

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANESTHÉSIE-REANIMATION

Intérêt d'un protocole pédiatrique de *Patient Blood Management* pour les chirurgies de crâniosténose

A propos de l'étude IRON KID

FORESTIER Maëva

Née le 31 mars 1997 à La Roche-sur-Yon (85)

Sous la direction de M. le Docteur COLBUS Laurent

Membres du jury

M. le Professeur LASOCKI Sigismond

M. le Docteur COLBUS Laurent

M. le Professeur RINEAU Emmanuel

M. le Docteur GEGU Clément

| Président

| Directeur

| Membre

| Membre

Soutenue publiquement le :
25 septembre 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée FORESTIER Maëva,
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 **31/08/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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	PHARMACOTECHNIQUE 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
HUNAUT-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-VERERELOGIE	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 THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	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	MEDEECINE 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

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Sigismond Lasocki, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre accessibilité et pour votre formation quotidienne. Merci de nous faire découvrir l'univers passionnant de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Rineau, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre bienveillance, pour votre sens de la demi-mesure et pour la formation continue, y compris à 2h du matin pendant la prise en charge des dissections aortiques.

A Monsieur le Docteur Laurent Colbus, merci de m'avoir choisie et d'avoir cru en moi pour porter ce sujet de thèse. J'espère que tu en es fier. Tu resteras mon exemple en anesthésie pédiatrique, je sais que tout peut se gérer tranquillement, sous un doux fond de métal.

A Monsieur le Docteur Clément Gégou, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ta gentillesse et ton calme en toutes circonstances sont un exemple à suivre.

A tous mes exemples,

Au Dr Gaillard alias Toto, à toutes ces gardes passées ensemble, merci pour cette formation de chaque instant depuis le début, merci de m'avoir fait tant grandir. Grâce à toi, plus rien ne m'effraie (et tu sais que je pars de loin !). Au Dr Gergaud alias Soizou, ton exigence, ton pragmatisme et ta force de caractère sont un exemple pour moi, j'espère que je serai à la hauteur de tes espérances. Au Dr Pineau et au Dr Dupré, cette laparotomie d'hémostase au déchocage en pleine nuit c'est le rêve de toute une vie, merci pour ce moment. Au Dr Lemarié, pour m'avoir transmis la passion de l'infectiologie. Au Dr Jeanneteau, merci de m'avoir appris que non, on ne peut jamais avoir la flemme en médecine (et même pas pour l'ETT de 5h du mat). Au Dr Anizon, j'espère te faire honneur plus tard dans l'art du tir par balle par téléphone, je te promets de bien viser (surtout quand on me demandera si c'est grave d'avoir mangé un yaourt à la noix de coco alors qu'on est allergique aux noix). Au Dr Dumartinet et au Dr Markowicz, merci de m'avoir transmis votre passion pour l'orthopédie, vous resterez mes mentors de la loco-régionale pour toujours, maintenant je sais faire un BAX avec 4cc d'anesthésiques locaux. Au Dr Kouatchet, merci de m'avoir toujours tenu la main lorsqu'il fallait assumer mes bêtises. A tous les médecins qui ont pris le temps de me former pour exercer l'un des plus beaux métiers.

Merci aux équipes de l'hôpital et de la clinique de Cholet pour m'avoir accueillie les bras ouverts et tant appris lors de mes stages en périphérie (Antho, Ju, Marion, Anne-Astrid, Bertrand, Seb, Nicnic, TitiLeche, Akil, Jojo, Hugues, Sylvie, Sam, Marco, Gaëtan, Julien, Thierry, et ceux que j'oublie).

Aux équipes paramédicales (en réanimation, en SSPI, au bloc opératoire, partout), merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

A mes co-internes,

A ceux de ma promotion, merci pour ces 5 années à vos côtés. Surtout à Fanch, pour m'avoir appris qu'on pouvait prendre un off pour faire sa valise.

A mes co-internes de stage, devenus pour certains mes chefs (Nathou, Gagou, Vivian, Paul Feu, Henriette, Audrey, Claire, Gaël, Lulu), merci pour tous les rires partagés.

A Romain, merci d'avoir toujours été là pour moi durant ce long internat, je me ferai endormir par toi les yeux fermés, tu vas me manquer !

A Garance, ma cardiologue préférée, merci de m'avoir appris à lire un ECG. Je sais que tu n'es pas à mes côtés aujourd'hui, mais que c'est pour l'une des plus belles choses de la vie. Bisous à PA. PS : Lundi soir ya « *l'Amour est dans le pré* ».

A Alexia, ma petite Rennaise sauveuse de grands cirrhotiques, merci de m'avoir fait découvrir la réanimation médicale avec tes yeux, ce stage restera inoubliable à tes côtés, regarde : je suis enfin docteur !

REMERCIEMENTS

A mes amis,

A ceux qui sont là depuis que j'ai appris à mettre un stéthoscope dans mes oreilles dans le bon sens, **ma Josepherie** : Simsim, Mathys, Laure, Anaïs (entendre Anus), Axel, Nono, Lulu, Val, Lucas, Matthieu, Mermer, Alexa, Agathe et Agathe, Max, Tif, Sara, Zezer, Ines, Tom. Vous faites partie de ma vie pour toujours. Merci pour ces années merveilleuses d'externat à vos côtés, et pour toutes celles qui suivront.

A Manue, Coco, PA, Claire, Paul et Charlotte, merci pour tous ces verres et ces dîners improvisés. Vous êtes des rencontres merveilleuses et précieuses, la vie nantaise ne sera que plus belle à vos côtés.

A toute ma famille,

A mamie, pour m'avoir transmis l'amour de la lecture dès le plus jeune âge avec « *Apprends à lire avec Daniel et Valérie* », pour la cuisine au beurre et les énormes pain-beurre-cacao en rentrant de l'école. Je suis triste que tu sois partie, tu me manques.

A grand-père, pour m'avoir élevée durant toutes ces années, avec mon petit chronomètre en mains pendant toutes tes courses à pied. L'amour des nombres et du grand air, c'est grâce à toi.

A mon frère, pour les nombreuses relectures de cette thèse sans jamais se plaindre, pour sa patience et sa résilience durant toutes nos années de colocation (tout le monde sait que je suis invivable).

A ma sœur, pour toutes ces soirées à regarder de la télé-réalité en me demandant pourquoi je n'avais pas tout quitté pour aller faire « *Les Marseillais à Rio* » (et je me pose encore la question). Merci de m'avoir offert deux merveilleux neveux et d'avoir fait entrer Alan dans nos vies.

A ma mère, pour m'avoir donné le goût du travail, pour cuisiner les meilleures aiguillettes de poulet avec des champignons et pour continuer à m'acheter des chaussettes en pilou parce que j'ai toujours froid aux pieds. Grâce à toi, je ne raccroche jamais sans avoir dit BISOUS (y compris après une conversation téléphonique professionnelle).

A mes cousins et cousines : Benj, Gab, Quentin, Léa, Axelle, Valentin. A Tonton Christian, Tata Christine, Tonton Seb, Tata Fred, vous êtes les meilleurs oncles et tantes qu'on puisse avoir. A Tata Nathalie, partie bien trop tôt, je sais la peine immense des familles lors d'annonces si tragiques et brutales.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil si chaleureux dans votre nid douillet depuis mon arrivée. Je me sens toujours comme à la maison, et surtout, merci de toujours prévoir une part supplémentaire à table quand je viens manger (voire deux parts, surtout quand il y a des saucisses au barbecue).

A **Paul**, mon fiancé, merci pour ton soutien sans failles durant ces longues études. Merci de toujours croire en moi. Ces dernières années passées avec toi sont remplies de souvenirs heureux. La vie à tes côtés est fantastique. J'ai hâte de continuer à découvrir le monde entier en ta compagnie. Je t'aime de tout mon cœur.

PS : Joyeux anniversaire mon amour et demain c'est les vacances au Mozambique <333

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASA	American Society of Anesthesiologist physical status classification system
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CGR	Culot globulaire rouge
CM	Carence martiale
CMF	Carboxymaltose ferrique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRP	Protéine C réactive
Cs	Consultation
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
EPO	Epoétine alfa
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
IMC	Indice de masse corporelle
IQR	Intervalle interquartile
IV	Intraveineux
NCH	Neurochirurgien
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PBM	Patient Blood Management
PO	Per os
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
SC	Sous-cutanée
SSPI	Salle de surveillance post-interventionnelle
TDM	Tomodensitométrie
VGM	Volume globulaire moyen
VVP	Voie veineuse périphérique

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

MÉTHODES

- 1. Design de l'étude, critères d'inclusion et de non-inclusion**
- 2. Intervention**
- 3. Données recueillies**
- 4. Critère de jugement principal**
- 5. Critères de jugement secondaires**
- 6. Suivi et sécurité**
- 7. Analyses statistiques**
- 8. Éthique**

RÉSULTATS

- 1. Caractéristiques principales de la population**
- 2. Critère de jugement principal**
- 3. Critères de jugement secondaires**
 - 3.1. Bilan biologique de la veille de l'intervention
 - 3.2. Évolution du stock martial
 - 3.3. Évolution de l'hémoglobinémie
 - 3.4. Évaluation des saignements peropératoires
 - 3.5. Transfusion périopératoire
 - 3.6. Critères de sécurité
 - 3.6.1. Observance du traitement per os
 - 3.6.2. Évènements indésirables
 - 3.6.3. Complications postopératoires
 - 3.7. Bilan du sixième mois postopératoire
- 4. Analyses**
 - 4.1. Transfusion périopératoire
 - 4.2. Complications postopératoires

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

La gestion du capital sanguin, ou *Patient Blood Management* (PBM), est une approche médicale multimodale et individualisée visant à optimiser la prise en charge des patients exposés à un risque hémorragique périopératoire. Ses objectifs sont de réduire les pertes sanguines, de limiter le recours à la transfusion lorsque cela n'est pas strictement nécessaire, et de diminuer la morbi-mortalité périopératoire. Bien que largement adoptée en chirurgie adulte à haut risque hémorragique (notamment en orthopédie et en chirurgie cardiaque), cette stratégie reste encore peu étudiée en pédiatrie, en particulier en neurochirurgie infantile (1-3). A ce jour, peu d'études prospectives ont évalué l'impact d'un protocole de PBM pédiatrique dans les chirurgies de crâniosténose, alors même que les pertes sanguines y sont considérables et que la marge de sécurité hémodynamique chez le jeune enfant est particulièrement réduite.

La crâniosténose est une pathologie congénitale caractérisée par la fermeture prématurée d'une ou de plusieurs sutures crâniennes, entravant la croissance harmonieuse du crâne des nouveau-nés. Les sutures, articulations fibreuses reliant les os du crâne, permettent normalement une expansion du crâne coordonnée avec le développement cérébral durant les premières années de vie. Selon la suture atteinte, différentes formes cliniques sont observées : scaphocéphalie (suture sagittale), plagiocéphalie (coronale ou lambdoïde), trigonocéphalie (métopique), etc. En cas d'atteinte de plusieurs sutures, des formes complexes peuvent survenir. La croissance compensatoire s'effectue alors selon les axes restés ouverts, conformément à la loi de Virchow, provoquant une déformation caractéristique qui s'aggrave avec la croissance de l'enfant. La crâniosténose concerne environ 1 naissance sur 2 000 à 2 500, de manière isolée ou dans le cadre de syndromes génétiques (4). Le diagnostic est avant tout clinique, basé sur l'inspection et la palpation du crâne. La tomодensitométrie (TDM) avec

reconstruction 3D permet, en cas de doute, de confirmer la suture concernée et d'évaluer l'extension des déformations au reste du massif facial.

En l'absence de diagnostic et/ou de traitement chirurgical précoce, la croissance contrainte du crâne peut entraîner une hypertension intracrânienne, un retard du développement psychomoteur, des troubles cognitifs, des atteintes visuelles ou auditives, ainsi qu'un retentissement esthétique majeur avec une perte de l'harmonie du visage. Le traitement repose sur une chirurgie de remodelage crânien, généralement réalisée au cours de la première année de vie, période propice à la plasticité osseuse et à l'obtention d'un résultat fonctionnel et esthétique optimal. L'intervention consiste en une dépose de l'ensemble des os de la voûte crânienne suivie d'une reconstruction à l'aide de volets osseux de taille et de courbure sélectionnées.

Cette chirurgie est caractérisée par un risque hémorragique majeur, lié à la vascularisation abondante du scalp et aux ostéotomies étendues nécessaires. Les pertes sanguines, estimées entre 30 et 60 mL/kg selon les séries, sont majeures et surviennent dès les premières 30 minutes de chirurgie (5-7). Compte tenu du faible volume sanguin de l'enfant en bas âge (80-90 mL/kg), le risque d'instabilité hémodynamique et de transfusion massive est élevé, justifiant une anticipation rigoureuse par l'équipe anesthésique en charge de l'enfant. Une étude clermontoise menée sur 51 enfants opérés d'une crâniosténose non syndromique rapporte que 64,7% d'entre eux ont reçu une transfusion de culots globulaires durant le périopératoire (8). Or, bien que salvatrice, la transfusion est associée à une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire (9,10). Cette situation justifie pleinement la mise en œuvre d'un programme de PBM pédiatrique dans cette population.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande depuis 2022 de préserver le capital sanguin des patients en chirurgie à haut risque hémorragique et encourage l'utilisation de stratégies d'épargne transfusionnelle (11). Le PBM repose sur trois grands piliers : premièrement, l'optimisation de la masse sanguine en préopératoire, notamment par la correction d'une anémie ; deuxièmement, la minimisation des pertes sanguines grâce à des techniques chirurgicales et anesthésiques adaptées ; troisièmement, l'amélioration de la tolérance à l'anémie en postopératoire, à l'aide d'une surveillance rapprochée et d'une stratégie transfusionnelle restrictive.

Les valeurs normales d'hémoglobine varient selon l'âge et le sexe, notamment au cours des premiers mois de vie. L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine $< 10,5$ g/dL chez l'enfant âgé de 6 à 23 mois et sa prévalence en 2019 était estimée à 40% chez les enfants du monde entier selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (12). L'anémie périopératoire est associée à une augmentation de la morbi-mortalité en chirurgie majeure, prolonge la durée d'hospitalisation et majore le coût des soins (13). La carence martiale en est la première cause en pédiatrie, touchant environ 20% des enfants de moins de 4 ans dans les pays industrialisés (14-16). Selon un rapport de la HAS publié en 2011 sur le choix des examens à prescrire lors d'une suspicion de carence en fer, une carence en fer doit être recherchée chez l'enfant, de la naissance à l'âge de 6 ans, lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dL (17).

En chirurgie à haut risque hémorragique, la correction rapide d'une carence martiale est essentielle. Deux stratégies de supplémentation martiale sont disponibles : la voie orale, souvent prescrite en première intention chez l'enfant devant sa facilité d'administration, mais limitée par sa faible biodisponibilité (10-20%) et par une observance incertaine en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux contraignants ; la voie intraveineuse, plus efficace mais

plus invasive, avec parfois des difficultés d'accès chez le petit enfant (18). De nombreuses études confirment l'efficacité et la sécurité du fer sucrose intraveineux (IV) chez l'enfant réfractaire au fer oral (19–22). Toutefois, plusieurs doses sont nécessaires pour obtenir une correction complète, contrairement au carboxymaltose ferrique (CMF) qui permet une correction en une seule injection (23,24). Dans une méta-analyse publiée en 2011, l'administration de CMF apparaît plus efficace que le fer oral pour augmenter l'hémoglobine et la ferritine en préopératoire (25).

Depuis 2020, le CMF bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne pour les enfants de plus de 12 mois présentant une carence martiale avec ou sans anémie, particulièrement lorsque le fer oral est inefficace, mal toléré ou lorsqu'une correction rapide des réserves martiales est requise. Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ne mentionne pas explicitement le contexte périopératoire, son utilisation est courante dans ce cadre, afin d'optimiser le statut martial en amont d'une chirurgie à haut risque hémorragique.

En association avec l'époétine alfa (EPO), ces approches peuvent améliorer la réponse érythropoïétique et limiter les risques transfusionnels. L'EPO, analogue recombinant de l'érythropoïétine humaine, stimule la production des globules rouges. Bien qu'elle ne bénéficie pas d'une AMM spécifique en chirurgie pédiatrique, elle est largement utilisée dans le cadre de protocoles hors AMM, notamment en chirurgie cardiaque ou scoliotique (26). La méta-analyse d'Aljaaly et al. (2017), regroupant 4 études sur 117 enfants opérés de crâniosténose, rapporte une réduction de la proportion de transfusion (54% vs 98%) et du volume transfusé (84 mL vs 283 mL) dans le groupe recevant de l'EPO (27).

Ainsi, la mise en place d'un protocole de PBM en chirurgie infantile pourrait réduire les risques transfusionnels, les complications postopératoires, la durée d'hospitalisation et le coût des soins, tout en sécurisant la prise en charge de l'enfant. Pourtant, aucune étude à ce jour n'a comparé les modalités de supplémentation martiale combinées à l'EPO dans la chirurgie de crâniosténose. Le manque de données robustes constitue un frein à la standardisation des pratiques.

L'étude IRON KID, conduite au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Montpellier et au CHU d'Angers, vise à comparer l'efficacité d'une supplémentation martiale intraveineuse versus orale, en association à l'EPO, sur l'optimisation préopératoire de l'hémoglobine chez les enfants opérés de crâniosténose. L'hypothèse principale est que la supplémentation intraveineuse permet une élévation plus rapide et plus importante du taux d'hémoglobine préopératoire. Ce manuscrit vise à analyser les données recueillies au CHU d'Angers, dans l'objectif de proposer un algorithme de gestion du capital sanguin adapté aux chirurgies crânio-faciales pédiatriques à haut risque hémorragique.

MÉTHODES

1. Design de l'étude, critères d'inclusion et de non-inclusion

L'étude IRON KID (enregistrée sous le numéro de protocole européen *EudraCT 2016-005065-31*) est une étude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, conduite entre juin 2019 et avril 2024, dans deux centres hospitalo-universitaires : celui de Montpellier (promoteur) et celui d'Angers. La randomisation était effectuée en deux groupes parallèles (supplémentation martiale intraveineuse versus orale), avec stratification par centre. L'objectif principal de l'étude était de comparer l'évolution du taux d'hémoglobine préopératoire en fonction de deux modalités de supplémentation martiale, orale ou intraveineuse, associées à l'administration d'EPO.

