, whether or not sepsis had occurred, medical history (cardiovascular, hemopathies, chronic liver and kidney disease, diabetes, alcohol and tobacco chronic abuse), and MacCabe score (assessing patients' underlying life expectancy). Biological data were also collected on admission (D0) (Hb, mean corpuscular Hb concentration (MCHC), mean corpuscular volume (MCV), reticulocyte Hb content (RetHe) as well as nadir, maximum and discharge Hb.

Any treatments received by patients (curative anticoagulation, catecholamines, renal replacement therapy, mechanical ventilation) and their duration were also recorded.

Regarding anemia treatment, we collected details of prescriptions for intravenous iron supplementation and EPO (date, dosage, total number of injections during the stay) as well as RetHe at D0, D7 and D14 of EPO administration. When patients had been transfused, the date, number of units per episode, presence or absence of active hemorrhage, and Hb before and after transfusion were also collected.

Primary endpoint

The main objective of this study was to evaluate the rate of patient treated with EPO (as recommended) and the association with mortality in the ICU.

Statistical analysis

The selection chart for the study participants and a descriptive analysis of their characteristics were carried out. Data are represented by their mean \pm SD, median [interquartile range], number (%) or by the 95% confidence interval.

Patients are separated into two groups according to whether they were treated with EPO (EPO+) or not (EPO-). The need for transfusion, minimum, maximum and discharge hemoglobin (last known Hb), and hospital mortality were compared between these two groups. Mortality in intensive care, as well as in hospital, was evaluated by logistic regression models

in which the covariates introduced were the EPO + or - group, the existence of sepsis on admission, the SAPS II score on admission and variables significantly different between the two groups. Survival was assessed by Cox models in which the covariate introduced was the group (stratification factor). Statistics were done using R++ software (R++ v1.804, Toulouse, France).

Results

Study population

During the study period, between January 1st, 2022, and December 31st, 2023, 871 patients were admitted to the ICU, and 492(56%) fulfilled the inclusion/exclusion criteria and were included in the analysis and 165(34%) received at least one EPO injection. Figure 1 depicts the study Flow chart.

Patient characteristics are presented in Table 1. The majority of patients were men (62%), with a mean age of 59 ± 17 years. More than half of the patients (52%) were admitted to the intensive care unit for surgery. The severity on admission was similar between the 2 groups, around 70% were under mechanical ventilation and 77% received catecholamines infusion. Patients in the EPO+ group were more often hospitalized for trauma, had more sepsis and had longer ICU stays, but the severity on admission was not different (Table 1).

Hb and anemia management

The mean hemoglobin level on admission was 11.2 ± 2.2 g/dL, with no difference between groups. However, the nadir Hb during the ICU stay was lower in patients who received EPO (7.5 ± 1.5 g/dL vs 8.8 ± 1.8 g/dL) as well as discharge hemoglobin. This was associated with more transfusion in EPO+ patients. The mean Hb before transfusion were 6.7 ± 0.8 in the EPO+ group vs 6.8 ± 1.1 g/dL in the EPO- ($p=0.57$), and 15(20%) patients in EPO+ were transfused for an acute bleeding, vs 20(26%) in the EPO- group ($p=0.43$).

Regarding intravenous iron supplementation (ferric carboxymaltose 1g), this was much more frequent in EPO+ patients (133(81%) vs 87(27%), $p<0.00001$). On average, patients in EPO+ received 1.07 ± 0.31 injections (40.000 units per injection).

Primary and secondary outcomes

Patients in the EPO+ group had a lower ICU mortality (34(21%) vs 124(38%) deaths, $p=0.00015$). We fitted a logistic model (estimated using ML) to predict death with age, sex (vs women), SAPSII, reason for admission (vs surgical), sepsis, transfusion and EPO. Within this model age, SAPS II and transfusion were statistically associated with mortality and female sex and EPO were protective (Table 2). Survival rate was also improved in EPO+ patients (Hazard ratio [95%CI] 0.35[0.24;0.52], $p<0.00001$; Figure 2).

We also looked at the rate of hospital readmission within 6 months, which were not different between groups (7(6%) vs 10(6%) patients, $p=1$). The rate of thromboembolism events was similar as well in the two groups (3(1.8%) vs 9(2.8%), $p = 0.76$).

Discussion

In this cohort, only a third of these critically ill patients hospitalized in ICU for at least 3 days and having an Hb <12 g/dL received an EPO injection. Nonetheless, these patients had a lower ICU mortality.