– Au moment de l'écriture de cette thèse, l'étude IRON KID est en cours de soumission. –

Ce travail de thèse repose sur une analyse rétrospective des données collectées spécifiquement au CHU d'Angers dans le cadre de l'étude IRON KID entre juin 2019 et avril 2024. Il visait à évaluer l'intérêt d'un protocole de PBM en amont d'une chirurgie de craniosténose pédiatrique. L'objectif principal était le même que celui de l'étude IRON KID. Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les deux groupes l'évolution du stock martial, le nombre de patients transfusés et la quantité de sang transfusé, d'évaluer l'observance de la supplémentation martiale orale, la survenue d'évènements indésirables liés aux traitements, la survenue de complications postopératoires.

Les patients éligibles étaient des enfants âgés de 4 à 24 mois, pesant strictement moins de 12 kilogrammes, atteints d'une craniosténose nécessitant une intervention chirurgicale, avec un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 14 g/dL à l'inclusion, et affiliés au régime de Sécurité

sociale. La signature du consentement éclairé par les deux titulaires de l'autorité parentale était requise pour l'inclusion (**Annexe I** et **Annexe II**).

Les critères de non-inclusion comprenaient : un délai entre la consultation d'anesthésie et la chirurgie inférieur à 22 jours ou supérieur à 5 semaines, un bilan biologique initial réalisé plus de 3 mois avant la consultation d'anesthésie, une non-maîtrise de la langue française par les représentants légaux, une ferritinémie strictement supérieure à 200 µg/L ou un coefficient de saturation de la transferrine (CST) strictement supérieur à 45%, un score selon l'American Status of Anesthesiologists (ASA) égal à 3 ou 4, un indice de masse corporelle (IMC) strictement supérieur à 20 kg/m², une infection généralisée en cours, des contre-indications à l'administration d'EPO ou de fer.

2. Intervention

Concernant le déroulé de l'étude, lors de la consultation neurochirurgicale en vue de l'intervention, un bilan biologique initial (ou de référence) était prescrit. La consultation d'anesthésie avait lieu entre J-21 et J-35 avant l'intervention. Les patients étaient alors inclus par l'anesthésiste investigateur et les raisons de la non-inclusion étaient consignées de façon anonyme dans l'eCRF (**Annexe III**).

La randomisation était effectuée le jour de la consultation d'anesthésie par un système de minimisation centralisé via l'eCRF (logiciel Ennov®), garantissant l'équilibre des groupes entre les centres.

A l'issue de la consultation d'anesthésie, les parents recevaient une prescription de fer IV ou PO selon le bras de randomisation (**Annexe IV** et **Annexe V**), ainsi qu'une prescription d'EPO (600 UI/kg par voie sous-cutanée à J-21, puis J-14, puis éventuellement J-7 si l'hémoglobine de J-8 était < 15 g/dL). Les injections d'EPO (Eprex®) étaient réalisées à domicile par un infirmier diplômé d'État (IDE).

Les enfants du groupe « fer IV » recevaient une unique injection de carboxymaltose ferrique (Ferinject[®], 15 mg/kg) immédiatement après la consultation d'anesthésie, en perfusion de 15 minutes, sous surveillance tensionnelle rapprochée (en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) pour plus de praticité).

Les enfants du groupe « fer PO » recevaient une supplémentation orale quotidienne (Fumafer[®] ou Ferrostrane[®], doses selon les recommandations pédiatriques usuelles) pendant les 21 jours précédant l'intervention.

L'enfant était hospitalisé la veille de l'intervention (J-1) dans le service de pédiatrie du CHU d'Angers avec réalisation du bilan biologique de J-1.

Le jour de l'intervention chirurgicale (J0), tous les participants recevaient un bolus d'acide tranexamique avant l'incision (10 mg/kg), suivi d'une perfusion continue (5 mg/kg/h) jusqu'à la fermeture (28). Le seuil transfusionnel per- et postopératoire était fixé à 7 g/dL en l'absence d'antécédent particulier, conformément aux recommandations de la HAS (29). Le recours au remplissage vasculaire et aux amines vasopressives était laissé à la discrétion de l'anesthésiste.

En SSPI, un bilan sanguin était réalisé immédiatement après l'intervention chirurgicale. Les enfants non transfusés en peropératoire et ayant une hémoglobine < 12 g/dL sur le bilan réalisé en SSPI recevaient une injection de fer sucrose (Venofer[®], 3 mg/kg). L'administration d'une seconde dose de fer sucrose (Venofer[®], 3 mg/kg) à J+2 était laissée à l'appréciation du clinicien.

Le suivi biologique incluait des dosages à J-1, J0, J+1, J+3 puis à 6 mois du postopératoire (M+6). Des bilans sanguins supplémentaires pouvaient être réalisés à la discrétion du clinicien.

Le déroulé de l'étude est schématisé dans la **Figure 1**.

3. Données recueillies

Les caractéristiques recueillies à l'inclusion comprenaient : sexe, âge (mois), poids (kg), taille (cm), IMC (en kg/m²), score ASA, comorbidités (cardiaque, neurologique, respiratoire, rénale), traitements habituels.

Les données relatives aux prescriptions (dates d'injection de fer IV, dates de début de prise du fer PO, nombre et dates d'injection d'EPO) étaient consignées.

L'observance globale du traitement oral était évaluée par les parents la veille de l'intervention à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) d'observance et un questionnaire d'observance de Morisky modifié (**Annexe VII** et **Annexe VIII**).

En peropératoire, les données suivantes étaient recueillies : volume de saignement (mL), durée de la chirurgie (minutes), transfusion peropératoire (oui/non et volume de CGR en mL).

En postopératoire, ont été relevées les informations suivantes : hémoglobine à J+1, J+2, J+3 et à la sortie d'hospitalisation (g/dL), nadir de l'hémoglobine postopératoire (g/dL), transfusion postopératoire (oui/non, volume de CGR en mL), les complications postopératoires nécessitant un traitement (infectieuses, respiratoires, thrombotiques), durée d'hospitalisation (jours).

L'anémie était définie par une hémoglobine strictement inférieure à 10,5 g/dL, selon la définition de l'OMS (12). La carence martiale était définie par une ferritine sérique strictement inférieure à 100 µg/L, conformément à la pratique en médecine périopératoire. (30) Les patients carencés en fer étaient classés en trois groupes : CM profonde (< 34 µg/L), CM modérée (34-66 µg/L) et CM légère (67-100 µg/L).

4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la variation du taux d'hémoglobine entre le bilan initial et le bilan réalisé la veille de l'intervention (J-1).

5. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient : l'hémoglobine à J-1 (g/dL), la ferritine à J-1 ($\mu\text{g/L}$), la variation de la ferritinémie et du stock martial entre le bilan initial et celui de J-1, l'évolution de l'hémoglobinémie du début de l'étude à la sortie d'hospitalisation (g/dL), les pertes sanguines peropératoires (en mL), l'incidence du recours à la transfusion sanguine en périopératoire (oui/non, volume de VGR transfusé en mL et mL/kg), l'observance du traitement martial per os (EVA d'observance, questionnaire de Morisky), la survenue de complications postopératoires (infectieuses documentées ou thrombo-emboliques), la survenue d'évènements indésirables.

6. Suivi et sécurité

Les effets indésirables liés au fer PO étaient consignés quotidiennement dans un carnet de suivi par les parents en charge de l'administration du traitement à l'enfant (**Annexe VI**). Ces évènements étaient ensuite reportés dans l'eCRF.

Les effets indésirables liés au fer IV ou à l'EPO étaient rapportés par l'IDE directement à l'investigateur ou dans le dossier médical.

Les évènements indésirables graves devaient être notifiés sans délai au promoteur, conformément au protocole.

7. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane avec leurs intervalles interquartiles 25-75%. Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et pourcentages.

Les comparaisons entre les deux groupes de traitement (IV vs PO) ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher, selon la taille des effectifs.

Une analyse univariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs de risque de transfusion périopératoire et de complications postopératoires. Les variables avec une *p-value* < 0.20 ont été intégrées dans un modèle de régression logistique multivariée, avec présentation des résultats sous forme d'odds ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Aucun calcul de nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé a priori, l'effectif étant déterminé par les données disponibles au CHU d'Angers.

Les analyses statistiques ont été conduites en utilisant le seuil de significativité fixé à $p < 0.05$.

Les résultats observés doivent être considérés comme exploratoires.

8. Éthique

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude multicentrique IRON KID, ayant reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (04/05/2017) et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (22/05/2017) conformément à la législation en vigueur.

Un consentement éclairé, signé par les deux titulaires de l'autorité parentale, était requis pour la participation de l'enfant à l'étude et l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, ce consentement pouvait être retiré à n'importe quel moment de l'étude (**Annexes I et II**).

Les données utilisées pour ce travail de thèse proviennent exclusivement du centre d'Angers et leur traitement respecte les finalités prévues par le protocole.

Conformément à la réglementation sur la recherche impliquant la personne humaine (RIPH 2) et aux recommandations de la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL), cette analyse rétrospective ne nécessitait pas d'autorisation supplémentaire. L'accord du médecin investigateur principal du CHU d'Angers (Pr LASOCKI) a été obtenu préalablement à cette analyse.

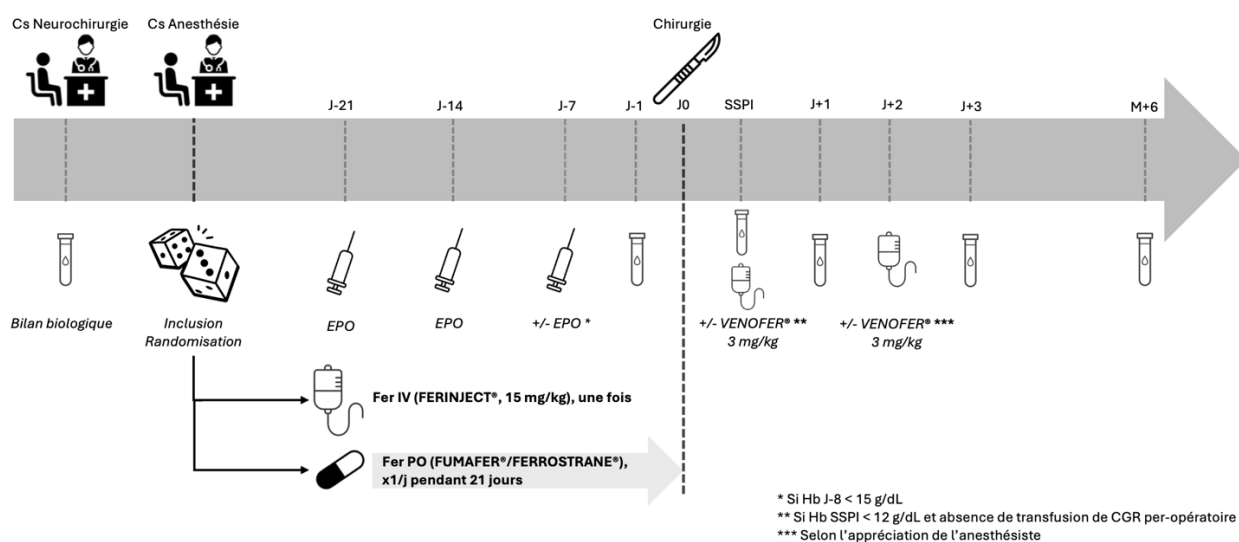


Figure 1. Schéma du déroulé de l'étude IRON KID.

CGR : culot globulaire rouge. Cs : consultation. EPO : époétine alfa. Hb : hémoglobine. IV : intraveineuse. NFS : numération formule sanguine. PO : per os. SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques principales de la population

Durant la période de l'étude, 43 patients ont été inclus au CHU d'Angers, 38 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse statistique en per-protocole. Le flow chart est disponible en **Figure 2**. Les caractéristiques de la population sont résumées dans la **Table I**.

Les enfants étaient âgés de 4 à 17 mois, avec une prédominance de garçons (n=28, 73.7%). La majorité des enfants était atteinte de scaphocéphalie (n=18, 47.3%). Plus de 90% des patients étaient carencés en fer au début de l'étude.

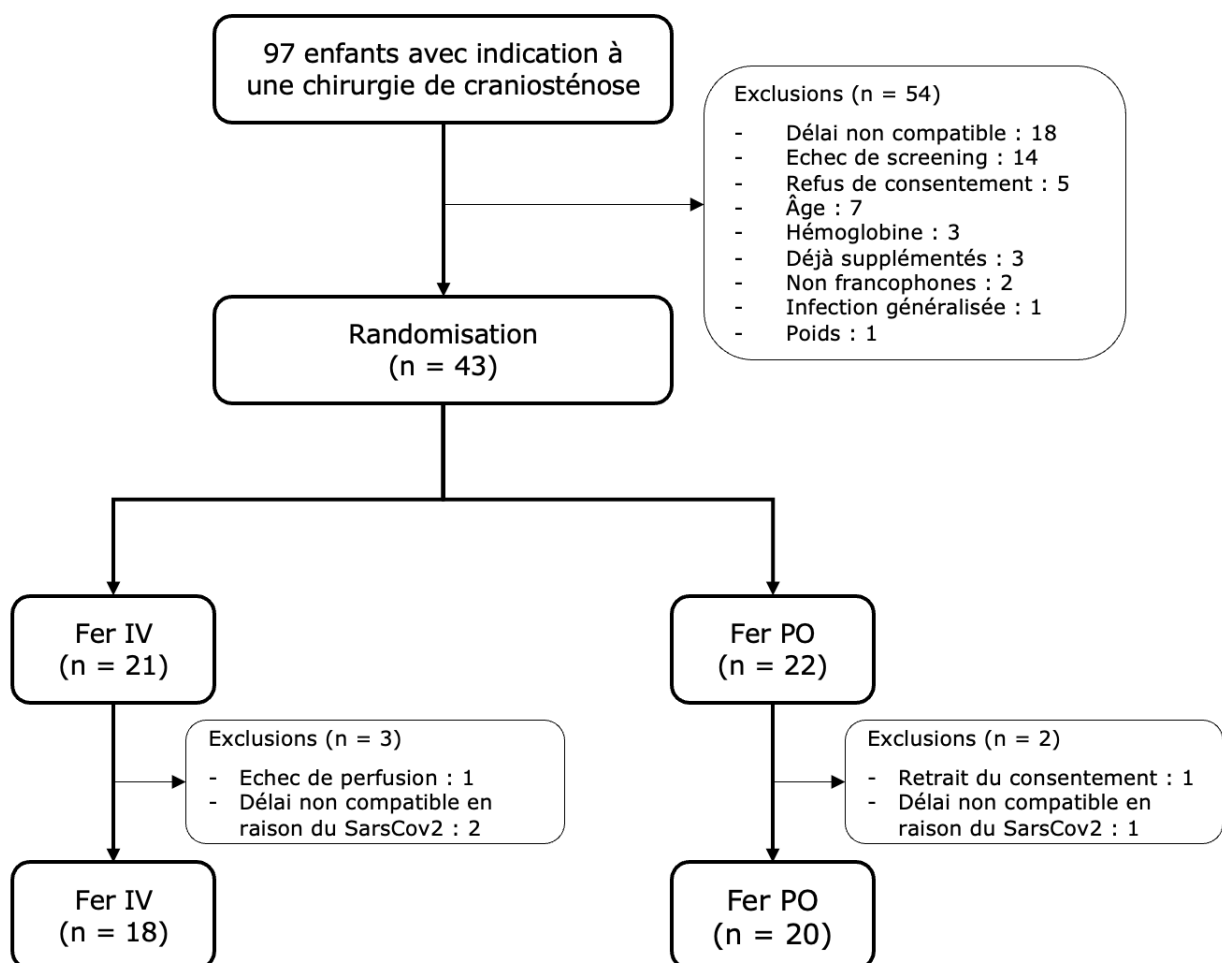


Figure 2. Flow chart.

Table I. Caractéristiques principales de la population.

Groupe	Overall (n=38)	IV (n=18)	PO (n=20)
Âge (mois)	10.0 [5.0–11.0]	6.5 [5.0–11.0]	10.0 [5.8–12.0]
Sexe (masculin)	28 (73.7)	14 (77.8)	14 (70)
Poids (kg)	8.1 [7.0–9.0]	7.5 [6.9–8.5]	8.6 [7.4–9.1]
Taille (cm)	69.5 [65.0–73.0]	69.0 [65.0–70.8]	70.0 [65.8–73.2]
IMC (kg/m ²)	16.7 [16.1–17.4]	16.5 [16.0–17.4]	16.9 [16.1–17.6]
ASA			
1	16 (42.1)	8 (44.4)	8 (40)
2	22 (57.9)	10 (55.6)	12 (60)
Bilan biologique de référence			
Hémoglobine (g/dL)	11.6 [11.0–12.1]	11.4 [10.9–12.0]	11.6 [11.1–12.2]
Hématocrite (%)	34.2 [33.3–35.5]	34.1 [33.0–35.0]	34.2 [33.4–37.1]
VGM (fL)	78.6 [76.9–80.8]	79.3 [77.3–81.4]	78.3 [76.5–79.6]
Plaquettes (G/L)	368.0 [329.0–465.0]	364.0 [310.0–465.0]	391.5 [339.5–453.5]
Ferritine (µg/L)	31.0 [20.0–45.0]	32.0 [22.0–50.2]	27.5 [14.2–38.2]
CST (%)	11.0 [8.0–17.8]	11.0 [8.0–17.8]	11.5 [8.8–16.5]
Carence martiale			
Oui	35 (92.2)	16 (88.9)	19 (95)
Non	3 (0.8)	2 (11.1)	1 (5)
Anémie			
Oui	3 (7.9)	2 (11.1)	1 (5)
Non	35 (92.1)	16 (88.9)	19 (95)
Type de chirurgie			
Scaphocéphalie	18 (47.3)	10 (55.6)	8 (40)
Trigonocéphalie	9 (23.7)	4 (22.2)	5 (25)
Brachycéphalie	6 (15.8)	2 (11.1)	4 (20)
Plagiocéphalie	5 (13.2)	2 (11.1)	3 (15)

Variables quantitatives exprimées en médiane [IQR 25-75%] et variables qualitatives exprimées en effectifs (%).

ASA : American Society of Anesthesiologist physical status classification system. CST : coefficient de saturation de la transferrine. IMC : indice de masse corporelle. IV : intraveineux. PO : per os. VGM : volume globulaire moyen.

2. Critère de jugement principal

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes (IV vs PO) sur la variation d'hémoglobine entre le bilan de référence et le bilan réalisé la veille de l'intervention (**Table II**).

Table II. Critère de jugement principal et bilan biologique de la veille de l'intervention.

Groupe	IV (n=18)	PO (n=20)	p-value
Delta – Hémoglobine _{initiale/J-1}	2.4 [0.5-3.1]	2.1 [0.3-3.4]	0.78
Bilan biologique J-1			
Hémoglobine (g/dL)	13.4 [12.3–14.7]	14.2 [11.7–14.6]	0.86
Hématocrite (%)	42.6 [36.9–45.1]	44.0 [36.6–45.5]	0.75
VGM (fL)	83.1 [79.2–83.8]	80.5 [79.1–82.9]	0.44
Plaquettes (G/L)	402.0 [334.2–494.5]	345.0 [321.0–417.5]	0.17
Ferritine (µg/L)	81.5 [64.8–117.5]	25.5 [15.2–40.8]	< 0.01*
CST (%)	12.5 [8.8–14.0]	14.5 [10.8–20.8]	0.20
Carence martiale J-1			
Oui	10 (55.6)	19 (95)	< 0.01*
Non	8 (44.4)	1 (5)	
Anémie J-1			
Oui	0 (0)	1 (5)	
Non	18 (100)	19 (95)	
Durée de l'intervention	122.5 [70.5–195.0]	170.5 [105.0–218.0]	0.27
Delta – Ferritine _{initiale/J-1}	45.5 [37.0-76.0]	-1.5 [-16.25-11.0]	< 0.01*

Variables quantitatives exprimées en médiane [IQR 25-75%] et variables qualitatives exprimées en effectifs (%).
* : p-value significative si $p < 0.05$.

Delta – Hémoglobine : variation de l'hémoglobine entre le bilan initial et le bilan réalisé la veille de l'intervention (J-1).

Delta – Ferritine : variation de la ferritine entre le bilan initial et le bilan réalisé la veille de l'intervention (J-1).

IV : intraveineux. CRP : protéine C réactive. CST : coefficient de saturation de la transferrine. PO : per os. VGM : volume globulaire moyen.

3. Critères de jugement secondaires

3.1. Bilan biologique de la veille de l'intervention

Les résultats du bilan biologique réalisé à J-1 sont disponibles dans la **Table II**. On ne retrouvait pas de différence sur le taux d'hémoglobine à J-1 entre les groupes. On retrouvait une élévation significative de la ferritinémie à J-1 dans le groupe IV versus PO.

3.2. Évolution du stock martial

Dans le groupe IV après supplémentation martiale, on retrouvait une diminution de la proportion de patients carencés, avec une absence de patient profondément carencé. En revanche, dans le groupe PO la proportion de patients carencés restait stable malgré la supplémentation (**Figure 3** et **Annexe IX**).

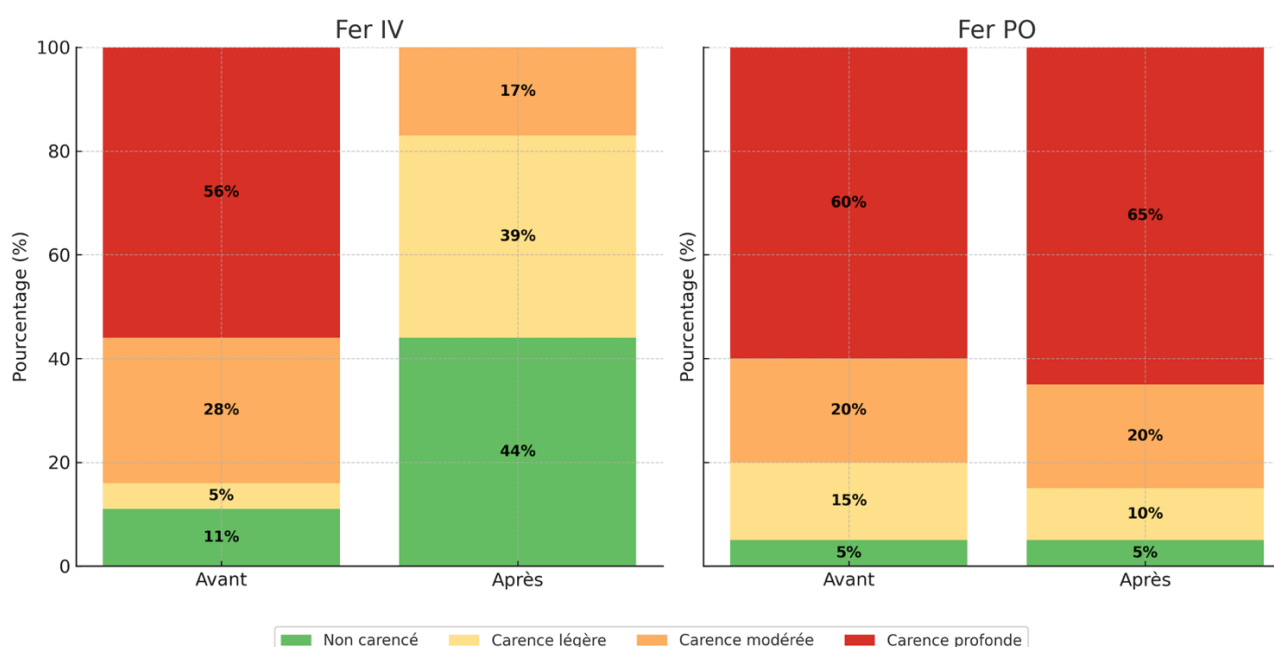


Figure 3. Répartition des patients selon la classe de sévérité de la carence martiale (CM) (non carencé, CM légère, CM modérée, CM profonde) avant et après supplémentation martiale en fonction du groupe de traitement.

3.3. Évolution de l'hémoglobinémie

La **Figure 4** illustre l'évolution de l'hémoglobinémie au cours de l'étude.

La valeur médiane de l'hémoglobinémie à J-8 de l'intervention (avant l'éventuelle troisième injection d'EPO) était de 13.4 g/dL [13.1–14.0] dans le groupe IV et 13.5 g/dL [12.4–14.0] dans le groupe PO ($p = 0.75$) (**Annexe X**).

A J+2, l'hémoglobine était significativement plus basse dans le groupe IV (9.0 g/dL [8.0–9.6]) que dans le groupe PO (10.4 g/dL [9.2–10.8], $p = 0.04$).

La médiane du nadir de l'hémoglobine postopératoire était de 8.8 g/dL [7.8–9.4] dans le groupe IV et 9.1 g/dL [8.4–10.1] dans le groupe PO ($p = 0.19$).

A la sortie de l'hôpital, 77.8% ($n = 14$) des enfants du groupe IV et 65% ($n = 13$) des enfants du groupe PO étaient anémiés ($p = 0.48$).

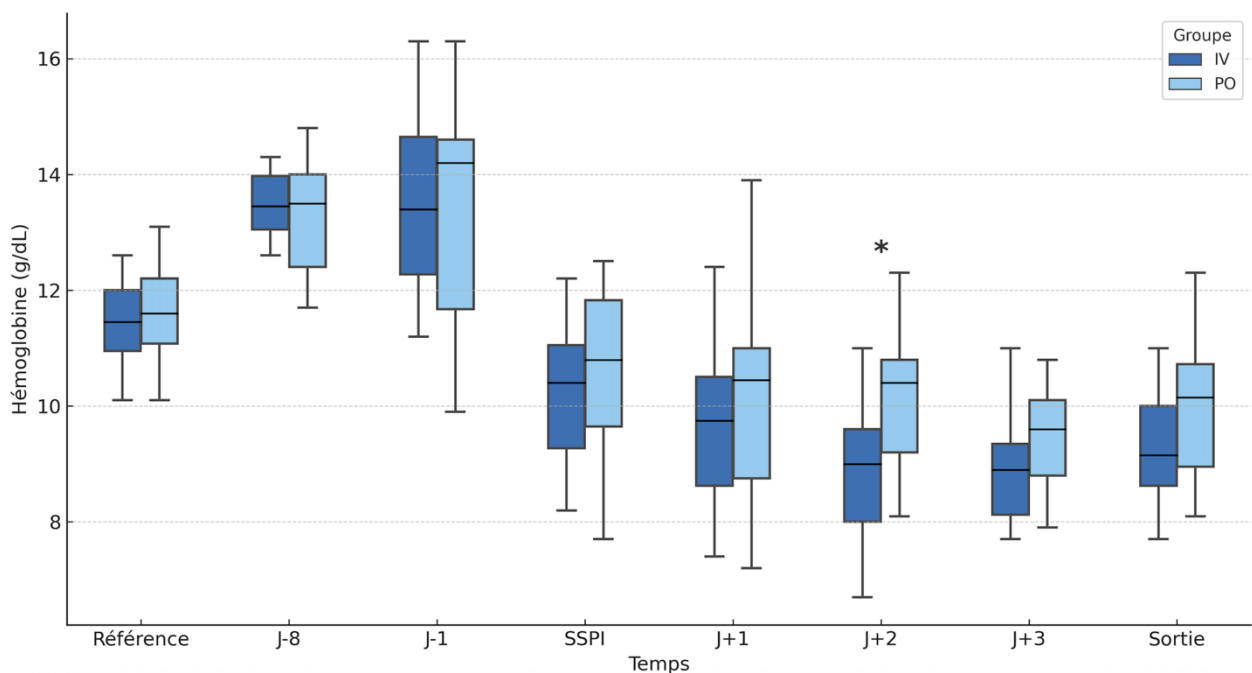


Figure 4. Evolution de l'hémoglobinémie au fil du temps en fonction du groupe de traitement.

* : p-value significative si $p < 0.05$.

3.4. Évaluation des saignements peropératoires

Peu de données étaient disponibles pour le recueil des saignements peropératoires ($n = 4$ dans le groupe IV et $n = 11$ dans le groupe PO). Le volume de saignement peropératoire était de 150 mL [88-212] dans le groupe IV et 100 mL [100-200] dans le groupe PO ($p = 0.89$).

3.5. Transfusion périopératoire

Au total, 6 enfants ont été transfusés dans le groupe IV et 14 enfants dans le groupe PO (33.3% vs 70%, $p = 0.05$) (**Figure 5**). Le volume transfusé était de 115 mL [79-140] dans le groupe IV et 120 mL [80-150] dans le groupe PO ($p = 0.76$), rapporté à 12 mL/kg [8.2-15.8] pour le groupe IV et 12 mL/kg [10-16] pour le groupe PO ($p = 0.83$). Parmi les patients transfusés, 17 patients ont été transfusés en peropératoire et 3 en postopératoire.

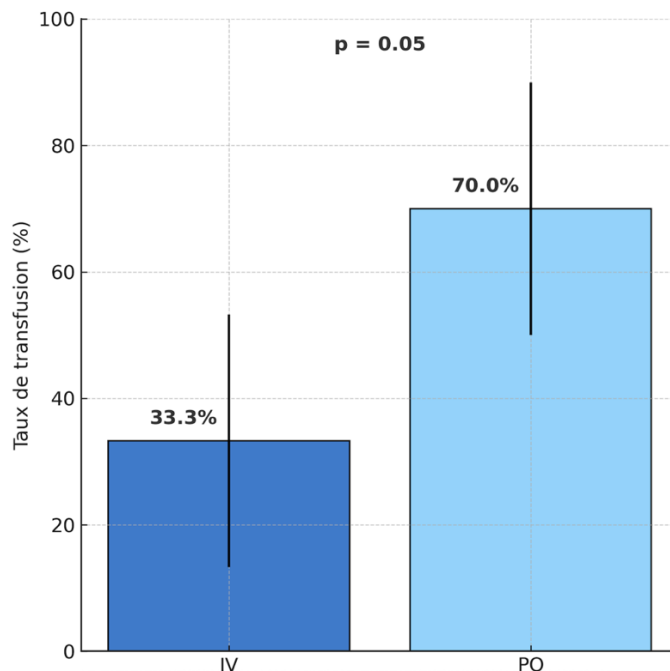


Figure 5. Proportion de patients transfusés en périopératoire en fonction du groupe de traitement (IV vs PO).

* : p-value significative si $p < 0.05$.

3.6. Critères de sécurité

3.6.1. Observance du traitement per os

Chez les patients ayant répondu au questionnaire de Morisky modifié à 7 questions (n = 18), le score moyen était de 6 sur 7 points avec une médiane à 7.

Parmi les patients ayant complété l'échelle visuelle analogique (EVA) d'observance (n = 19), le score moyen était de 8,6 sur 10 points (0 = traitement non donné ; 10 = traitement donné sans aucun oubli) avec une médiane à 10.

3.6.2. Évènements indésirables

Aucun évènement indésirable n'a été rapporté au cours de l'injection de carboxymaltose ferrique. En revanche, plus de la moitié des patients du groupe PO (n = 11, 53%) ont rapporté des effets indésirables gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements ou diarrhées.

Seulement 3 patients n'ont pas reçu la totalité des trois injections hebdomadaires d'EPO (1 patient du groupe PO et 2 patients du groupe IV). L'un d'entre eux en raison d'un surdosage en EPO lors de la deuxième administration, les deux autres sans raison rapportée. Aucun effet indésirable n'a été relevé lors des différentes administrations d'EPO (y compris pour le patient ayant reçu un surdosage).

3.6.3. Complications postopératoires

Concernant la survenue de complications postopératoires, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes IV versus PO (3 évènements dans le groupe IV vs 4 évènements dans le groupe PO, $p = 1.0$).

Un patient du groupe IV et un patient du groupe PO ont été pris en charge pour une infection superficielle de site opératoire, sans désunion de la cicatrice. L'évolution a été favorable après des soins locaux.

Un patient du groupe IV et un patient du groupe PO ont été victimes d'ischémie subaiguë de membre inférieur (thrombose de l'artère fémorale commune sur cathéter artériel posé au site fémoral). L'évolution a été favorable après retrait du cathéter et instauration d'une anticoagulation curative. Le patient du groupe PO s'est compliqué d'une bactériémie à *Enterococcus faecalis* avec nécessité d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Un patient du groupe PO s'est compliqué d'une infection urinaire à *Escherichia coli* d'évolution favorable après antibiothérapie adaptée.

Un patient du groupe PO a présenté des lésions d'allure ischémique au niveau des extrémités, probablement en lien avec de fortes doses d'amines vasopressives en per-opératoire. Les lésions ont été résolutes après soins locaux.

Un patient du groupe IV s'est compliqué d'une bronchiolite à *Rhinovirus* durant l'hospitalisation, sans critère de gravité respiratoire.

Il n'a pas été retrouvé de complication thrombo-embolique chez l'enfant ayant reçu un surdosage en EPO lors de la deuxième injection (surdosage de dix fois la dose recommandée).

La durée de séjour était de 5 jours [4-6] dans le groupe IV et 6 jours [5-6] dans le groupe PO, sans différence significative ($p = 0.09$).

3.7. Bilan du sixième mois postopératoire

Peu de données ont été recueillies au sixième mois du postopératoire (5 patients dans le groupe IV et 6 patients dans le groupe PO). La valeur de l'hémoglobine à M+6 dans le groupe IV était de 12.6 g/dL [12.1-12.7] et 11.7 g/dL [11.4-12.2] dans le groupe PO ($p = 0.18$). La ferritinémie à M+6 dans le groupe IV était de 55.7 µg/dL [31.9-62.2] et 51.4 µg/dL [49.3-74.2] dans le groupe PO ($p = 0.79$). Aucun patient n'était anémié. Dix patients sur onze étaient carencés en fer à M+6.

4. Analyses

4.1. Transfusion périopératoire

Une analyse univariée a été réalisée afin d'explorer les facteurs de risque associés à la transfusion périopératoire. Ces résultats sont affichés dans la **Table III**.

Les enfants transfusés avaient un âge moyen plus élevé, un poids moyen plus élevé et une taille plus grande. Le type de chirurgie était significativement associé au risque transfusionnel, avec un recours à la transfusion plus fréquent chez les enfants opérés d'une trigonocéphalie, brachycéphalie ou plagiocéphalie par rapport à une scaphocéphalie. Le temps opératoire était aussi associé à une augmentation du risque transfusionnel périopératoire. Le groupe de traitement IV était à la limite de la significativité.

Table III. Analyse univariée – Facteurs de risque associés à la transfusion périopératoire.

Variable	Non transfusés (n=18)	Transfusés (n=20)	p-value
Âge (mois)	6.0 [5.0–9.2]	11.0 [10.0–12.0]	0.02*
Sexe (masculin)	12 (66.7)	16 (80)	0.47
Poids (kg)	7.2 [6.8–8.4]	8.6 [7.6–9.6]	0.01*
Taille (cm)	65.0 [64.0–70.0]	71.0 [68.0–74.2]	< 0.01*
Hémoglobine J-1 (g/dL)	13.9 [12.6–14.9]	13.6 [11.7–14.5]	0.47
Ferritine J-1 (µg/L)	69.0 [38.2–87.0]	40.0 [22.2–67.5]	0.20
CST J-1 (%)	13.0 [11.0–14.0]	14.0 [8.5–18.5]	0.86
Carence martiale J-1	13 (72.2)	16 (80)	0.71
Anémie – Bilan de référence	2 (11.1)	1 (5)	0.59
Type de chirurgie			< 0.01*
Scaphocéphalie	14 (77.7)	4 (20)	
Trigonocéphalie	1 (5.6)	8 (40)	
Brachycéphalie	2 (11.1)	4 (20)	
Plagiocéphalie	1 (5.6)	4 (20)	
Durée de l'intervention (min)	80.5 [69.0–113.8]	206.0 [175.2–225.5]	< 0.01*
Groupe IV	12 (66.7)	6 (30)	0.05

Variables quantitatives exprimées en médiane [IQR 25-75%] et variables qualitatives exprimées en effectifs (%).

* : p-value significative si $p < 0.05$.

CST : coefficient de saturation de la transferrine. IV : intraveineux. PO : per os. VGM : volume globulaire moyen.

Les résultats de l'analyse multivariée sont visibles dans la **Table IV**.

Seuls deux facteurs sont apparus significativement associés au risque de transfusion périopératoire : la durée opératoire prolongée (facteur de risque) et la supplémentation martiale intraveineuse (facteur protecteur).

La variable « type de chirurgie » n'a pas pu être intégrée dans l'analyse multivariée (présence d'une variable colinéaire).

Table IV. Analyse multivariée – Facteurs de risque associés à la transfusion périopératoire.

Variable	OR	[IC95%]
Poids (kg)	0.62	[0.22-1.75]
Durée de l'intervention (min)	1.04	[1.01-1.07]
Groupe IV	0.12	[0.02-0.97]

IV : intraveineux. OR : odds ratio. IC95% : intervalle de confiance de l'odds ratio à 95%. PO : per os.