Although the guidelines for anemia management in the critically ill have been published 1-3 years prior to the study period [28], it is not so surprising that the rate of adherence is not better. Indeed, the transition of guidelines into routine care takes usually times, as observed for the surviving sepsis campaign with compliance rate as low as 19% for some bundles [36]. It is estimated that an average of 17 years are needed for a study to change clinical practice [37]! Regarding anemia, despite many recommendations for restrictive transfusion strategies [26, 27], in a recent large international cohort only 17% of the transfusion episodes were restrictive (i.e. pre-transfusion Hb <7 g/dL), and 27% of the patients were transfused with a

liberal trigger [23]. This may indicate that recommendations in the field of anemia may be even more difficult to implement. In addition, the diffusion of these guidelines has been tempered by the COVID period. Another possible explanation is that guidelines published at the same time by the European society (ESICM) advocated against the use of EPO, mainly for a question of estimated costs [26]. In a recent large observational study, including 3643 patients across 233 ICUs, only 78(2.1%) received an EPO injection [23]. The rate is thus much higher in our study. In a recent French retrospective study, conducted in 2 ICUs at the same institution, 69(36%) of the 190 included patients received an EPO injection [38]. Although the criteria for inclusion were very different (LOS \geq 10 days and blood transfusion within 48 hours of admission), this is in the same range.

It is also possible that physicians consider EPO only in cases of profound or refractory anemia, and not for moderate anemia above 10 g/dL. Indeed, the nadir Hb was lower in EPO+ patients. There are also fears of side-effects notably the potential increased risk of thrombo-embolic events. However, no increased risk was identified in the different meta-analysis [29, 31]. Another usual reason for not prescribing EPO is the estimated cost. This should not be the case anymore, with a cost of less than 50€ for 40.000 units of epoietin alpha [32].

In our study we observed a lower mortality in patients treated with EPO than in control, even after adjustment on main risk factors. This reduction in mortality is totally in line with the literature [29-31] and the observed reduced mortality rate in a recent observational study [38]. In our study, contrary to Carpentier et al. [38], patients treated with EPO were more transfused, this is probably related to the selection of patients, who had a longer ICU stay than control patients. It could indicate that the potential benefit of EPO on mortality is not linked to a reduction in transfusion need. It could be linked with the anti-inflammatory, anti-apoptotic effects of EPO and/or to higher Hb concentrations [31]. However, because of the observational

nature of our study, we cannot affirm causality, nor exclude a potential survival bias. RCTs are needed to confirm the interest of EPO in critically ill anemic patients. Recent feasibility studies, EPO-ICU-FS [39] and ITHRIVE [40], have been published, paving the way for larger RCTs.

Our study has several limitations. The retrospective nature of this study exposes to selection and data collection biases (missing information, heterogeneous data, etc.). We are notably unable to know if EPO was counter-indicated in some patients. Despite the use of logistic regression model, it is possible that residual confounding factors were not taken into account in the model, which could influence the results observed. Although we were able to use a relatively large sample, this may not be sufficient to detect weaker effects, or to explore specific subgroups of patients. Finally, because this is a single-center study, external validation of the results remains uncertain.

Conclusion

In this retrospective cohort we observed that a third of the patients staying 3 days or more in the ICU and having at least an Hb <12 g/dL received an EPO injection, as recommended by the French guidelines and this was associated with a lower ICU mortality.

Glossary

CI: Confidence interval

EPO: Erythropoietin

Hb: Hemoglobin

HR: Hazard ratio

ICU: Intensive care unit

LOS: Length of stay

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV: Mean corpuscular volume

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

OR: Odds ratio

RetHe: Reticulocyte hemoglobin content

Author contributions : credit

SL : conceptualization, methodology design.

MH : Data collection. MH, SL : Data curation. SL : statistical analysis, formal analysis, supervision

MH, SL : Writing – original draft.

All authors : Visualization, Validation, Writing – review and editing

Declaration of interests

The co-authors declare no conflicts of interest in relation to this study.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

We extend our heartfelt gratitude to all the medical, pharmaceutical, nurse and laboratory staff who played an essential role in patient care.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process.

During the preparation of this work the authors used DeepL and enhanced the translation of the first draft. The authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the published article.

References

- [1] Pasricha SR, Rogers L, Branca F, Garcia-Casal MN. Measuring haemoglobin concentration to define anaemia: WHO guidelines. *Lancet* 2024;403(10440):1963-6.
- [2] Vincent JL, Jaschinski U, Wittebole X, Lefrant JY, Jakob SM, Almekhlafi GA, et al. Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Critical Care* 2018;22(1):102.
- [3] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association* 2002;288(12):1499-507.
- [4] Hebert PC, Tinmouth A, Corwin H. Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S672-7.
- [5] Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, Gibney RT. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung* 2010;39(3):217-25.
- [6] Warner MA, Hanson AC, Frank RD, Schulte PJ, Go RS, Storlie CB, et al. Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2017843.
- [7] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32(1):100-9.
- [8] Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009;37(6):1906-12.
- [9] Warner MA, Kor DJ, Frank RD, Dinglas VD, Mendez-Tellez P, Himmelfarb CRD, et al. Anemia in Critically Ill Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Posthospitalization Physical Outcomes. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021;36(5):557-65.
- [10] Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S96-101.
- [11] Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A. Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S668-71.
- [12] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Heparin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011;114(3):688-94.
- [13] Corwin HL, Krantz SB. Anemia of the critically ill: "acute" anemia of chronic disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):3098-9.
- [14] Rawal G, Kumar R, Yadav S, Singh A. Anemia in Intensive Care: A Review of Current Concepts. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2016;2(3):109-14.