4.2. Complications postopératoires

Une analyse univariée a été réalisée afin d'identifier d'éventuels facteurs associés à la survenue de complications postopératoires. Ces résultats sont affichés dans la **Table V**. Elle n'a pas mis en évidence de variable significativement associée aux complications postopératoires.

Table V. Analyse univariée – Facteurs de risque associés aux complications postopératoires.

Variable	Absence de complication (n=31)	Complication post-opératoire (n=7)	p-value
Âge (mois)	10.0 [5.0–12.0]	10.0 [6.0–10.5]	0.41
Sexe (masculin)	22 (71)	6 (85.7)	0.65
Poids (kg)	8.1 [7.0–9.0]	7.5 [7.0–8.1]	0.40
Taille (cm)	70.0 [64.5–73.0]	67.0 [66.5–70.5]	0.91
Hémoglobine J-1 (g/dL)	13.8 [11.8–14.6]	14.5 [12.3–15.2]	0.62
Ferritine J-1 (µg/L)	62.0 [25.5–83.0]	43.0 [31.5–94.0]	1.0
CST J-1 (%)	12.0 [9.0–16.0]	15.0 [14.0–18.0]	0.35
Carence martiale J-1	24 (77.4)	5 (71.4)	1.0
Anémie – Bilan de référence	3 (9.7)	0 (0)	1.0
Type de chirurgie			0.99
Scaphocéphalie	14 (45.2)	4 (57.1)	
Trigonocéphalie	8 (25.8)	1 (14.3)	
Brachycéphalie	5 (16.1)	1 (14.3)	
Plagiocéphalie	4 (12.9)	1 (14.3)	
Durée de l'intervention (min)	150.0 [78.5–214.5]	140.0 [75.0–196.0]	0.62
Groupe IV	15 (48.4)	3 (42.9)	1.0

Variables quantitatives exprimées en médiane [IQR 25-75%] et variables qualitatives exprimées en effectifs (%).

* : p-value significative si $p < 0.05$

IV : intraveineux. PO : per os.

Devant le peu d'évènements notifiés et l'absence d'association significative lors de l'analyse univariée, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée afin d'identifier les facteurs associés au risque de complications postopératoires.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre étude, conduite au CHU d'Angers dans le cadre du protocole multicentrique IRON KID, avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une supplémentation martiale intraveineuse versus orale, en association à l'époétine alfa, sur l'optimisation préopératoire du statut hématologique des enfants opérés de crâniosténose.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes IV et PO concernant la variation de l'hémoglobine entre le bilan initial et le bilan réalisé après supplémentation martiale. Ce résultat suggère que, dans les deux groupes de supplémentation martiale, l'association à l'EPO permet une élévation rapide de l'hémoglobinémie préopératoire. Le bilan biologique prélevé avant la troisième injection d'EPO (J-8) montre une augmentation de l'hémoglobinémie importante dès 14 jours après le début d'une supplémentation martiale orale quotidienne ou une dose unique de CMF. Ce constat rejoint les données de la littérature, où l'efficacité de l'EPO pour stimuler rapidement l'érythropoïèse est bien documentée (26).

En revanche, la ferritine à J-1 était significativement plus élevée dans le groupe IV, traduisant une reconstitution rapide et efficace des réserves martiales par le carboxymaltose ferrique. Cette observation concorde avec des études pédiatriques ayant montré la supériorité du fer intraveineux sur le fer oral en termes de correction de la carence martiale et de reconstitution des réserves (23,25). L'absence de problème majeur d'observance dans le groupe PO suggère que la moindre efficacité du fer oral est liée à sa biodisponibilité réduite, plutôt qu'à un défaut d'adhérence au traitement (31).

Bien que le taux d'hémoglobine préopératoire soit comparable entre les deux groupes, la proportion de patients transfusés était plus élevée dans le groupe PO par rapport au groupe

IV, différence non significative mais proche du seuil. Cette observation pourrait s'expliquer par la différence majeure de ferritinémie préopératoire entre les groupes. Les patients supplémentés par voie IV avaient des réserves martiales partiellement (voire totalement) reconstituées, contrairement au groupe PO chez qui la carence n'était pas corrigée. La ferritine reflète la biodisponibilité en fer pour l'érythropoïèse et constitue un élément central du PBM. Plusieurs travaux ont montré que l'hémoglobine préopératoire, bien qu'importante, ne suffit pas pour prédire le risque transfusionnel. En effet, la qualité des réserves martiales est tout aussi déterminante. Dans un essai randomisé en chirurgie abdominale majeure, Froessler et al. (2016) ont démontré que le fer IV permettait une correction plus rapide de la ferritine et s'accompagnait d'une réduction significative du recours transfusionnel par rapport au fer oral (32). Ainsi dans notre cohorte, même si l'hémoglobine préopératoire était sensiblement la même dans les deux groupes, la différence de ferritinémie a probablement conditionné la tolérance à l'anémie et à la capacité de régénération érythrocytaire postopératoire. Cela pourrait expliquer la tendance à une moindre transfusion dans le groupe IV.

Nous avons retrouvé une hémoglobine significativement plus basse dans le groupe IV à J+2. Ce résultat s'explique probablement par le recours plus fréquent à la transfusion dans le groupe PO, qui augmente mécaniquement l'hémoglobine postopératoire. Plus de 70% des enfants étaient anémiés à la sortie d'hospitalisation (versus 8% au bilan initial). Cela illustre la sévérité du retentissement hématologique de la chirurgie.

L'analyse univariée a mis en évidence plusieurs facteurs associés au risque transfusionnel : l'âge, le poids, la taille, la durée opératoire et le type de crâniosténose. Ces résultats s'expliquent probablement par la complexité accrue et la durée plus longue des chirurgies de trigonocéphalie, brachycéphalie ou plagiocéphalie. Elles sont plus rares et plus techniques que les chirurgies de scaphocéphalie. Dans une cohorte monocentrique de 100 enfants opérés

d'une craniosténose non syndromique, Chocron et al. (2020) avaient déjà montré que la durée opératoire était le principal facteur prédictif indépendant de transfusion, les remodelages antérieurs (trigono-, plagiocéphalie antérieure) étant les plus longs et les plus pourvoyeurs de transfusion (33).

En analyse multivariée dans notre cohorte, deux facteurs sont restés indépendamment associés au risque transfusionnel : la durée opératoire prolongée comme facteur de risque et la supplémentation martiale intraveineuse comme facteur protecteur. Ces résultats concordent avec ceux d'une large étude multicentrique qui avait identifié plusieurs facteurs de risque indépendants de transfusion en chirurgie de craniosténose (âge < 24 mois, anémie préopératoire, durée opératoire prolongée, absence d'antifibrinolytiques) (34). La réduction du temps chirurgical semble constituer un levier essentiel de la stratégie de préservation du capital sanguin dans ce contexte. Néanmoins, des études de plus grande ampleur restent nécessaires pour explorer cette hypothèse. Le mode de supplémentation martiale apparaît quant à lui comme un facteur modifiable : la voie intraveineuse semble amener un bénéfice transfusionnel, même si la puissance statistique limitée de notre cohorte nous oblige à considérer ces résultats avec prudence. Les tendances observées avec nos données seront confirmées ou non avec l'analyse globale réalisée sur l'effectif total de l'étude IRON KID.

Le type de chirurgie n'a pas pu être intégré dans l'analyse multivariée en raison d'une limitation statistique. Cette tendance n'a donc pas pu être confirmée.

Nous avons observé une prévalence élevée de carence martiale initiale dans notre cohorte (92% des enfants). Six mois après l'intervention, bien que les données recueillies soient incomplètes, la proportion reste importante (91%). Cette fréquence élevée reflète probablement des apports alimentaires insuffisants par rapport aux besoins accrus en fer du jeune enfant (35). Le statut nutritionnel global des enfants n'a pas été évalué de manière détaillée dans notre étude, il est pourtant susceptible d'influencer le statut martial. La

croissance rapide de l'enfant et l'expansion de son volume sanguin impliquent des besoins importants en fer durant la petite enfance. Un interrogatoire diététique bien conduit permet généralement de trouver l'origine du déficit martial (diversification tardive, allaitement exclusif prolongé, régime végétarien non complété, absence de consommation de produits carnés/légumineuses, etc.). Ces grandes différences de régime alimentaire dans l'enfance peuvent expliquer la fréquence de la CM observée dans notre cohorte. La carence martiale, au-delà du risque d'anémie, est aujourd'hui reconnue pour son impact négatif sur le développement cognitif, moteur et comportemental de l'enfant, même en l'absence d'anémie manifeste (16). Il semble donc plus que nécessaire de la dépister et la corriger, tant pour le neurodéveloppement de l'enfant que pour réduire le risque transfusionnel en milieu chirurgical. Ces données renforcent l'intérêt d'un dépistage systématique de la CM et d'une correction ciblée dans le cadre d'un protocole de PBM.

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque significatif de complication postopératoire. Cette absence est probablement liée au faible nombre d'évènements, limitant la puissance statistique. Pourtant, la littérature chez l'adulte montre que la carence martiale est associée à une augmentation des complications infectieuses, à un retard de cicatrisation et à un allongement du séjour (36,37). Une étude récente, menée par Munoz et al. en chirurgie cardiaque adulte, a montré qu'une ferritine préopératoire basse était associée à des issues postopératoires défavorables, notamment une prolongation du séjour en soins intensifs et une augmentation des complications postopératoires (38). Chez l'enfant les données sont encore rares, mais on peut penser que la correction de la CM pourrait améliorer le pronostic global postopératoire, notamment dans le cadre de la chirurgie de crâniosténose avec un séjour en réanimation postopératoire systématique.

Aucun effet indésirable grave en lien avec l'administration d'EPO n'a été observé, y compris chez un patient ayant reçu un surdosage accidentel. De même, aucun évènement indésirable sévère n'a été rapporté avec le carboxymaltose ferrique. Bien que des études randomisées de plus grande ampleur soient nécessaires en pédiatrie, ces données confirment l'excellente tolérance déjà rapportée du fer IV et de l'EPO en pédiatrie (25,27).

Notre travail a plusieurs points forts. Il s'agit d'une analyse rétrospective consacrée aux patients inclus au CHU d'Angers dans le cadre de l'étude IRON KID, essai prospectif contrôlé randomisé évaluant un protocole de *Patient Blood Management* pédiatrique en chirurgie de crâniosténose. Les études sur le sujet restent rares. Ce travail met en valeur l'intérêt d'une supplémentation martiale intraveineuse comparée à la voie orale, en association à l'époétine alfa, dans une population homogène d'enfants. Le suivi et le recueil systématique des effets indésirables liés à la supplémentation martiale et à l'époétine alfa ont permis d'évaluer la tolérance et la sécurité des interventions (39). La tolérance des traitements a été excellente, sans effet indésirable grave, ce qui soutient la faisabilité et la sécurité d'un tel protocole chez l'enfant en bas âge.

Certaines limites doivent néanmoins être soulignées. De nombreux patients n'ont pas pu être inclus pour des contraintes logistiques (déprogrammations au bloc opératoire secondaires à l'épidémie de SarsCov2), ce qui réduit la puissance statistique de l'étude et limite la généralisation des résultats. Notre analyse est monocentrique avec un effectif restreint de patients. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence et ils nécessitent une confirmation sur des effectifs plus larges (notamment grâce à l'étude IRON KID complète). Par ailleurs, la plupart de nos patients inclus étaient plus jeunes (âge moyen de 8 mois) que l'âge recommandé dans l'AMM du médicament, ce qui peut limiter l'extrapolation des résultats. Enfin, nous n'avons pas réalisé d'analyse coût-efficacité. Cette analyse est prévue dans l'étude

IRON KID afin d'apprécier l'impact économique d'une implémentation d'un protocole de PBM dans le système de soins. Nous pouvons d'ores et déjà être amenés à penser que cela pourrait permettre une réduction globale des dépenses hospitalières en diminuant le recours à la transfusion périopératoire et ses éventuelles complications.

Pour conclure, notre étude suggère que la mise en œuvre d'un protocole de *Patient Blood Management* associant une supplémentation martiale – quelle qu'en soit la voie d'administration – à l'époétine alfa permet une augmentation notable de l'hémoglobine en préopératoire. La supplémentation intraveineuse semble corriger plus rapidement et de façon plus complète les réserves martiales que la supplémentation orale, assurant ainsi une meilleure disponibilité du fer pour l'érythropoïèse. Cette efficacité biologique du fer intraveineux se traduit par une tendance à une réduction du risque transfusionnel périopératoire. L'utilisation raisonnée du fer IV pourrait donc contribuer à limiter le recours aux produits sanguins labiles, à réduire les complications transfusionnelles et à raccourcir la durée d'hospitalisation. Ces résultats, bien que limités par la taille de l'échantillon, plaident en faveur de l'intégration systématique d'un protocole pédiatrique de PBM avant chirurgie de crâniosténose, incluant le dépistage et la correction de la carence martiale, avec une place privilégiée pour le fer intraveineux. Des études prospectives de plus grande ampleur restent nécessaires pour confirmer ces observations et déterminer la stratégie optimale de supplémentation martiale selon le profil des enfants.

Proposition d'un algorithme de **PBM** pédiatrique en chirurgie de crâniosténose

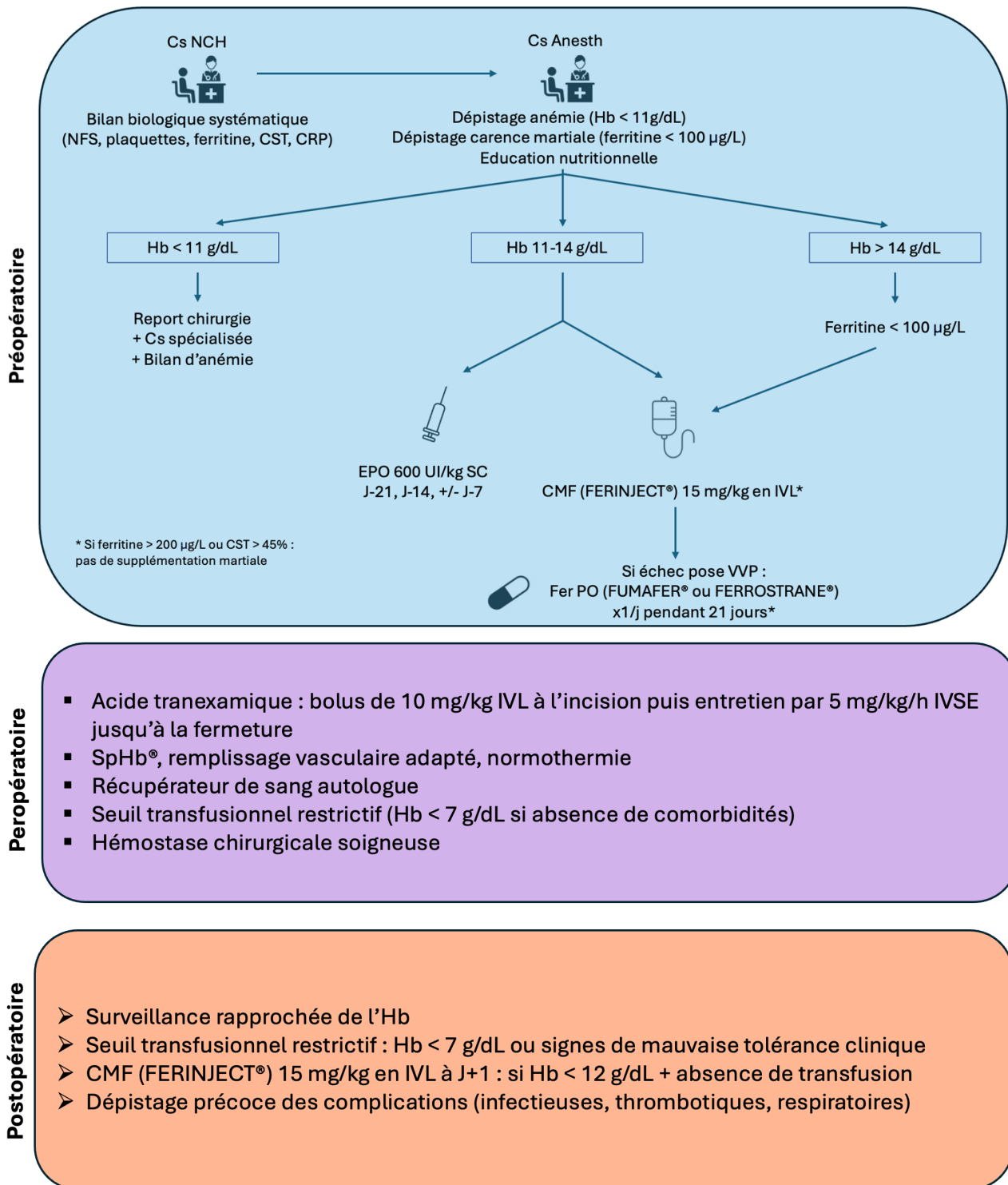


Figure 6. Proposition d'un algorithme de Patient Blood Management pédiatrique pour une chirurgie de crâniosténose.

Anesth : anesthésiste. CMF : carboxymaltose ferrique. CRP : protéine C réactive. Cs : consultation. CST : coefficient de saturation de la transferrine. EPO : époétine alfa. Hb : hémoglobine. IVL : intraveineuse lente. NCH : neurochirurgien. NFS : numération formule sanguine. SC : sous-cutanée. VVP : voie veineuse périphérique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*. 2012;109(1):55-68. doi:10.1093/bja/aes139
2. Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient blood management is associated with reduced red blood cell utilization and safe for patient's outcomes: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg*. 2016;264(2):p 203-211. doi:10.1097/SLA. 0000000000001747
3. Goobie SM, Faraoni D. Perioperative paediatric patient blood management: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):168-79. doi:10.1016/j.bja.2024.10.009.
4. Cammarata-Scalisi F, Avendaño A, Callea M, et al. Syndromic craniosynostosis: a review. *J Int Dent Med Res*. 2016;9(3):262-6.
Disponible sur: http://www.jidmr.com/journal//DENTISTRY/2016/vol9_no3/23_D16_Michele_Callea.pdf (consulté le 20 août 2025)
5. Orliaguet G, Meyer P, Blanot S. Prise en charge anesthésique des craniosténoses. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21(2):111-8. doi:10.1016/S0750-7658(01)00553-8
6. Kearney RA, Rosales JK, Howes WJ. Craniosynostosis: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth*. 1989;36(4):473-7. doi:10.1007/BF03005423
7. Stricker PA, Goobie SM, Cladis FP, Haberkern CM, Meier PM, Reddy SK, et al.; Pediatric Craniofacial Collaborative Group. Perioperative outcomes and management in pediatric complex cranial vault reconstruction: a multicenter observational study from the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1069-78. doi:10.1097/ALN.0000000000001481
8. Mechoud S. Qualité de vie des patients atteints d'une craniosténose non syndromique et de leurs familles [mémoire Internet]. 2022.
Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03693989v1/document> (consulté le 20 août 2025).
9. Gance LG, Fleming FJ, Meredith UW. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Periop Med*. 2011;1(1):2. doi:10.1186/2047-0525-1-2
10. Ferraris VA. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*. 2012;147(1):49-55. doi:10.1001/archsurg.2011.316
11. Haute Autorité de Santé. Gestion du capital sanguin en pré-, per- et post-opératoire en chirurgie et en obstétrique: recommandations de bonne pratique [Internet]. Paris: HAS; 2022.
Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/recommandations_pbm_mel.pdf (consulté le 20 août 2025).
12. Pasricha SR, Rogers L, Branca F, Garcia-Casal MN. Measuring haemoglobin concentration to define anaemia: WHO guidelines. *Lancet*. 2024;403(10440):1963-6. doi:10.1016/S0140-6736(24)00505-1.
13. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1396-407. doi:10.1016/S0140-6736(11)61381-0
14. Lasocki S, Rineau E. Prise en charge préopératoire de la carence martiale [Internet]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Prise_charge_preoperatoire_de_la_carence_martiale.pdf (consulté le 20 août 2025).
15. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/346655/9789240035744-eng.pdf> (consulté le 20 août 2025).
16. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New insights into iron deficiency anemia in children: a practical review. *Metabolites*. 2022;12(4):289. doi:10.3390/metabo12040289
17. Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer [Internet]. Paris: HAS; 2011.
Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf (consulté le 20 août 2025).
18. Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer: indications, limites et modalités. *Rev Med Interne*. 2013;34(1):26-31. doi:10.1016/j.revmed.2012.06.004
19. Lepus CA, Samela K, Mokha JS. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose in children younger than 2 years with intestinal failure. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(4):899-903. doi:10.1002/ncp.10953
20. Pinski V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(5):335-8. PMID:18548962

21. Crary SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):615-9. doi:10.1002/pbc.22870
22. Mantadakis E, Tsouvala E, Xanthopoulou V, Chatzimichael A. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia: a single institution study. *World J Pediatr*. 2016;12(1):109-13. doi:10.1007/s12519-015-0078-4
23. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia who respond poorly to oral iron. *J Pediatr*. 2017;180:212-6. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.009
24. Roganovic J. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Clin Cases*. 2024;12(13):2138-42. doi:10.12998/wjcc.v12.i13.2138
25. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Hematol*. 2011;11(1):4. doi:10.1186/1471-2326-11-4
26. Oetgen ME, Litrenta J. Perioperative blood management in pediatric spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(7):480-8. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00169
27. Aljaaly HA, Aldekhayel SA, Diaz-Abele J, Karunanayka M, Gilardino MS. Effect of erythropoietin on transfusion requirements for craniostomosis surgery in children. *J Craniofac Surg*. 2017;28(5):1315-9. doi:10.1097/SCS.0000000000003540
28. Dadure C, Sauter M, Bringuier S, Bigorre M, Raux O, Rochette A, et al. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniostomosis surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*. 2011;114(4):856-61. doi:10.1097/ALN.0b013e318210f8ec
29. Haute Autorité de Santé, ANSM. Transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives [Internet]. Paris: HAS; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_anesthesie_reanimation_chirurgie_urgence_-_fiche_de_synthese.pdf (consulté le 20 août 2025).
30. Centre for Perioperative Care (CPOC). Guideline for the management of anaemia in the perioperative pathway [Internet]. London: CPOC; 2022. Disponible sur: https://www.cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2022-09/1.%20CPOC_GuidelinefortheManagementofAnaemia_September2022.pdf (consulté le 20 août 2025).
31. Vaulont S. Métabolisme du fer. *Arch Pediatr*. 2017;24(5 Suppl 1):5S32-9. doi:10.1016/S0929-693X(17)30164-8.
32. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;264(1):41-6. doi:10.1097/SLA.0000000000001646
33. Chocron Y, Azzi AJ, Galli R, Alnaif N, Atkinson J, Dudley R, et al. Operative time as the predominant risk factor for transfusion requirements in nonsyndromic craniostomosis repair. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(1):e2592. doi:10.1097/GOX.0000000000002592
34. Fernandez PG, Taicher BM, Goobie SM, Gangadharan M, Homi HM, Kugler JA, Skitt R, Cai L, Polansky M, Stricker PA; Pediatric Craniofacial Collaborative Group. Predictors of transfusion outcomes in pediatric complex cranial vault reconstruction: a multicentre observational study from the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Can J Anaesth*. 2019 May;66(5):512-26. doi:10.1007/s12630-019-01307-w
35. Tounian P, Chouraqui JP. Fer et nutrition. *Arch Pediatr*. 2017;24(5 Suppl 1):5S23-31. doi:10.1016/S0929-693X(17)30163-6
36. Campfort M, Perrault T, Blanchard-Daguet A, Rineau E, Lasocki S. Associations between preoperative iron deficiency and postoperative infection in patients undergoing major surgery (CARIPO): a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2025;80(2):142-50. doi:10.1111/anae.16227
37. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-47. doi:10.1111/anae.13773
38. Gao P, Wang X, Zhang P, Jin Y, Bai L, Wang W, et al. Preoperative iron deficiency is associated with increased blood transfusion in infants undergoing cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:887535. doi:10.3389/fcvm.2022.887535.
39. Anin C. Étude de faisabilité et sécurité d'une stratégie d'épargne sanguine comparant l'EPO associée au fer par voie intraveineuse ou orale en préopératoire de chirurgie de craniosténose [mémoire Internet]. 2023. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04211685/file/Clément%20ANIN.pdf> (consulté le 20 août 2025).

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma du déroulé de l'étude IRON KID.....	22
Figure 2. Flow chart.	23
Figure 3. Répartition des patients selon la classe de sévérité de la carence martiale (CM) (non carencé, CM légère, CM modérée, CM profonde) avant et après supplémentation martiale en fonction du groupe de traitement.	26
Figure 4. Evolution de l'hémoglobininémie au fil du temps en fonction du groupe de traitement.	27
Figure 5. Proportion de patients transfusés en périopératoire en fonction du groupe de traitement (IV vs PO).	28
Figure 6. Proposition d'un algorithme de Patient Blood Management pédiatrique pour une chirurgie de crâniosténose.....	40

LISTE DES TABLEAUX

Table I. Caractéristiques principales de la population.	24
Table II. Critère de jugement principal et bilan biologique de la veille de l'intervention.	25
Table III. Analyse univariée – Facteurs de risque associés à la transfusion périopératoire.	31
Table IV. Analyse multivariée – Facteurs de risque associés à la transfusion périopératoire.	32
Table V. Analyse univariée – Facteurs de risque associés aux complications postopératoires.	33

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	D
INTRODUCTION	11
MÉTHODES	16
1. Design de l'étude, critères d'inclusion et de non-inclusion	16
2. Intervention	17
3. Données recueillies	19
4. Critère de jugement principal	20
5. Critères de jugement secondaires	20
6. Suivi et sécurité	20
7. Analyses statistiques.....	21
8. Éthique.....	21
RÉSULTATS	23
1. Caractéristiques principales de la population	23
2. Critère de jugement principal	25
3. Critères de jugement secondaires	26
3.1. Bilan biologique de la veille de l'intervention	26
3.2. Évolution du stock martial.....	26
3.3. Évolution de l'hémoglobinémie	27
3.4. Évaluation des saignements peropératoires	28
3.5. Transfusion périopératoire	28
3.6. Critères de sécurité.....	29
3.6.1. Observance du traitement per os	29
3.6.2. Évènements indésirables	29
3.6.3. Complications postopératoires	29
3.7. Bilan du sixième mois postopératoire.....	30
4. Analyses.....	31
4.1. Transfusion périopératoire	31
4.2. Complications postopératoires	33
DISCUSSION ET CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	41
LISTE DES FIGURES	43
LISTE DES TABLEAUX.....	44
TABLE DES MATIERES	45
ANNEXES	I

ANNEXES

Habituellement, le traitement en fer est pris par voie orale pendant 3 semaines avant l'intervention. Nous constatons que ce traitement est contraignant, pas toujours bien toléré et par conséquent mal suivi. C'est pourquoi nous pensons qu'un apport en fer par voie intraveineuse serait mieux adapté car il nécessite qu'une seule administration et présente moins d'effets secondaires.

Présentation de l'étude :

- **objectifs de l'étude:**

Le but de cette étude à laquelle nous proposons de faire participer votre enfant est ainsi de comparer les deux modes d'administration du fer (oral ou intraveineux) associé à de l'EPO avant l'intervention de craniosténose.

Déroulement de l'étude :

- **Tirage au sort du mode d'administration du fer**

Si vous acceptez de faire participer votre enfant à cette étude, un consentement écrit et signé vous sera demandé. Après recueil de vos **consentements éclairés, un tirage au sort du mode d'administration du fer** (oral ou intraveineux) sera effectué de manière anonyme à l'aide d'un logiciel. Quel que soit le résultat (fer oral ou fer intraveineux), comme pour tous les enfants devant être opérés d'une craniosténose et dont les bilans sanguins répondent aux critères d'administration de ces traitements, l'anesthésiste planifiera les injections d'EPO, les administrations de fer (orales ou intraveineux) et les bilans nécessaires avant l'intervention de votre enfant.

- **Réalisation d'un bilan de référence et gestion des traitements préopératoires :**

Déroulement pour les patients du groupe fer oral :

Une prise de sang sera réalisée à la fin de la consultation d'anesthésie afin de faire le bilan préopératoire habituel (taux d'hémoglobine, bilan en fer et autres paramètres biologiques nécessaires avant une intervention)

Le médecin anesthésiste vous remettra également une ordonnance de fer oral pour que le traitement débute 21 jours avant l'intervention chirurgicale. La prise de fer par voie orale peut colorer les selles en noir, peut entraîner quelques troubles digestifs transitoires (inconfort digestif, nausées, constipation ou inversement diarrhée) ou très exceptionnellement entraîner une coloration brune des dents réversible lors de l'arrêt du traitement. Malgré ces troubles passagers, nous vous conseillons néanmoins de poursuivre ce traitement, indispensable pour que l'EPO soit efficace.

Déroulement pour les patients du groupe fer intraveineux :

A l'issue de cette consultation d'anesthésie votre enfant sera dirigé vers l'équipe responsable de l'injection de fer intraveineux. Juste avant l'administration du Ferinject® qui durera environ 15 minutes, une prise de sang sera réalisée afin de faire le bilan préopératoire habituel (taux d'hémoglobine, bilan en fer et autres paramètres nécessaires avant une intervention)



NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AUX REPRESENTANTS LEGAUX DES PATIENTS PARTICIPANT A L'ETUDE IRON KID

TITRE DE L'ETUDE : « Comparaison du taux d'hémoglobine préopératoire après administration d'époétine alpha associée à une supplémentation martiale orale versus intraveineuse avant chirurgie de craniosténose chez l'enfant »

Madame, Monsieur,

Lors de la consultation d'anesthésie, le médecin responsable de votre enfant vous a proposé de le faire participer à un protocole de recherche biomédicale dont le promoteur est le CHU de Montpellier (UF 9769). Ce projet se déroule dans deux centres en France. Au CHU de Montpellier, il est coordonné par l'investigateur principal de l'étude, le **Docteur Philippe PIRAT**, du Département d'Anesthésie Réanimation Femme-Mère-Enfant ; à Nice l'investigateur principal est le **Docteur François DE LA BRIERE** de la Fondation LENVAL pour enfants des Hôpitaux Pédiatriques et à Angers l'**investigateur principal est le Professeur Sigismond LASOCKI**.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de faire participer votre enfant. Vous pourrez à tout moment durant cette étude vous adresser aux médecins investigateurs pour leur poser toutes questions complémentaires. Vous pouvez vous faire assister par une personne de confiance.

Contexte

Votre enfant doit être opéré d'une craniosténose. Cette chirurgie est parfaitement standardisée mais entraîne une perte sanguine relativement importante qui peut nécessiter d'avoir recours à une transfusion de globules rouges (transfusion sanguine) pendant et après l'intervention.

Pour diminuer ce risque de transfusion, il est recommandé et habituel d'administrer de l'**époétine alpha (EPO)** durant les 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale afin d'augmenter les globules rouges et le taux d'hémoglobine préopératoires des patients. Afin d'optimiser cette stimulation sanguine par l'EPO, il est nécessaire d'**administrer également du fer avant l'intervention ; Le fer contenu dans l'alimentation étant insuffisant quand on demande à l'organisme une synthèse accrue et rapide d'hémoglobine.**

Il existe essentiellement deux moyens d'administrer le fer :

L'apport en fer peut-être réalisé par des médicaments se prenant par voie **orale** (poudre ou sirop à avaler) ou par injection **intraveineuse** (perfusion).

Votre enfant sera ensuite surveillé pendant 30 minutes comme pour toute administration intraveineuse de fer. L'administration de fer intraveineux peut entraîner une rougeur ou une induration au niveau de la perfusion et des troubles transitoires tels que des nausées, des maux de têtes, des étourdissements ou de l'hypertension.

Les réactions allergiques sont rares et ont été décrites essentiellement lors d'utilisation de fer intraveineux contenant des Dextrans. Le Ferinject® utilisé dans notre étude est dépourvu de cet agent potentiellement à risque.

Déroulement commun à tous les patients :

- **Administration d'EPO**

Le médecin anesthésiste va également vous remettre deux ordonnances :

- une ordonnance permettant d'obtenir les seringues d'EPO (EPREX®) à la pharmacie

- une ordonnance permettant de faire réaliser les trois injections d'EPO à une semaine d'intervalle par une infirmière à domicile.

Ce traitement devra débuter 21 jours avant l'intervention chirurgicale (J-21) et consistera en une injection à J-21, J-14 et J-7. Une prise de sang sera réalisée à J-8. Si le taux d'hémoglobine était supérieur ou égale à 15g/dl, la 3ème injection d'EPO ne serait pas nécessaire. Les seringues d'Eporex® sont à conserver au frigidaire, comme pour un vaccin. L'administration d'Eporex® peut entraîner une rougeur au point d'injection, quelques maux de tête, des diarrhées, des vomissements ou de la fièvre. Ces événements sont transitoires.

- **Le jour de l'hospitalisation de votre enfant (prise en charge habituelle)**

La veille de l'intervention, un bilan sanguin sera réalisé à l'hôpital afin de faire le bilan préopératoire habituel (taux d'hémoglobine, bilan en fer et autres paramètres nécessaires avant l'intervention).

. Le médecin anesthésiste effectuera ensuite la visite préopératoire comme il le fait pour tous les enfants avant une intervention et évaluera le suivi des traitements à domicile.

Le jour de l'intervention et le suivi

La technique anesthésique, la technique chirurgicale ainsi que la gestion péri-opératoire seront laissées au libre choix du médecin anesthésiste et du chirurgien comme dans la pratique habituelle.

3 jours après l'intervention, un bilan sanguin, identique à celui qui est réalisé la veille de l'intervention, sera réalisé à l'hôpital pour faire un bilan avant la sortie de l'hospitalisation.

Le suivi se terminera à 6 mois postopératoire, pendant cette période, des données médicales en lien avec la recherche seront collectées et une prise de sang sera à réaliser à 6 mois post opération dans un laboratoire à proximité de votre lieu d'habitation.

Durée de participation à l'étude :

La durée de participation à cette étude se déroulera au maximum sur 7 mois et 2 semaines, depuis la consultation d'anesthésie jusqu'à 6 mois après l'intervention.

Contraintes méthodologiques:

La participation à cette étude interventionnelle comporte des obligations : le tirage au sort afin de décider la voie d'administration du fer (oral ou intraveineux) et le recueil de données médicales pour répondre à nos objectifs. Cette étude se déroulera également en simple aveugle, c'est-à-dire que l'anesthésiste et le chirurgien qui effectueront l'opération et qui collecteront les données ne sauront pas quelle voie d'administration du fer votre enfant aura eu.

Ces aspects méthodologiques sont indispensables pour permettre une analyse objective des résultats de cette étude.

Cette étude prévoit la participation de 100 enfants.

Balace bénéfices Risques

-Bénéfices :

- Pour votre enfant : Un traitement permettant d'augmenter le taux d'hémoglobine préopératoire afin de limiter le risque de transfusion sanguine homologue.

- Pour la société : Une amélioration des connaissances scientifiques sur les apports en fer associés à l'EPO en préopératoire. La recherche de la meilleure efficacité de l'EPO en fonction du bilan martial initial ou d'un état inflammatoire sous-jacent. La confirmation de la bonne tolérance déjà décrite dans la littérature du produit chez l'enfant et de son efficacité, notamment dans cette indication de l'épargne sanguine péri-opératoire.

-Risques :

Groupe fer par voie orale: Le traitement martial oral entraîne des effets secondaires peu graves et fréquents d'inconforts digestifs qui sont responsables d'arrêts prématurés de traitements par les patients.

Groupe fer intraveineux : Le Ferinject® entraîne fréquemment des inconforts (maux de tête, nausées) lors de l'administration du produit mais l'injection est unique. Les réactions allergiques constituent un risque rare mais potentiellement grave du Ferinject®. Votre participation dans l'étude pourrait être éventuellement suspendue si vous ne respectez pas le bon déroulement du protocole, en particulier les injections d'Eporex®.

Vos Droits:

Vous médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, votre enfant continuera à bénéficier de son suivi médical et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Conformément à la réglementation, vous et votre enfant devez être bénéficiaire d'un régime de protection sociale pour participer à une recherche impliquant la personne humaine.

Conformément à l'article L.1111-6 du Code de la Santé Publique, vous pouvez désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou votre médecin traitant et qui sera consultée au cas où vous seriez hors d'état d'exprimer votre volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Elle

rend compte de votre volonté. Son témoignage prévaut sur tout autre témoignage. Cette désignation est faite par écrit et cosignée par la personne désignée. Elle est révisable et révoquable à tout moment.