- [15] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
- [16] Corwin HL. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S42-4.
- [17] von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27(12):2630-9.
- [18] Lyon AW, Chin AC, Slotsve GA, Lyon ME. Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Comput Biol Med* 2013;43(2):84-90.
- [19] van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(8):2773-8.
- [20] Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011;15(2):210.
- [21] Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406-10.
- [22] Siegal DM, Manning N, Jackson Chornenki NL, Hillis CM, Heddle NM. Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review. *J Intensive Care Med* 2020;35(10):1074-9.
- [23] Raasveld SJ, de Bruin S, Reuland MC, van den Oord C, Schenk J, Aubron C, et al. Red Blood Cell Transfusion in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2023;330(19):1852-61.
- [24] Blet A, McNeil JB, Josse J, Cholley B, Cinotti R, Cotter G, et al. Association between in-ICU red blood cells transfusion and 1-year mortality in ICU survivors. *Crit Care* 2022;26(1):307.
- [25] Hebert PC. Red cell transfusion strategies in the ICU. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):167-77.
- [26] Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 2020;46(4):673-96.
- [27] Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023;330(19):1892-902.
- [28] Lasocki S, Pène F, Ait-Oufella H, Aubron C, Ausset S, Buffet P, et al. Management and prevention of anaemia (acute bleeding excluded) in adult critical care patients. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 2020;39(5):655-64.
- [29] Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, Schmitz S, Walsh CD, Herkner H. Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Systematic Review* 2017;8:CD010969.
- [30] French CJ, Glassford NJ, Gantner D, Higgins AM, Cooper DJ, Nichol A, et al. Erythropoiesis-stimulating Agents in Critically Ill Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery* 2017;265(1):54-62.
- [31] Litton E, Latham P, Inman J, Luo J, Allan P. Safety and efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2019;45(9):1190-9.
- [32] Lasocki S, Kimmoun A, Chanques G, Velly L, Pene F. Treating critically ill anaemic patients with erythropoietin: why not? *Intensive care medicine* 2020;46(9):1794-5.

- [33] Toulouse E, Granier S, Nicolas-Robin A, Bahans C, Milman A, Andrieu VR, et al. The French clinical research in the European Community regulation era. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 2023;42(2):101192.
- [34] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993;270(24):2957-63.
- [35] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
- [36] Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015;41(9):1620-8.
- [37] Rubin R. It Takes an Average of 17 Years for Evidence to Change Practice-the Burgeoning Field of Implementation Science Seeks to Speed Things Up. *JAMA* 2023;329(16):1333-6.
- [38] Carpentier T, Merlin A, Cappe A, Metzeldard M, Villeret L, Jeanjean P, et al. Erythropoietin in ICU patients receiving early red blood cell transfusions: A retrospective study of the impact on transfusion requirements. *J Crit Care* 2025;88:155052.
- [39] Leger M, Auchabie J, Ferrandiere M, Parot-Schinkel E, Campfort M, Rineau E, et al. Erythropoietin to treat anaemia in critical care patients: a multicentre feasibility study. *Anaesthesia* 2023;78(8):979-87.
- [40] Litton E, French C, Herschtal A, Stanworth S, Pellicano S, Palermo AM, et al. Iron and erythropoietin to heal and recover after intensive care (ITHRIVE): A pilot randomised clinical trial. *Crit Care Resusc* 2023;25(4):201-6.

Tables

	EPO – (n=327)	EPO + (n=165)	Total (n=492)	p value
Age	60±17	58±18	59±17	0.13
Sex (Female)	202 (61,8%)	102 (61,8%)	304 (61,8%)	1
SAPS II	43.36±17	41.82±15	42.84±17	0.32
Hb at admission (g/dL)	11.35 (2.17)	11.01 (2.32)	11.24 (2.23)	0.12
Sepsis	185 (57%)	127 (77%)	312 (64%)	< 0.01
Admission type				
- Trauma	101 (30.9%)	69 (41.8%)	170 (34.5%)	< 0.01
- Medical	55 (16.8%)	13 (7.9%)	68 (13.8%)	
- Surgical	171 (52.3%)	83 (50.3%)	254 (51.6%)	
Length of stay in the ICU (d)	12.42	20.3	15.06	< 0.01
Length of stay in the hospital (days)	21.8	36.8	26.8	< 0.01
Minimum Hb (g/dL)	8.8±1.8	7.5±1.5	8.4±1.8	< 0.01
Maximum Hb (g/dL)	11.8±1.9	11.5±1.8	11.7±1.9	0.051
Discharge Hb (g/dL)	9,8±1.81	9,4±1.65	9,7±1.8	0.01
IV iron supplementation	87(27%)	133(81%)	220(45%)	< 0.01
Transfusion	78(24%)	74(44.8%)	152(31%)	< 0.01
Death	124(38%)	34(21%)	158(32%)	< 0.01

Table 1: Characteristics of the study cohort overall and as a function of EPO administration

The data are expressed as mean±SD or n(%).

EPO: erythropoietin, Hb: hemoglobin, ICU: intensive care unit, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, IV: intravenous

Variable	OR	95% CI	p-value
Age	1.022	1.0079, 1.0373	0.0025
Female sex	0.62	0.3944, 0.09745	0.0383
SAPS II	1.047	1.0313, 1.0622	< 0.001
Reason for admission			
- Trauma	0.765	0.4575, 1.2805	0.3085
- Medical	2.084	1.1213, 3.8720	0.0202
Sepsis	0.767	0.4776, 1.2317	0.2723
EPO +	0.427	0.2595, 0.7035	0.0008
Transfusion	1.894	1.11706, 3.0654	0.0093

Table 2: Multivariate logistic regression analysis of factors associated with mortality in our cohort.

Odds-ratios, 95% confidence intervals, and p-values are shown for each variable included in the model.

Abbreviations: OR: odds-ratios; CI: confidence interval; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; EPO: erythropoietin

Figures

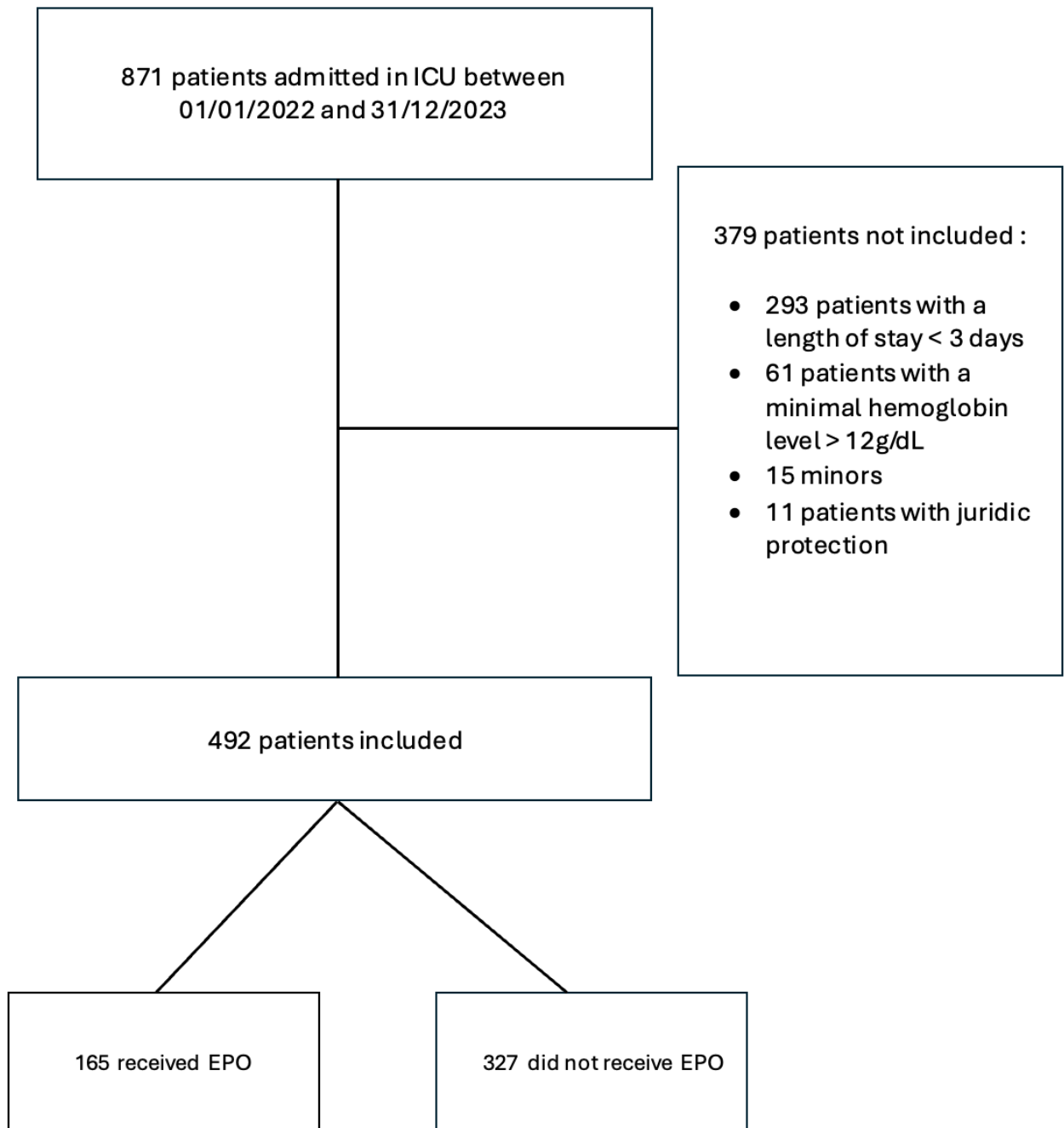


Figure 1: Study flow chart

Abbreviations: ICU: intensive care unit; EPO: erythropoietin

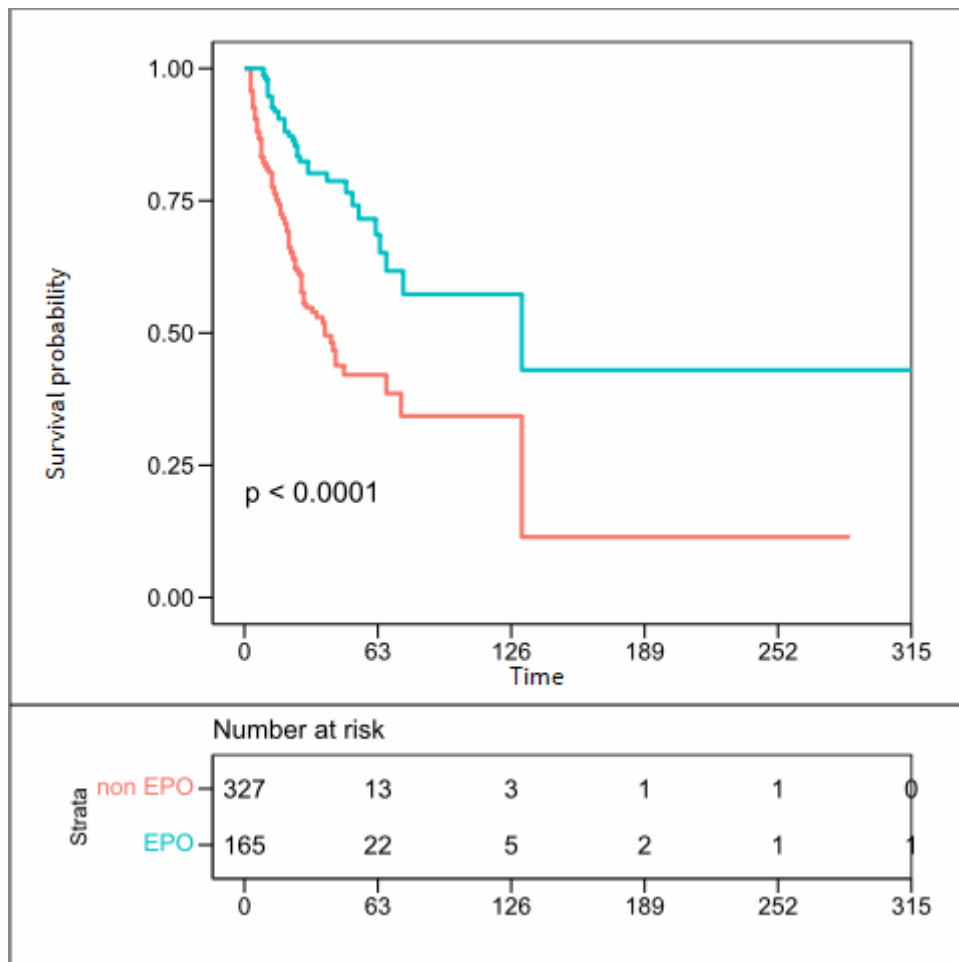


Figure 2: Survival analysis according to study groups

The figure represents the Kaplan-Meier survival curves comparing patients who received EPO in the ICU versus those who did not. Patients in EPO+ group (blue line) had a better survival than patients in EPO- group (red line), Hazard ratio [95%CI] 0.35[0.24;0.52], $p < 0.00001$.

EPO: erythropoietin; ICU: intensive care unit.

CONCLUSION GENERALE

Dans cette étude de cohorte rétrospective, nous avons pu observer qu'un tiers des patients restant plus de 3 jours en soins intensifs et avec une hémoglobine inférieure à 12g/dL recevaient une injection d'EPO tel que recommandé par la SFAR. Cette relativement faible proportion peut s'expliquer par la lenteur de l'implantation des recommandations en général, dont celles-ci ont de plus vu leur diffusion entravée par le COVID.

Néanmoins notre étude met aussi en évidence une amélioration de la survie chez les patients traités par EPO. Ce résultat est très encourageant, et en ligne avec les recommandations et une étude observationnelle française récente (24). Cependant, compte tenu de la nature observationnelle de nos données, nous ne pouvons conclure à la causalité, mais souligne le besoin de travaux prospectifs de plus grande ampleur sur le sujet.