Si vous le souhaitez, votre personne de confiance peut vous accompagner dans vos démarches et assister aux entretiens médicaux afin de vous aider dans vos décisions.

Vous pouvez retirer votre consentement lié à la participation de votre enfant à cette étude à tout moment, sans justification, sans conséquence sur la suite de son traitement ni la qualité des soins fournis et sans conséquence sur la relation avec le médecin, votre enfant serait suivi par la même équipe médicale et chirurgicale. Conformément à la réglementation, les données collectées avant le retrait de votre consentement pourront être analysées pour répondre aux objectifs de la présente recherche.

Cette étude ne comporte pas de période d'exclusion. Votre enfant pourra après l'issue de sa participation à cette étude, être inclus dans un autre projet de recherche.

Si vous acceptiez que votre enfant participe à cette recherche :

- votre enfant doit être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
- vous ne percevrez aucune indemnisation pour la participation de votre enfant à cette étude,

Vos protections

Les frais occasionnés spécifiquement par l'étude sont pris en charge par le promoteur (CHU Montpellier).

Les investigateurs de l'étude sont couverts par un contrat d'assurance dans la pratique de l'anesthésie.

Le promoteur qui assure la gestion, le coût de tous les frais, et la responsabilité de ce projet de recherche est le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier situé au 191, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier Cedex 5 - France.

Le CHU de Montpellier a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches impliquant la personne humaine, le Code de la Santé Publique (Titre 2 du Livre I du Code de La Santé Publique) et au décret n°2006-477 du 26 avril 2006 et à la loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 modifié.

Le CHU de Montpellier devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches interventionnelles, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat WIBCLT17132 auprès de la Société Lloyd's située : 8/10 rue Lamennais, 75008 Paris, France – 01 42 60 43 43 – lloydsparis@lloyds.com).

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM. (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux*, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887) dont la mission concerne l'indemnisation des victimes d'aléas thérapeutiques.

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine : les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation à un comité de protection des personnes ayant pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'étude, les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant : Le Comité de Protection des Personnes (CPP)

Est 4 a rendu un avis délibératif favorable le 22/05/2017. L'ANSM a également autorisé la réalisation de cette recherche le 04/05/2017 sous la référence 170075A-11

Aspect confidentiel des données :

Dans le cadre de la recherche à laquelle le *CHU de Montpellier* vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le responsable de ce traitement est le CHU de Montpellier.

Le médecin investigateur de l'étude et tout autre personnel de l'étude tenu au secret professionnel et sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement recueilleront des données médicales vous concernant. Ces informations, appelées « Informations personnelles », seront consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le promoteur. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront collectées sur une base de données sécurisée puis conservées à l'issue de la recherche, sous la responsabilité du Dr Philippe PIRAT pendant 15 ans.

Afin d'assurer la confidentialité des informations personnelles de votre enfant, ni son nom ni aucune autre information qui permettrait d'identifier directement ne seront saisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier que le médecin investigateur de l'étude fournira au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France.

L'analyse statistique des données personnelles sera automatisée et anonyme. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement ou de limitation des informations collectées vous concernant dans le cadre de ce traitement.

Dans certains cas, vous pouvez également refuser la collecte de vos données et vous opposer à ce que certains types de traitement des données soient réalisés. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

Vous pourrez retirer à tout moment votre accord concernant la collecte de vos données dans le cadre de ce traitement. Le cas échéant, conformément à l'article L.1122-1-1 du Code de la Santé Publique, les données vous concernant qui auront été recueillies préalablement à votre retrait de consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Enfin, vous pouvez demander à ce que les informations personnelles colligées vous soient fournies, à vous ou à un tiers, sous un format numérique (**droit de portabilité**).

Vos droits cités ci-dessus s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données du CHU de Montpellier (mail : dpo@chu-montpellier.fr) ou le médecin investigateur de l'étude, Dr Philippe PIRAT.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur, vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente en France, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Si le responsable de traitement souhaite effectuer un traitement ultérieur des données à caractère personnel vous concernant pour une finalité autre que celle pour laquelle vos données à caractère personnel ont été collectées, vous serez informé(e) au préalable quant à cette autre finalité, à la durée de conservation de vos données, et toute autre information pertinente permettant de garantir un traitement équitable et transparent.

Les informations concernant l'identité de votre enfant seront tenues confidentielles par son médecin. De plus si vous le souhaitez, vous serez informé, à votre demande, des résultats globaux de l'étude par l'investigateur. Si vous le souhaitez, l'équipe médicale donnera les informations relatives à cette étude à la personne de confiance que vous avez indiquée.

En cas de questions, d'événements indésirables ou de problèmes :

Vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude

Docteur Philippe PIRAT (pour le centre de Montpellier)

Département d'Anesthésie Réanimation Lapeyronie

CHU de Montpellier

Téléphone : 04-67-33-82-56

Ou

Docteur François DE LA BRIERE (pour le centre de Nice)

Fondation LENVAL pour enfants

Hôpitaux Pédiatriques de Nice.

Téléphone : 04-92-03-03-13

Professeur Sigismond L.ASOCKI (pour le centre d'Angers)

Anesthésie Réanimation Chirurgicale

CHU d'Angers.

Téléphone : 02 41 35 36 35

Coordonnées du médecin référent du patient

.....



**Consentement éclairé pour les parents ou représentants légaux
Etude IRON KID**

Nous soussignés,

Nom et prénom de la mère :

Nom et prénom du père :

Adresse :

Acceptons par la présents, que notre enfant (Nom et prénom).....

participe à la recherche intitulée « **Comparaison du taux d'hémoglobine préopératoire après administration d'époptine alpha associée à une supplémentation martiale orale versus intraveineuse avant chirurgie de craniosténose chez l'enfant** » dont le promoteur est le CHU de Montpellier, et qui est coordonnée par le Dr. PIRAT exerçant au CHU de Montpellier.

Ce formulaire a été établi conformément à la loi sur les recherches interventionnelles impliquant la personne humaine : titre 2 du livre I du code de la santé publique.

Nous avons lu ce jour la note d'information, et nous avons bien pris connaissance de l'objectif de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles. De plus, les conditions de sa réalisation nous ont été clairement indiquées par le médecin investigateur.

Nous certifions sur l'honneur que notre enfant est affilié à un régime de Sécurité Sociale.

Nous avons bien noté que le présent consentement ne décharge pas le promoteur et l'investigateur de leurs responsabilités et nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

L'accord de la participation de notre enfant est volontaire. Nous connaissons la possibilité qui nous est réservée à tout moment d'interrompre sa participation sans en fournir la raison et sans que cela ne lui porte préjudice.

Nous avons bien noté que nous avons le droit d'être informés des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Nous n'autorisons leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur. En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 Janvier 1978, modifiée par les lois n° 94-548 du 1er Juillet 1994, n° 2002-303 du 4 mars 2002, et 2004-801 du 6 août 2004, nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, puissent faire l'objet d'un traitement par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que les droits d'accès (article 39) et de rectification (article 40) que nous ouvrent les textes susvisés, pourront s'exercer à tout moment auprès du Docteur investigateur et que les données concernant notre enfant pourront nous être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de notre choix.

Nous avons bien noté que cette étude a reçu l'autorisation de l'ANSM en date du 04/05/2017 et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Est 4 le 22/05/2017.

Le promoteur de la recherche (CHU de Montpellier – 39 avenue Charles Flahaut 34295 Montpellier Cedex 5) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société *nom de la société (numéro de contrat)*.

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès, de rectification, de limitation du traitement de mes données et de réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : <https://www.cnil.fr/>. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées

dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Enfin, je dispose d'un droit de retrait de consentement à tout moment. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Nous avons bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.

Nous avons bien noté que nous ne percevons aucune indemnité pour la participation de notre enfant à cette recherche.

Nous avons lu et reçu un exemplaire de ce formulaire et nous acceptons que notre enfant participe au présent protocole.

Fait à

Signature de l'enfant	Signature de la mère*	Signature du père*	Signature du médecin
Le :	Le :	Le :	Le :



ATTESTATION SUR L'HONNEUR*

**Si l'autorité parentale n'est exercée que par un seul parent ou le représentant légal*

« Comparaison du taux d'hémoglobine préopératoire après administration d'époptine alpha associée à une supplémentation martiale orale versus intraveineuse avant chirurgie de craniosténose chez l'enfant »

Je soussigné (e) M., Mme,

Nom et prénom :

Agissant en qualité de (1) Père

Mère

Représentant légal

De l'enfant (Nom, Prénom) :

Atteste sur l'honneur, par la présente (1)

Etre seul titulaire du plein exercice de l'autorité parentale

Etre représentant légal dûment autorisé

Avoir délégation de l'autorité parentale

Fait à Le20.....

Signature :

(1) Cocher la case correspondante

ANNEXE II. Consentement éclairé pour les parents ou représentants légaux – Étude IRON KID.



CAHIER D'OBSERVATION UF 9769

« Comparaison du taux d'hémoglobine préopératoire après administration d'époétine alpha associée à une supplémentation martiale orale versus intraveineuse avant chirurgie de crâniosténose chez l'enfant »

IRON-KID

N° CENTRE : |__| (1 : Montpellier, 2 : Nice, 3 : Angers)

NOM : |__|__|__| (3 lettres du nom)

PRENOM : |__| (1^{ère} lettre du prénom)

N° PATIENT : |__|__|

<u>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</u>	Docteur PIRAT P. CHRU de Montpellier – Service Hôpital XXX Adresse, 34295 Montpellier Mail : p-pirat@chu-montpellier.fr/ tél. : 04 67 33 82 61 / Fax : 04 67 33 79 60
<u>PROMOTEUR ARC référent</u>	CHRU Montpellier Hôpital La Colombière Pavillon 32, av. Charles Flahault - 34295 Montpellier Mail : c-kaan@chu-montpellier.fr /tél:04 67 33 99 21/Fax : 04 67 33 91 72
<u>METHODOLOGISTE</u>	Sophie BRINGUIER Département de l'Information Médicale – Unité de Recherche Clinique et Biostatistiques Hôpital La Colombière Pavillon 1, av. Charles Flahault - 34295 Montpellier Mail : s-bringuierbranchereau@chu-montpellier.fr / tél. : 04 67 33 86 61 / Fax : 04 67 33 79 60

ANNEXE III. Cahier d'observation de l'étude IRON KID.

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ _ _ _	N° patient _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

CONSIGNES DE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION

- Avant d'utiliser le cahier d'observation, assurez-vous que le patient soit bien éligible.
 - Lorsque que vous écrivez, le rabat doit être placé sous la page dupliquée que vous remplissez pour éviter d'écrire sur les pages suivantes.
 - Le cahier d'observation doit être rempli avec un **stylo à bille noir** en exerçant une pression modérée afin que les données soient lisibles sur les feuillets autocopiants.
- Les cases à cocher permettent de choisir la(les) réponse(s) approprié(s) en faisant une croix sur la(les) case(s) correspondante(s) → Exemple : Oui Non
- Les valeurs et résultats doivent être placés dans les espaces prévus à cet effet. Chaque case est destinée à recevoir un caractère (chiffre, lettre...) et un seul. Un nombre de cases suffisant a été prévu pour permettre une réponse de taille maximale. Pour les valeurs numériques comportant au moins une décimale une case doit être prévue à cet effet. Le cas échéant, vous devez la faire figurer très visiblement. Ecrire le plus possible à droite avant la virgule, et à gauche après. **Ne pas laisser de case vide** pour les données numériques, mais mettre un zéro.
 - exemple : |_0_|_|_4_|_6_|_8_|_|_9_|
 - Les données à texte libre sont identifiées par des lignes en pointillés.
 - Si la réponse est "inconnue" ou "non fait", notez "NK" et si elle est non applicable "NA".
 - exemple : poids : |_|_|_N_|_|_K_|
 - Toute **correction doit être datée et identifiée par les initiales** de la personne autorisée qui l'effectue. La méthode correcte de correction consiste à rayer l'information erronée tout en la laissant lisible, par un simple trait. **Ne pas rendre illisible l'information initiale en crayonnant ou en utilisant des produits de correction ou d'effacement.**
- Dans le cas d'une modification totale de la page, barrez d'un grand trait noir la page et remplissez une photocopie qui sera insérée dans le cahier d'observation après avoir été datée et paraphée.
- Ne pas omettre de remplir la fiche de fin d'étude située à la fin du cahier d'observation que le patient termine normalement l'étude ou qu'il ne l'interrompt quel qu'en soit le motif.
 - Chaque fiche "Événement indésirable", une fois complétée, doit être datée et paraphée par l'investigateur.

Lors de la survenue d'un événement indésirable, remplir les rubriques correspondantes dans les visites en cours, et les feuillets de pharmacovigilance en fin de cahier d'observation. Adresser par fax (04.67.33.91.72) au fur et à mesure des visites.
En cas d'événement indésirable grave, un formulaire d'alerte disponible dans le classeur investigateur doit également être complété. Ce document doit être faxé SANS DELAIS (04.67.33.91.72) au promoteur. Ce dernier informera à son tour l'investigateur coordonnateur.

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ _ _ _	N° patient _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

VISITE D'INCLUSION

Date de la consultation d'anesthésie : |_|_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

- **Consentement éclairé recueilli** : Oui Non

Si *Oui*, Date de signature du consentement: |_|_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

- **La chirurgie de cranioténose a-t-elle été prévue ?** Oui Non

Si *Oui*, Date de chirurgie prévue: |_|_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

EXAMEN CLINIQUE

- **Date de naissance** : |_|_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|
- **Sexe** : Male Femelle
- **Age** : |_|_|_| mois
- **Poids** : |_|_|_|_|_|_|_|_| kg
- **Taille** : |_|_|_|_| cm
- **IMC** : |_|_|_|_|_| kg/m²
- **Volume sanguin calculé « 80 x Poids »** : |_|_|_|_| ml
- **Volume globulaire calculé « Hématocrite »** : |_|_|_|_| ml
- **Score ASA** : |_|_|

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ / _ _	N° patient _ _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait	<input type="checkbox"/> Non Fait
SI FAIT : Date de prélèvement : _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _			
	Valeurs	Unités	Fait/Non Fait (Cocher la case en cas de Non Fait)
NFS :			
Hémoglobine	_ _ _ . _ _	g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite	_ _ _ . _ _	%	<input type="checkbox"/>
VGM	_ _ _ . _ _	fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes	_ _ _	10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique	_ _ _ . _ _	µmol/L	<input type="checkbox"/>
Ferritine	_ _ _ . _ _	µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine	_ _ _ . _ _	g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	_ _ _	%	<input type="checkbox"/>
CRP	_ _ _ . _ _	mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore	_ _ _ . _ _	mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT	_ _ _	UJ/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines	_ _ _	UJ/L	<input type="checkbox"/>
TP	_ _ _	%	<input type="checkbox"/>
TCA	_ _ _	§	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène	_ _ _ . _ _	g/L	<input type="checkbox"/>
TCK ratio	_ _ . _ _		<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ / _ _	N° patient _ _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

VERIFICATION DES CRITÈRES D'INCLUSION ET NON INCLUSION

N°	CRITÈRES D'INCLUSION	OUI/NON
1	Chirurgie de crâniosténose	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	Enfant âgé de 4 à 24 mois inclus	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3	Poids < à 12kg	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4	Taux d'hémoglobine : 10 g/dL ≤ Hb ≤ 14 g/dL	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5	Signature du consentement des parents du patient	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6	Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de Sécurité Sociale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Important : si au moins un critère d'inclusion est coché "NON", le sujet ne doit pas être inclus dans l'étude

N°	CRITÈRES DE NON INCLUSION	OUI/NON
1	Infection généralisée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	Délai de la consultation d'anesthésie par rapport à la date de la chirurgie supérieur à 5 semaines ou inférieur à 22 jours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3	Bilan biologique initial datant de plus de 3 mois avant la consultation d'anesthésie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4	Parents ne comprenant pas le français	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5	IMC supérieur à 20 kg.m ²	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6	Contre-indications à l'EPO	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
7	Contre-indications au Ferinject® et au Fumafer®	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
8	Taux de Ferritine > 200mcg/ml ou CST > 45%	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9	Score ASA est de 3 ou 4	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Important : si au moins un critère de non inclusion est coché "OUI", le sujet ne doit pas être inclus dans l'étude

Au terme de la vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, le sujet est-il inclus dans l'étude ? Oui Non

Si Oui, Date d'inclusion : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

BILAN BIOLOGIQUE DE REFERENCE

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> Non Fait	
SI FAIT :	Date de prélèvement : / / 20	Valeurs	Unités
		NFS :	
		Fait/Non Fait (Cocher la case en cas de Non Fait)	
Hémoglobine	.	g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite	.	%	<input type="checkbox"/>
VGM	.	fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes		10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique	.	µmol/L	<input checked="" type="checkbox"/>
Ferritine	.	µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine	.	g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)		%	<input type="checkbox"/>
CRP	.	mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore	.	mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT		U/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines		U/L	<input type="checkbox"/>
TP		%	<input type="checkbox"/>
TCA		s	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène	.	g/L	<input type="checkbox"/>
TCK ratio	.		<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

J-1 LA VEILLE DE L'INTERVENTION

Date de la visite J-1: | | | | / | | | | / 20| | | |

- Poids de l'enfant : | | | | . | | | | | | | | kg

BILAN BIOLOGIQUE J-1

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> Non Fait	
SI FAIT :	Date de prélèvement : / / 20	Valeurs	Unités
		NFS	
		Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	
Hémoglobine	.	g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite	.	%	<input type="checkbox"/>
VGM	.	fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes		10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique	.	µmol/L	<input checked="" type="checkbox"/>
Ferritine	.	µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine	.	g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)		%	<input type="checkbox"/>
CRP	.	mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore	.	mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT		U/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines		U/L	<input type="checkbox"/>
TCA		s	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène	.	g/L	<input type="checkbox"/>
TP		%	<input type="checkbox"/>
TCK ratio	.		<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769 Centre | | | | | Initiales | | | | | Prénom / Nom N° patient | | | | | | | | | |

ADMINISTRATION DE L'EPREX®

INJECTION N°1 :

- Injection N°1 de l'Eprex®? Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Date d'injection N°1 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Posologie (600UJ/kg) : | | | | | | | | | | UI

Si Non Fait, Raison : _____

INJECTION N°2 :

- Injection N°2 de l'Eprex®? Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Date d'injection N°2 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Posologie (600UJ/kg) : | | | | | | | | | | UI

Si Non Fait, Raison : _____

INJECTION N°3 :

- Bilan de contrôle du taux d'hémoglobine la veille de la 3^{ème} injection ?