Notre groupe a justement un projet d'étude randomisée sur le sujet : l'étude STOP-A.

Il s'agit d'une étude prospective sur données, randomisée, en stepped-wedge, qui évaluera si une aide à l'implantation de ces RFE, conduisant à une meilleure application de celles-ci, permet de diminuer la mortalité des patients de réanimation.

Dans l'intervalle, des efforts doivent être faits pour promouvoir l'utilisation de l'EPO dans les services de soins intensifs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pasricha SR, Rogers L, Branca F, Garcia-Casal MN. Measuring haemoglobin concentration to define anaemia: WHO guidelines. *Lancet* 2024;403(10440):1963-6.
- [2] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
- [3] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association* 2002;288(12):1499-507.
- [4] Corwin HL. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S42-4.
- [5] Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406-10.
- [6] Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, Gibney RT. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung* 2010;39(3):217-25.
- [7] Juárez-Vela R, Andrés-Esteban EM, Gea-Caballero V, et al. Related Factors of Anemia in Critically Ill Patients: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Feb
- [8] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32(1):100-9.
- [9] Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009;37(6):1906-12.
- [10] Rawal G, Kumar R, Yadav S, Singh A. Anemia in Intensive Care: A Review of Current Concepts. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2016;2(3):109-14.
- [11] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
- [12] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011;114(3):688-94.
- [13] Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011;15(2):210.
- [14] Shah A, Chester-Jones M, Dutton SJ, et al. Intravenous iron to treat anaemia following critical care: a multicentre feasibility randomised trial. *Br J Anaesth* 2022 128:272–282.
- [15] Lasocki S, Asfar P, Jaber S, et al. Hepcidane study group. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Crit Care*. 2021 Feb 15;25(1):62.
- [16] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2827–35.
- [17] Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, Schmitz S, Walsh CD, Herkner H. Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Systematic Review* 2017;8:CD010969.
- [18] Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*. 1995 Sep;108(3):767-71.

- [19] Hebert PC. Red cell transfusion strategies in the ICU. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):167-77.
- [20] Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023;330(19):1892-902.
- [21] Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 2020;46(4):673-96.
- [22] Lasocki S, Pène F, Ait-Oufella H, Aubron C, Ausset S, Buffet P, et al. Management and prevention of anaemia (acute bleeding excluded) in adult critical care patients. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 2020;39(5):655-64.
- [23] Raasveld SJ, de Bruin S, Reuland MC, van den Oord C, Schenk J, Aubron C, et al. Red Blood Cell Transfusion in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2023;330(19):1852-61.
- [24] Carpentier T, Merlin A, Cappe A, Metzeldard M, Villeret L, Jeanjean P, et al. Erythropoietin in ICU patients receiving early red blood cell transfusions: A retrospective study of the impact on transfusion requirements. *J Crit Care* 2025;88:155052

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	4
INTRODUCTION	6
1) L'anémie.....	6
2) L'anémie en réanimation	6
3) Physiopathologie de l'anémie de réanimation	7
4) Transfusion sanguine en réanimation.....	9
5) RFE sur la gestion de l'anémie en réanimation	10
ARTICLE ORIGINAL	12
CONCLUSION GENERALE	30
BIBLIOGRAPHIE	31
TABLE DES MATIERES	33
ANNEXES	34
1. Annexe 1 : Avis du comité d'éthique.....	34
2. Annexe 2 : Abstract présenté au congrès NATA 2025 (<i>analyse intermédiaire</i>).....	35
3. Annexe 3 : Abstract accepté pour le congrès de la SFAR 2025.....	36

ANNEXES

1. Annexe 1 : Avis du comité d'éthique



**Comité d'Éthique
CHU d'Angers**

COMITE D'ETHIQUE

comite-ethique@chu-angers.fr

Angers, Le 15 mars 2025

Présidente :
Aurore Armand

Margaux HOUGARD
Pr Sigismond LASOCKI

Vice-Présidente :
Astrid Darsonval

Chers Collègues,

Membres du Comité d'Éthique

Recherche Local restreint :

Alexis D'Escatha
Carole Haubertin
Christelle Ledroit
Pascale May-Panloup
Frédéric Noublanche
Clotilde Rouge-Maillart

Le Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné en séance le 12/03/2025 votre étude « *Gestion de l'anémie chez l'adulte en soins critiques : évaluation du taux d'application des recommandations éditées par la SFAR en 2019_Eude EPO-ICU-RETRO* », enregistrée sous le numéro **2025-051**.

Membres du Comité d'Éthique :

Françoise Ballereau
Anne Barrio
Aude Baudouin-Caillaud
William Bellanger
Laurence Boivin
Mathilde Charpentier
Victor Couratier
Emmanuelle Courtillie
Jacques Delatouche
Charlotte Dupré
Pascale Dupuis
Michèle Favreau
Aurore Gaudin (Boudeau)
Catherine Guillamet
Hélène Joseph-Henri-Fargue
Marie Kempf
Annette Larode
Dorothée Laurent
Dewi Le Gal
Jérôme Maitre
Agnès Marot
Jean-Marc Mouillie
Mylène Piron
Pétronella Rachieru
Stéphanie Rouleau
Pascale Savin
Céline Schnebelen

Après examen des documents transmis, audition des rapporteurs et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Il est à noter que cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des obligations réglementaires dans le cadre de cette recherche.

Je vous prie de croire, Chers Collègues, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Pour le comité d'éthique
Dr Aurore ARMAND
Présidente du Comité d'éthique

2. Annexe 2 : Abstract présenté au congrès NATA 2025 (analyse intermédiaire)

Is the administration of EPO for patients hospitalized in the ICU associated with better outcomes ? A retrospective observational study.

Margaux HOUGARD, Maëva CAMPFORT, Emmanuel RINEAU, Sigismond LASOCKI

Département d'anesthésie-réanimation, CHU Angers, Angers, France

INTRODUCTION

Anemia, defined in this study by an Hb dosage < 12g/dL, is very common for intensive care patients. Its severity is associated with elevated morbidity and mortality. Its pathophysiology is complex, involving inflammation which is responsible for a diminution in erythropoietin (EPO) production.

Many studies have studied the risks and benefits of EPO in ICU patients, suggested a benefit in mortality. In 2019, SFAR introduced EPO in their new recommendation on patient blood management.

OBJECTIVES

The objective of this study is to evaluate the application of the 2019 SFAR recommendations on patient blood management in intensive care patients, specifically the administration of EPO, and the differences on outcomes.

METHODS

In this retrospective, observational study, we included adults patients hospitalized in our intensive care unit in Angers hospital (France) for at least 3 days, with an Hb dosage inferior to 12g/dL at any point of the stay.

Among other data we collected Hb dosages at admission and discharge, as well as the lower and higher dosage during the stay in the ICU, iron supplementation,

RESULTS

Among 183 patients screened, 100 met inclusion criteria (63 (63%) men, age 53±18 years, with a mean SAPSII score of 43). The mean Hb dosage at admission was 11,7g/dL.

The length of stay in the ICU (10 versus 19 days) and the hospital (23 versus 42 days) was shorter for the patients which received EPO. RetHb at day 0 and day 7 were similar between the groups, but lower at day 14 in the group EPO (28,6 versus 36,5). The percentage of transfusion was similar, as was the Hb at discharge. However, the survival rate was significantly higher in the EPO group (OR 0.36, 95% confidence interval 0.15-0,87).

CONCLUSION

In our retrospective cohort of ICU patients with anemia, EPO does not seem to reduce transfusion nor length of stay. However, our data indicates that it is associated with a better survival rate.

3. Annexe 3 : Abstract accepté pour le congrès de la SFAR 2025

Gestion de l'anémie chez les patients adultes de soins critiques : évaluation du taux d'application des recommandations émises par la SFAR en 2019.

Margaux HOUGARD, Maëva CAMPFORT, Emmanuel RINEAU, Sigismond LASOCKI

Département d'anesthésie-réanimation, CHU Angers, Angers, France

Introduction : L'anémie est fréquente chez les patients de réanimation, et est associée à une morbi-mortalité accrue.

Chez ces patients, la SFAR recommande depuis 2019 l'administration d'EPO en cas d'hémoglobine inférieure à 12g/dL. L'objectif de cette étude est d'évaluer le taux d'application de ces recommandations dans notre service, ainsi que le bénéfice clinique pour les patients.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, approuvée par le comité d'éthique local, nous avons inclus les patients adultes hospitalisés en réanimation entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 décembre 2023, pour une durée d'au moins 3 jours, et ayant au minimum un dosage d'hémoglobine inférieur à 12g/dL.

Nous avons comparé les patients traités par EPO (EPO+) et ceux non traités (EPO-) sur les critères suivants : taux de transfusion, hémoglobine minimum (Hbmin) et maximum (Hbmax), hémoglobine de sortie, et mortalité.

Nous avons également inclus une analyse multivariée afin de prédire la mortalité ajustée selon l'âge, le sexe, l'IGSII, le motif d'admission, la durée de séjour en réanimation, l'EPO, la transfusion et le sepsis.

Résultats : Parmi 871 patients admis dans le service sur la période donnée, 492 remplissaient les critères d'inclusion (304 hommes, 59 ±17 ans, IGSII 43 ±17, 70% avec vasopresseurs, 77% ventilés mécaniquement) et 165 ont reçus de l'EPO (en moyenne 1,06 injection). Les caractéristiques dans les deux groupes sont similaires, mais les patients ayant reçu de l'EPO avaient une durée de séjour plus longue et plus de sepsis (Table) .