Fait Non fait

Si Fait, Taux d'hémoglobine : | | | | | | | | | | g/dL

- Injection N°3 de l'Eprex®? Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Date d'injection N°3 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Posologie (600UJ/kg) : | | | | | | | | | | UI

Si Non Fait, Raison : Taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 15 g/dL

Autre

Si Autre, Préciser : _____

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable pendant l'injection de l'Eprex®?

Oui Non

Si Oui, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769 Centre | | | | | Initiales | | | | | Prénom / Nom N° patient | | | | | | | | | |

ADMINISTRATION FER PerOs®

- ADMINISTRATION du FER per os Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Date de début d'administration : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Date de fin d'administration : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Dose unitaire (de fer élément) : | | | | | mg

(Fumarate ferreux : 1 cuillère doseuse = 33 mg de fer élément

Férrédérate de sodium : 10 ml = 68 mg de fer élément) :

Nombre de prise : | | | | | fois/jour

Si Non Fait, Raison : _____

- OBSERVANCE de la prise de FER per os:

Questionnaire de Morisky? Fait Non Fait

Si Fait, Date : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Score : | | | | | / 7

Echelle Visuelle Analogique d'observance du traitement : Fait Non Fait

Si Fait, Date : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Instruction : Entourez ci-dessous la note de 0 à 10

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

Score : | | | | | / 10

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable pendant l'administration du Fumarate® ?

Oui Non

Si Oui, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769	Centre	Initiales / Prénom / Nom	N° patient
---------------	--------	---	------------

JO INTERVENTION

Date de l'intervention JO: | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

PEROPERATOIRE

• **TECHNIQUE ANESTHESIQUE:**

Exacyl® administré pendant l'intervention ? : Oui Non

Si Oui, Dose cumulée : | | | | | mg

TECHNIQUE CHIRURGICALE :

Scaphocéphalie Trigonocéphalie Bradiocéphalie Plagiocéphalie
 Oxycéphalie Autre, préciser : _____

Durée de la chirurgie de l'incision à la fermeture : | | | | | min

• **TRANSFUSION de produits dérivés du sang pendant l'intervention ?** Oui Non

Si Oui, remplir le tableau suivant :

Nom de produit	Transfusion Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	Volume de concentré globulaire transfusé	Nombre de culots globulaires transfusés
CGR	<input type="checkbox"/>	ml	
PFC	<input type="checkbox"/>	ml	
Fibrinogène	<input type="checkbox"/>	g	
CPA	<input type="checkbox"/>	ml	

• **RECOURS A DES AMINES pendant l'intervention ?** : Oui Non

Si Oui, remplir le tableau suivant :

Nom d'amine	Recours Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	Doses totales
Ephédrine	<input type="checkbox"/>	mg
Phenylephrine	<input type="checkbox"/>	mg
Noradrenaline	<input type="checkbox"/>	mg

Etude UF 9769	Centre	Initiales / Prénom / Nom	N° patient
---------------	--------	---	------------

• **REMPLISSAGE VASCULAIRE (en dehors de l'hydratation de base) pendant l'intervention?** : Oui

Non

Si Oui, remplir le tableau suivant :

ne pas comptabiliser l'hydratation de base

Nom de produit	Remplissage vasculaire Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	Volume
SSI	<input type="checkbox"/>	ml
RL	<input type="checkbox"/>	ml
Voluven	<input type="checkbox"/>	ml
Albumine 4%	<input type="checkbox"/>	ml
Autre _____	<input type="checkbox"/>	ml

Etude UF 9769	Centre	Initiales	N° patient

POST OPERATOIRE (en SSPI)

- **ADMINISTRATION du Venofer® ?** : Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Posologie: | | | | | mg

- Si Non Fait : Raison :**
- Transfusion per opératoire
 - Bilan de J-1avec Ferritine > 200mcg/L ou CST > 45%
 - Autre

Préciser : _____

- **TRANSFUSION de produits dérivés du sang après l'intervention en SSPI ?** : Oui Non

Si oui,

Nom de produit	Transfusion Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	Volume de concentré globulaire transfusé	Nombre de culots globulaires transfusés <i>Ecrire « 0 » si le culot a été commencé en per opératoire</i>
CGR	<input type="checkbox"/>	ml	
PFC	<input type="checkbox"/>	ml	
Fibrinogène		g	
CPA	<input type="checkbox"/>	ml	

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable dans les 24 dernières heures ?

- Oui Non

Si OUI, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769	Centre	Initiales	N° patient

BILAN BIOLOGIQUE JO

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait	<input type="checkbox"/> Non Fait
Si FAIT :	Date de prélèvement : / / 20	Heure : h : min	Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)
	Valeurs	Unités	
NFS :			
Hémoglobine	.	g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite	.	%	<input type="checkbox"/>
VGM	.	fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes		10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique	.	µmol/L	<input type="checkbox"/>
Ferritine	.	µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine	.	g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)		%	<input type="checkbox"/>
CRP	.	mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore	.	mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT		U/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines		U/L	<input type="checkbox"/>
TP		%	<input type="checkbox"/>
TCA		s	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène	.	g/L	<input type="checkbox"/>
TCK ratio			<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

J+1 POST OPERATOIRE

Date visite post opératoire J+1 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Heure : | | | | | / | | | | |
Heure/min

• PRESENCE DE REDON(S) : Oui Non

Si Oui, saignement depuis le bloc : Oui Non

Si Oui combien : Volume total drainé depuis J0: | | | | | ml

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable pendant la période post opératoire?

Oui Non

SI OUI, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

Bilan biologique J+1

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait	<input type="checkbox"/> Non Fait
SI FAIT : Date de prélèvement : / / 20			
	Valeurs	Unités	Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)
NFS :			
Hémoglobine		g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite		%	<input type="checkbox"/>
VGM		fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes		10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique		µmol/L	<input type="checkbox"/>
Ferritine		µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine		g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)		%	<input type="checkbox"/>
CRP		mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore		mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT		UI/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines		UI/L	<input type="checkbox"/>
TP		%	<input type="checkbox"/>
TCA		g	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène		g/L	<input type="checkbox"/>
TCK ratio			<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

J+2 POST OPERATOIRE

Date visite post opératoire J+2 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Heure : | | | | | / | | | | |
Heure/min

- Si redon, saignement total cumulé depuis le bloc : Oui Non

Si Oui, Volume total drainé depuis J0 : | | | | | | | | ml

- ADMINISTRATION du Venofer® ? : Fait Non Fait

Si Fait, compléter la suite.

Posologie: | | | | | | | | mg

Si Non Fait, Raison : _____

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable pendant la période post opératoire?

Oui Non

Si OUI, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769	Centre	Initiales /	N° patient
		Prénom / Nom	

J+3 POST OPERATOIRE

Date visite post opératoire J+3 : | | | | | / | | | | | / 20 | | | | |

Heure : | | | | | / | | | | |
Heure/min

Si redon, saignement total cumulé depuis le bloc : Oui Non

Si Oui, Volume total drainé depuis J0 : | | | | | | | | ml

- **VOLUME GLOBULAIRE PERDU** : | | | | | | | | ml (VG total J+3 + VG total transfusé) – VG total J+3

Volume calculé si hématocrite à J+3 et pondé à J-1 sont renseignés

- **COMPLICATIONS post opératoires ?** : Oui Non

Si Oui, choisir les complications :

- Infection
- Convulsion
- Hématome Intra-crânien
- Hémorragie
- Autre

Si Autre, préciser _____

- **TRANSFUSION de produits dérivés du sang en période POST OPERATOIRE ?** Oui Non

Total des transfusions réalisées de la sortie SSP à J+3

Si oui, remplir le tableau suivant :

Nom de produit	Transfusion Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)	Date de transfusion	Volume de concentré globulaire transfusé	Nombre de culots globulaires transfusés
CGR	<input type="checkbox"/>	/ / 20	ml	
PFC	<input type="checkbox"/>	/ / 20	ml	
Fibrinogène	<input type="checkbox"/>	/ / 20	ml	
CPA	<input type="checkbox"/>	/ / 20	ml	

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable pendant la période post opératoire?

Oui Non

Si OUI, compléter la fiche "Enregistrement des événements indésirables".

LES EVENEMENTS INDESIRABLES DOIVENT ETRE RAPPORTES IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ / _ _	N° patient _ _ _ _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

Bilan biologique J+3

BILAN BIOLOGIQUE :		<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> Non Fait	
SI FAIT : Date de prélèvement : _ _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _			
	Valeurs	Unités	Fait/Non Fait (Cocher une case en cas de Non Fait)
NFS :			
Hémoglobine	_ _ _ . _ _	g/dL	<input type="checkbox"/>
Hématocrite	_ _ _ . _ _	%	<input type="checkbox"/>
VGM	_ _ _ . _ _	fl	<input type="checkbox"/>
Plaquettes	_ _ _	10.9/L	<input type="checkbox"/>
BILAN MARTIAL :			
Fer sérique	_ _ _ . _ _	µmol/L	<input type="checkbox"/>
Ferritine	_ _ _ . _ _	µg/L	<input type="checkbox"/>
Transferrine	_ _ _ . _ _	g/L	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	_ _ _	%	<input type="checkbox"/>
CRP	_ _ _ . _ _	mg/L	<input type="checkbox"/>
Phosphore	_ _ _ . _ _	mmol/L	<input type="checkbox"/>
ALAT	_ _ _	U/L	<input type="checkbox"/>
Phosphatases alcalines	_ _ _	U/L	<input type="checkbox"/>
TP	_ _ _	%	<input type="checkbox"/>
TCA	_ _ _ . _ _	s	<input type="checkbox"/>
Fibrinogène	_ _ _	g/L	<input type="checkbox"/>
TCK ratio	_ _ _		<input type="checkbox"/>

Bilan à faire dans 6 mois (bilan martial +/- RAI) :
 Ordonnance remise aux parents : Oui Non

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ / _ _	N° patient _ _ _ _ _ _ _ _
		Prénom / Nom	

SUIVI à 6 MOIS

Date chirurgie : |_|_|_|_| |_|_|_|_| 20|_|_|_|_|

Date de sortie d'hospitalisation : |_|_|_|_| |_|_|_|_| 20|_|_|_|_|

Relance téléphonique à 6 mois : Oui Non sans réponse

Si oui, date de la visite (ou de l'appel) : |_|_|_|_| |_|_|_|_| 20|_|_|_|_|

Si non, motif : 1 Fin d'étude 2 Autre motif _____

Si autre, préciser : _____

Si Fin d'étude, formulaire à compléter en fin de cahier.

Evénements indésirables survenus depuis le dernier bilan post-opératoire ? Oui Non

Si oui, formulaire à compléter en fin de cahier.

Bilan biologique 6 Mois

BILAN BIOLOGIQUE :		Date de prélèvement :		Fait/Non Fait (Cocher la case en cas de Non Fait)	
	Valeurs	Unités			
BILAN MARTIAL :					
Fer sérique	_ _ _ . _ _	µmol/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ferritine	_ _ _ . _ _	µg/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Transferrine	_ _ _ . _ _	g/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	_ _ _	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémoglobine	_ _ _ . _ _	g/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Etude UF 9769 Centre _____ Initiales ____/____/____ N° patient ____-____-____-____
Prénom / Nom

Notification de l'Événement Indésirable

Rapport : Initial De suivi Si Suivi, n°

SI EIG : Pour chaque rapport initial ou tout ajout d'information, compléter et signer également la page qui suit, imprimer les 2 pages et les transférer à la pharmacovigilance par fax au 04.67.33.91.72 OU par mail à vigilance-ec@chu-montpellier.fr. Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

1. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT	
Date de survenue : ____/____/____	Sortie d'essai : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> SI OUI, Date ____/____/____
Principaux symptômes :	
Diagnostic retenu :	
2. Est-il GRAVE <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Critère de gravité : <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente <input type="checkbox"/> Autre	
<input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation fœtale <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	
SI Décès, Date : ____/____/____	
SI Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, Date de début : ____/____/____	Date de fin : ____/____/____
SI Autre, Précisez :	
3. INTENSITE DE L'ÉVÉNEMENT <input type="checkbox"/> Grade 1 : Léger <input type="checkbox"/> Grade 2 : Modéré <input type="checkbox"/> Grade 3 : Sévère <input type="checkbox"/> Grade 4 : Grave <input type="checkbox"/> Grade 5 : Fatal	
4. ÉVOLUTION <input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle <input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> NK	
SI Décès, Cause :	
SI Résolution sans séquelle, Date : ____/____/____	
SI Résolution avec séquelles, Date : ____/____/____	
Nature des séquelles :	
5. IMPUTABILITE INVESTIGATEUR GLOBALE (selon vous, cet événement est plutôt lié)	
Aux médicaments expérimentaux :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> SI OUI, Préciser :
Au protocole de l'essai :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> SI OUI, Préciser :
Autre(s) maladie(s) concomitante(s) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
A la progression de la maladie :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autre(s) traitement(s) concomitant(s) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> SI OUI, Préciser :
Autre(s) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> SI OUI, Préciser :

Etude UF 9769 Centre _____ Initiales ____/____/____ N° patient ____-____-____-____
Prénom / Nom

6. TRAITEMENT(S) EXPERIMENTAL (AUX)

Traitement(s) administré(s)	Voie	Dates de traitement avant apparition de l'événement	Dozes et unités	Imputabilité : 1. Lui <input type="checkbox"/> 2. Non lui <input type="checkbox"/> 3. Ne peut conclure <input type="checkbox"/>
	Le ____/____/____ Du ____/____/____	____/____/____ OU ____/____/____		<input type="checkbox"/>
	Le ____/____/____ Du ____/____/____	____/____/____ OU ____/____/____		<input type="checkbox"/>

7. TRAITEMENT DE L'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin ou En cours
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____

8. TRAITEMENTS CONCOMITANTS (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement)

Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin ou En cours
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
				____/____/____	<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____

9. ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS					
				Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible	
				Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible	
				Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible	

9. ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS

10. COMMENTAIRES / INFORMATIONS PERTINENTES A COMMUNIQUER					

10. COMMENTAIRES / INFORMATIONS PERTINENTES A COMMUNIQUER

11. NOTIFICATEUR					
Nom et fonction du notificateur : _____					
Etablissement : _____ Service : _____					
Tél : _____ E-mail : _____					
Date ____/____/____					
Signature de l'investigateur/co-investigateur : _____					

11. NOTIFICATEUR					
Nom et fonction du notificateur : _____					
Etablissement : _____ Service : _____					
Tél : _____ E-mail : _____					
Date ____/____/____					
Signature de l'investigateur/co-investigateur : _____					

Etude UF 9769 Centre _____ Initiales ____/____/____ N° patient _____
Prénom / Nom

Notification de l'Événement Indésirable

Rapport : Initial De suivi Si Suivi, n° _____

SI EIG : Pour chaque rapport initial ou tout ajout d'information, compléter et signer également la page qui suit, imprimer les 2 pages et les transférer à la pharmacovigilance par fax au 04.67.33.91.72 OU par mail à vigilance-ec@chu-montpellier.fr Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

1. INFORMATIONS SUR L'ÉVÈNEMENT	
Date de survenue : ____/____/____	Sortie d'essai : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si OUI, Date ____/____/____
Principaux symptômes :	
Diagnostic retenu :	
2. Et est-il GRAVE <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Critère de gravité : <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation fœtale <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Autre	
Si Décès , Date : ____/____/____	
Si Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation , Date de début : ____/____/____ Date de fin : ____/____/____	
Si Autre , Précisez :	
3. INTENSITE DE L'ÉVÈNEMENT <input type="checkbox"/> Grade 1 : Léger <input type="checkbox"/> Grade 2 : Modéré <input type="checkbox"/> Grade 3 : Sévère <input type="checkbox"/> Grade 4 : Grave <input type="checkbox"/> Grade 5 : Fatal	
4. ÉVOLUTION <input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle <input type="checkbox"/> Résolution avec séquelle <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> NK	
Si Décès , Cause : <i>Si Résolution sans séquelle</i> , Date : ____/____/____ <i>Si Résolution avec séquelle</i> , Date : ____/____/____ Nature des séquelles :	
5. IMPUTABILITE INVESTIGATEUR GLOBALE (Selon vous, cet événement est plutôt lié)	
Aux dispositifs médicaux expérimentaux : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <i>si OUI</i> , Préciser :	
Au protocole de l'essai : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <i>si OUI</i> , Préciser :	
Autre(s) maladie(s) concomitante(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
A la progression de la maladie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Autre(s) traitement(s) concomitant(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <i>si OUI</i> , Préciser :	
Autre(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <i>si OUI</i> , Préciser :	

Etude UF 9769 Centre _____ Initiales ____/____/____ N° patient _____
Prénom / Nom

6. DISPOSITIF(S) MEDICAL (AUX) EXPERIMENTAL (AUX)					
Dispositif(s) médical (aux) utilisé(s)	Dates d'utilisation du dispositif médical avant apparition de l'événement				Imputabilité : 1 : Lié 2 : Non lié 3 : Ne peut conclure
	Le ____/____/____ OU Du ____/____/____ au ____/____/____	Indication	Date début ____/____/____	Date fin ou En cours <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____	
Le ____/____/____ OU Du ____/____/____ au ____/____/____				<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____ <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____	
7. TRAITEMENT DE L'ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE					
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début ____/____/____	Date fin ou En cours <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
					<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
8. TRAITEMENTS CONCOMITANTS (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement)					
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début ____/____/____	Date fin ou En cours <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
					<input type="checkbox"/> En cours ____/____/____
9. ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS					
Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____					
Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____					
Imputabilité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> En cours ____/____/____					
10. COMMENTAIRES / INFORMATIONS PERTINENTES A COMMUNIQUER					
11. NOTIFICATEUR					
Nom et fonction du notificateur :			Date ____/____/____		
Etablissement :			Signature de l'investigateur/co-investigateur :		
Tél. :			Service :		
			E-mail :		

Etude UF 9769	Centre _ _ _	Initiales _ / _ <i>Prénom/Nom</i>	N° patient _ _ _ _ _ _
---------------	---------------	--	-------------------------

FICHE DE FIN D'ETUDE

Suivi poursuivi à son terme ? Oui Non

Si OUI, datez et signez cette fiche.