Dans l'analyse multivariée, l'âge (OR [95CI, 0,39 [0,14, 0,64], p= 0,002), l'IGSII (OR [95CI 0,05 [0.03, 0.06], p < 0,001), le sexe féminin (OR [95CI 0,62 [0.39, 0.97], p 0,04), la transfusion (OR [95CI, 0.64, [0.16, 1.12], p = 0.009) et l'EPO (OR [95CI, -0,85 [-1.36, -0.36], p < 0,001) étaient significativement associés à la mortalité.

Le taux de survie était également significativement plus élevé dans le groupe EPO+ (p<0,001) (Figure).

Conclusion : Les recommandations sur l'EPO ne sont pas parfaitement appliquées dans notre service de réanimation. L'EPO semble améliorer la survie.

Toutefois ces résultats doivent être interprétés dans la limite d'une étude rétrospective, avec un potentiel biais de survie. Pour autant, des efforts doivent être faits pour promouvoir l'utilisation de l'EPO dans les services de soins intensifs.

L'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie chez les patients de soins critiques est associée à une meilleure survie, une étude de cohorte.

RÉSUMÉ

L'anémie est fréquente chez les patients de réanimation, et est associée à une morbi-mortalité accrue. Chez ces patients, la SFAR recommande depuis 2019 l'administration d'EPO en cas d'hémoglobine inférieure à 12g/dL. L'objectif de cette étude est d'évaluer le taux d'application de ces recommandations dans notre service, ainsi que le bénéfice clinique pour les patients.

Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus les patients adultes hospitalisés en réanimation entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 décembre 2023, pour une durée d'au moins 3 jours, et ayant au minimum un dosage d'hémoglobine inférieur à 12g/dL.

Nous avons comparé les patients traités par EPO (EPO+) et ceux non traités (EPO-) sur les critères suivants : taux de transfusion, hémoglobine minimum (Hbmin) et maximum (Hbmax), hémoglobine de sortie, et mortalité.

Nous avons également inclus une analyse multivariée afin de prédire la mortalité ajustée selon l'âge, le sexe, l'IGSII, le motif d'admission, la durée de séjour en réanimation, l'EPO, la transfusion et le sepsis.

Parmi 871 patients admis dans le service sur la période donnée, 492 remplissaient les critères d'inclusion et 165 ont reçu de l'EPO. Les caractéristiques dans les deux groupes sont similaires, mais les patients ayant reçu de l'EPO avaient une durée de séjour plus longue et plus de sepsis.

La mortalité était plus faible chez les patients EPO+ (34 (21 %) contre 124 (38 %), $p = 0,00016$). Dans l'analyse multivariée, l'âge, l'IGSII et la transfusion étaient significativement associés à la mortalité, et le sexe féminin et l'EPO (OR 0,42, IC à 95 % [0,26 ; 0,70], $p = 0,0008$) étaient protecteurs. Le taux de survie était également significativement plus élevé dans le groupe EPO+ ($p < 0,001$).

Toutefois ces résultats doivent être interprétés dans la limite d'une étude rétrospective, avec un potentiel biais de survie. Pour autant, des efforts doivent être faits pour promouvoir l'EPO dans les services de soins intensifs.

Mots-clés : anémie, PBM, EPO, carence martiale, soins intensifs

Erythropoietin for anemia treatment in critical care patients is associated with improved survival, a cohort study.

ABSTRACT

Anemia is common in intensive care patients and is associated with increased morbidity and mortality. Since 2019, the SFAR recommends the administration of EPO for these patients when hemoglobin falls below 12 g/dL.

The objective of this study is to evaluate the compliance with these recommendations in our unit and to assess the clinical benefit for patients.

In this retrospective study, we included adult patients admitted to intensive care between January 1, 2022, and December 31, 2023, who stayed for at least 3 days and had at least one hemoglobin measurement below 12 g/dL.

We compared patients treated with EPO (EPO+) to those not treated (EPO-) on the following criteria: transfusion rate, minimum and maximum hemoglobin (Hbmin and Hbmax), discharge hemoglobin, and mortality.

We also performed a multivariate analysis to predict mortality adjusted for age, sex, IGSII score, reason for admission, ICU length of stay, EPO use, transfusion, and sepsis.

Among 871 patients admitted to the unit during the study period, 492 met the inclusion criteria and 165 received EPO (on average 1.06 injections). Characteristics in both groups were similar, but those who received EPO had longer stays and a higher incidence of sepsis. Mortality was lower in EPO+ (34(21%) vs 124(38%), $p=0.00016$).

In multivariate analysis, age, SAPSII, transfusion, were significantly associated with mortality, and female sex and EPO (OR 0.42, 95%CI [0.26;0.70], $p=0.0008$) were protective.

The recommendations regarding EPO are not perfectly implemented in our ICU. EPO appears to improve survival. However, these results should be interpreted within the limitations of a retrospective study and the potential for survival bias. Nevertheless, efforts should be made to promote the use of EPO in intensive care units.

Keywords: anemia, PBM, EPO, iron deficiency, ICU