Si NON, précisez :

Date de sortie d'étude : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Motif de sortie d'étude :

Retrait de consentement Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Motif :

Souhait d'interrompre la recherche

Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Motif :

Report et/ou annulation de la chirurgie

Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Motif :

Décès
 ↳ Compléter le formulaire de déclaration d'événement indésirable et la fiche "Notification d'un Evénement Indésirable Grave (EIG)"

Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Cause décès :

Autre événement indésirable
 ↳ Si grave, Compléter le formulaire de déclaration d'événement indésirable et la fiche "Notification d'un Evénement Indésirable Grave (EIG)"

Survenue d'un critère de non inclusion

Lequel :

Perdu de vue

Motif :

Autre, précisez :

Je soussigné(e) investigateur, certifie que les données retranscrites dans le cahier d'observation sont conformes au dossier médical du sujet.

Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Signature :

PRESCRIPTION D'UN MEDICAMENT EN ESSAI CLINIQUE Dotation avancée					
Service		ETUDE			
Réanimation Chirurgicale CHU Angers		IRONKID – UF9769			
		Promoteur : CHU de Montpellier Investigateur coordonnateur : Dr PIRAT			
<p>Merci de dispenser le(s) traitement(s) relatif(s) à l'étude IRON KID – UF9769 :</p> <p><input type="checkbox"/> ...Flacons Fériject® 2 ml, solution injectable.</p>					
Date :					
Nom et Signature de l'investigateur :					
PARTIE RESERVEE A LA PHARMACIE					
Produit	Quantité	N° Lot de conditionnement	N° de lot	DLU	Numéro d'ordonnancier
FERINJECT® 2mL SOLUTION INJECTABLE					
Date de la dispensation :					
Préparé par :					
Contrôlé par :					
Nom et signature de la personne à qui a (ont) été remis le(s) traitement(s) :					
<p>Ordonnance à envoyer à la pharmacie Lapeyronie CHU Montpellier essaiclinique-lap@chu-montpellier.fr</p>					

PRESCRIPTION D'UN MEDICAMENT EN ESSAI CLINIQUE

ETUDE IRONKID (UF 9769) Promoteur : CHU de Montpellier					
1. PARTIE RESERVEE A L'INVESTIGATEUR					
Centre Angers					
Nom et Prénom du Patient :					
N° patient : C I _ _ P I _ _ _ _					
Date de la craniosténose:					
Fériject® solution injectable. Posologie: injection intra flacon de 2 ml					
Date :					
Nom et Signature de l'investigateur :					
PRODUITS DISPENSES					
Produit délivré	Quantité	N° Lot	DLU	N° Ordonnancier	
Fériject® (Flacon de 2 ml)					
Date de la dispensation :					
Date de l'injection du Fériject® :					
Nom et fonction de la personne qui a réalisée l'injection:					
3. PARTIE A COMPLETER LE JOUR DE L'INJECTION					

FICHE PATIENT

RANDOMISE DANS LE BRAS "GROUPE INTERVENTION " (TRAITEMENT PAR FERINJECT®)

CHU Montpellier

Protocole " IRON_KID "

UF 9769

" COMPARAISON DU TAUX D'HEMOGLOBINE PREOPERATOIRE APRES ADMINISTRATION D'EPOETINE ALPHA ASSOCIEE A UNE SUPPLEMENTATION MARTIALE ORALE VERSUS INTRAVEINEUSE AVANT CHIRURGIE DE CRANIOSTENOSE CHEZ L'ENFANT "

N° du centre : C

Nom de l'investigateur : _____

Identification du patient C P

Initiales patient (Nom / Prénom) :

Administration à dose unique, perfusion intraveineuse de 500 mg de fer sous forme de carboxymaltose ferrique en 15 minutes.

Date d'administration (jj/mm/aaaa)	Heure d'administration (hh/mn)	Flacon de 2 ML	Numéro de LOT	Date de Péréemption	Retour
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Coller l'étiquette détachable complétée		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Coller l'étiquette détachable complétée		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

ANNEXE V. Fiche de traçabilité du traitement par carboxymaltose ferrique (CMF).

CARNET DE SUIVI TRAITEMENT ORAL

Prénom |_| Nom |_|

Numéro Patient : C |_|_| P |_|_|

Vos contacts dans l'étude:

Nom du médecin référent : Dr PIRAT

Téléphone : 06 65 84 91 45

 FUMAFER® FUMARATE FERREUX FERROSTRANE®**Date de remise de l'ordonnance de traitement : |_|_|/|_|_|/20|_|_|****Date de l'intervention chirurgicale programmée: |_|_|/|_|_|/20|_|_|**

Ce carnet a pour objectif d'évaluer la prise du traitement et la survenue de réactions éventuelles liés à la prise du Fumafer® ou Fumarate Ferreux ou Ferrostrane®.

Pour cela, nous vous remercions de bien vouloir :

- Renseigner les tableaux **au jour le jour**
- Nous informer le plus rapidement possible de tout fait nouveau, événements indésirables concernant la santé de votre enfant.

ANNEXE VI. Carnet de suivi des patients pour l'observance et le recueil des évènements indésirables en lien avec la prise du traitement oral.

Tracabilité de la dispensation :

Date de dispensation par la pharmacie :

Nom et adresse de l'officine qui a délivré le traitement :

Nom du pharmacien qui a délivré le traitement :

Nombre de flacons délivrés :

Coller ci-dessous l'Etiquette du (des) traitements figurant sur l'emballage mentionnant le nom du produit, le numéro de lot et la date d'expiration

La veille de l'intervention, nous vous demandons de bien vouloir apporter les flacons de traitement restants (entamés ou non) avec vous

Relevés des administrations (Semaine 1)

Jour	Date	Posologie réellement administrée	Evénements indésirables*
J0 (1^{er} jour du traitement)	/ /	Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
J1	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J2	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J3	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J4	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J5	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J6	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
J7	/ /	Si non : <input type="checkbox"/> Posologie Diminuée <input type="checkbox"/> Traitement non pris <input type="checkbox"/> Traitement non administré dans sa totalité Conforme à la prescription <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

En cas d'événements indésirables, veuillez reporter le type de réactions dans le tableau suivant

Evénements indésirables (semaine 1)

Jours	Maux de ventre	Troubles digestifs	Autres
J1	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J2	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J3	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J4	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J5	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J6	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J7	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Si autres : veuillez préciser ci-dessous le jour concerné la nature et l'intensité des réactions :

.....
.....

En cas d'événements indésirables graves veuillez contacter immédiatement le médecin investigateur figurant sur la page de garde de ce carnet

Relevés des administrations (Semaine 2)

Jour	Date	Posologie réellement administrée	Evénements indésirables*
J8	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	Oui Non
J9	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J10	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J11	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J12	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J13	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J14	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	

Réactions éventuelles (semaine 2)

Jour	Maux de ventre	Troubles digestifs	Autres
J8	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J9	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J10	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J11	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J12	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J13	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J14	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Si autres : veuillez préciser ci-dessous le jour concerné la nature et l'intensité des réactions :

.....

En cas d'événements indésirables graves veuillez contacter immédiatement le médecin investigateur figurant sur la page de garde de ce carnet

Relevés des administrations (Semaine 3)

Jour	Date	Posologie réellement administrée	Evénements indésirables*
J15	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité O Traitement non administré dans sa totalité	Oui Non
J16	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J17	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J18	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J19	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J20	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	
J21	/ /	Conforme à la prescription Oui Non Si non : O Posologie Diminuée O Traitement non pris O Traitement non administré dans sa totalité	

Réactions éventuelles (semaine 3)

Jour	Maux de ventre	Troubles digestifs	Autres
J15	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J16	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J17	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J18	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J19	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J20	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J21	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Si autres : veuillez préciser ci-dessous le jour concerné la nature et l'intensité des réactions :

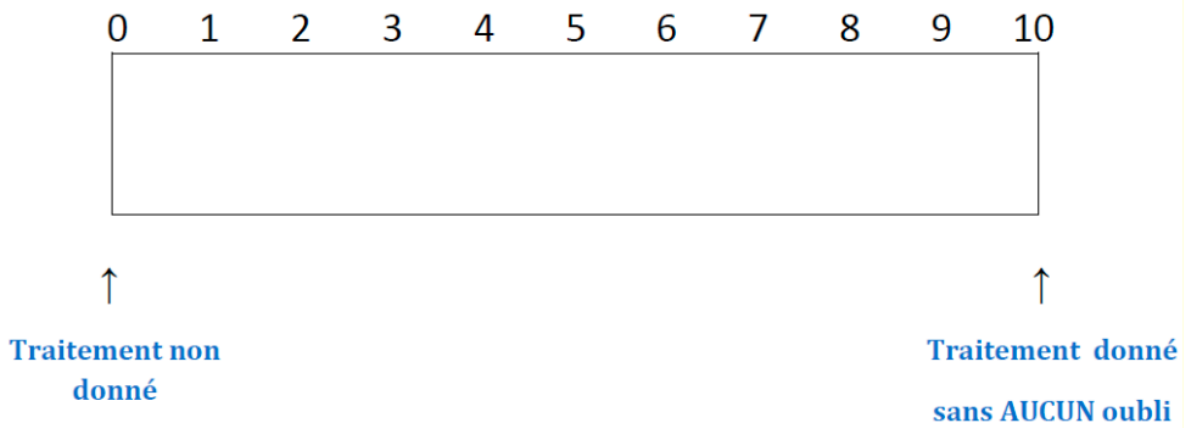
.....

En cas d'événements indésirables graves veuillez contacter immédiatement le médecin investigateur figurant sur la page de garde de ce carnet

Autres Traitements pris pendant la période

Nom du médicament	Dosage	Unité (mg, ml ...)	Posologie	Date
Exemple : Paracétamol, 500mg, 2 comprimés 3 fois /jour	500	mg	3 fois /jour	Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
				Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
				Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
				Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
				Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
				Début _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ Fin _ _ _ / _ _ _ / _ _ _

Echelle Visuelle Analogique d'observance du traitement :



ANNEXE VII. Échelle Visuelle Analogique (EVA) d'observance du traitement.

1	Vous arrive-t-il d'oublier parfois de donner à votre enfant son Fumafer ?	Non=1
2	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas donné son Fumafer à votre enfant ?	Non=1
3	Vous est-il arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de Fumafer sans en parler à votre médecin car vous trouviez votre enfant moins bien en le prenant ?	Non=1
4	Lorsque vous voyagez ou quittez la maison avec votre enfant vous arrive-t-il d'oublier d'emporter le Fumafer ?	Non=1
5	Avez vous donné son Fumafer à votre enfant hier ?	Oui=1
6	Le fait de devoir prendre du Fumafer tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à faire respecter un traitement par Fumafer à votre enfant ?	Non=1
7	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de donner son Fumafer à votre enfant ?	Jamais/Rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0

ANNEXE VIII. Questionnaire de Morisky modifié à 7 questions.

Groupe	IV (n=18)	PO (n=20)	<i>p-value</i>
Avant supplémentation martiale			0.68
Absence de CM	2 (11.1)	1 (5.0)	
CM légère	1 (5.6)	3 (15.0)	
CM modérée	5 (27.8)	4 (20.0)	
CM profonde	10 (55.5)	12 (60.0)	
Après supplémentation martiale			< 0.001*
Absence de CM	8 (44.4)	1 (5.0)	
CM légère	7 (38.9)	2 (10)	
CM modérée	3 (16.7)	4 (20.0)	
CM profonde	0 (0)	13 (65.0)	

ANNEXE IX. Table SI. Répartition des patients selon la classe de sévérité de la carence martiale (CM) (non carencé, CM légère, CM modérée, CM profonde) avant et après supplémentation.

Variables qualitatives exprimées en effectifs (%).

* : *p-value* significative si $p < 0.05$

CM : carence martiale. IV : intraveineux. PO : per os. SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

Groupe	IV (n=18)	PO (n=20)	<i>p-value</i>
Hémoglobine de référence	11.4 [10.9–12.0]	11.6 [11.1–12.2]	0.42
Hémoglobine J-8	13.4 [13.1–14.0]	13.5 [12.4–14.0]	0.75
Hémoglobine J-1	13.4 [12.3–14.7]	14.2 [11.7–14.6]	0.86
Hémoglobine SSPI	10.4 [9.3–11.1]	10.8 [9.7–11.8]	0.41
Hémoglobine J+1	9.8 [8.6–10.5]	10.4 [8.8–11.0]	0.47
Hémoglobine J+2	9.0 [8.0–9.6]	10.4 [9.2–10.8]	0.04*
Hémoglobine J+3	8.9 [8.1–9.4]	9.6 [8.8–10.1]	0.10
Hémoglobine Sortie	9.2 [8.6–10.0]	10.1 [8.9–10.7]	0.11
Nadir – Hémoglobine post-opératoire	8.8 [7.8–9.4]	9.1 [8.4–10.1]	0.19

ANNEXE X. Table SII. Valeurs de l'hémoglobine (en g/dL) au fil de l'étude.

Variables quantitatives exprimées en médiane [IQR 25-75%].

* : *p-value* significative si $p < 0.05$

IV : intraveineux. PO : per os. SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

Intérêt d'un protocole pédiatrique de *Patient Blood Management* dans les chirurgies de crâniosténose, à propos de l'étude IRON KID

RÉSUMÉ

Introduction : La chirurgie de crâniosténose est associée à un risque hémorragique majeur. Le recours fréquent à la transfusion expose ces enfants à un surcroît de complications. La gestion du capital sanguin (*Patient Blood Management*, PBM) vise à optimiser la masse sanguine, réduire les pertes et améliorer la tolérance à l'anémie. L'étude IRON KID a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation martiale intraveineuse versus orale, en association à l'époétine alfa (EPO), pour optimiser l'hémoglobine préopératoire et limiter les besoins transfusionnels.

Méthodes : L'étude IRON KID est prospective et multicentrique (CHU de Montpellier et d'Angers). Les enfants porteurs d'une crâniosténose étaient randomisés pour recevoir soit une dose unique de carboxymaltose ferrique (groupe IV), soit une supplémentation orale pendant trois semaines avant la chirurgie (groupe PO), en association à l'EPO. Ce travail repose sur l'analyse rétrospective des patients inclus à Angers entre 2019 et 2024. Le critère de jugement principal était la variation de l'hémoglobine entre l'inclusion et la veille de l'intervention (J-1). Les critères de jugement secondaires comprenaient : l'hémoglobine et la ferritine à J-1, l'évolution du stock martial, l'incidence et le volume des transfusions, l'observance du traitement oral, la survenue des complications postopératoire.

Résultats : Trente-huit patients ont été analysés en per-protocole (IV n=18, PO n=20). La variation de l'hémoglobine entre l'inclusion et J-1 ne différait pas de façon significative entre les groupes (2.4 g/dL [0.5-3.1] IV ; 2.1 g/dL [0.3-3.4] PO, $p = 0.78$). En revanche, la ferritine à J-1 était significativement plus élevée dans le groupe IV (81.5 $\mu\text{g/L}$ [64.8-117.5]) que dans le groupe PO (25.5 $\mu\text{g/L}$ [15.2-40.8] ; $p < 0.01$). Ceux du groupe PO ont tendance à être davantage transfusés (33.3% IV vs 70% PO, $p = 0.05$). En analyse multivariée, la durée opératoire apparaissait comme facteur de risque transfusionnel (OR 1.04 ; IC95% [1.01-1.07]) et la supplémentation intraveineuse comme facteur protecteur (OR 0.12 ; IC95% [0.02-0.97]). Aucun effet indésirable grave lié au fer IV ou à l'EPO n'a été rapporté.

Conclusion : Le mode de supplémentation martiale (IV vs PO), en association avec l'EPO, ne diffère pas sur l'évolution de l'hémoglobine préopératoire. En revanche, la voie IV semble permettre une reconstitution plus rapide et complète des réserves martiales, et pourrait réduire le recours transfusionnel périopératoire. L'association fer IV et EPO constitue une stratégie prometteuse de PBM en chirurgie de crâniosténose. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats (notamment l'étude IRON KID dans son entièreté).

Mots-clés : PBM, carboxymaltose ferrique, EPO, carence martiale, transfusion, crâniosténose, chirurgie pédiatrique

Pediatric *Patient Blood Management* in craniosynostosis surgery: insights from the IRON KID trial

ABSTRACT

Introduction: Craniosynostosis surgery is associated with a high risk of perioperative bleeding. The frequent need for transfusion exposes children to additional complications. Patient Blood Management (PBM) aims to optimize red cell mass, reduce blood loss, and improve tolerance to anemia. The IRON KID trial was designed to evaluate the efficacy of intravenous versus oral iron supplementation, in combination with erythropoietin (EPO), to optimize preoperative hemoglobin levels and reduce transfusion requirements.

Methods: IRON KID is a prospective, multicenter, randomized trial conducted at Montpellier and Angers University Hospitals. This thesis reports a retrospective analysis of patients enrolled at Angers between 2019 and 2024. Children with craniosynostosis were randomized to receive either a single dose of intravenous ferric carboxymaltose (IV group) or daily oral iron for three weeks before surgery (PO group), combined with EPO. The primary endpoint was the change in hemoglobin between baseline and the day before surgery (D-1). Secondary endpoints included hemoglobin and ferritin levels at D-1, ferritin variation between baseline and D-1, transfusion incidence and volume, adherence to oral therapy, and postoperative complications.

Results: Thirty-eight patients were analyzed per protocol (IV n=18, PO n=20). The change in hemoglobin from baseline to D-1 did not differ significantly between groups (2.4 g/dL [0.5-3.1] IV ; 2.1 g/dL [0.3-3.4] PO, $p = 0.78$). Conversely, ferritin at D-1 was significantly higher in the IV group (81.5 $\mu\text{g/L}$ [64.8-117.5]) compared with the PO group (25.5 $\mu\text{g/L}$ [15.2-40.8] ; $p < 0.01$). Patients in the PO group showed a trend toward higher transfusion rates (33.3% IV vs 70% PO, $p = 0.05$). In multivariate analysis, operative time was independently associated with a transfusion risk (OR 1.04 ; IC95% [1.01-1.07]), whereas IV supplementation was protective (OR 0.12 ; IC95% [0.02-0.97]). No serious adverse events related to IV iron or EPO were reported.

Conclusion: The route of iron supplementation, combined with EPO, did not influence preoperative hemoglobin variation. However, intravenous administration allowed faster and more complete iron store repletion and may reduce perioperative transfusion requirements. The combination of IV iron and EPO appears to be a promising PBM strategy in craniosynostosis surgery. Larger studies, including the full IRON KID trial, are needed to confirm these

Keywords: PBM, iron deficiency, ferric carboxymaltose, erythropoietin, blood transfusion, craniosynostosis

