

Université de Montréal

L'anémie iatrogène chez les enfants aux soins intensifs pédiatriques

Par

Tine François

Programme de Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études Supérieures en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Sciences (M.Sc.) Biomédicales, option Médecine Expérimentale

Décembre 2022

© Tine François, 2022

Université de Montréal
Programme de Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

L'anémie iatrogène chez les enfants aux soins intensifs pédiatriques

Présenté par

Tine François

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Olivier Drouin

Président-rapporteur

Geneviève Du Pont-Thibodeau

Directeur de recherche

Marisa Tucci

Codirecteur

Patricia Fontela

Membre du jury

Résumé

Plus de la moitié des enfants survivant à une maladie critique sont anémiques à leur sortie des soins intensifs pédiatriques (SIP). Cette proportion est inquiétante puisqu'il existe une association entre l'anémie et un développement neurocognitif anormal chez le jeune enfant. Les causes d'anémie aux soins intensifs sont multiples. Le volume de sang prélevé à visée diagnostique est un facteur de risque probable mais aussi un facteur de risque qui est potentiellement modifiable.

Ce mémoire explore la contribution des prélèvements sanguins à la prévalence d'anémie chez les enfants atteints d'une maladie critique. L'objectif global est d'une part d'évaluer les pratiques cliniques actuelles de prélèvements sanguins et d'autre part d'évaluer les stratégies étudiées dans la littérature pouvant nous permettre de réduire de manière sécuritaire les quantités de sang retirées à ces enfants. On présente deux articles : une étude de cohorte prospective observationnelle des pratiques de prélèvements sanguins dans notre service de soins intensifs pédiatriques ainsi qu'un *scoping review* de la littérature des interventions visant à réduire les pertes sanguines à visée diagnostique.

La 1^{ère} étude souligne le problème d'anémie iatrogène aux soins intensifs pédiatriques. Cette étude démontre que le volume de sang prélevé pour des raisons diagnostiques est significatif et égal à environ 5% du volume de sang circulant total. Nous démontrons également qu'il y a une association entre les prélèvements sanguins et un risque élevé d'anémie à la sortie des soins intensifs. La 2^{ème} étude résume la littérature actuelle des stratégies efficaces destinées à réduire le sang prélevé en volume et fréquence, réduire l'anémie et également les besoins en transfusion. Les systèmes de prélèvement à circuit clos, les tubes de petit volume, et les tests sanguins réalisés au chevet pour répondre à une question clinique, sont tous des interventions prometteuses. La modification des habitudes de prescription de l'équipe médicale semble également essentielle.

Ce mémoire nous permettra de mieux comprendre le problème de l'anémie iatrogène chez les enfants admis aux soins intensifs. Il est important de continuer à améliorer notre pratique actuelle et de minimiser le volume de sang prélevé et/ou gaspillé.

Mots-clés : anémie, iatrogénie, prélèvements sanguins, transfusion, soins intensifs, pédiatrique

Abstract

More than 50% of pediatric intensive care unit (PICU) survivors are anemic at PICU discharge. This proportion is worrisome because of the known negative association between anemia and neurocognitive development of young children. The etiology of critical care anemia is multifactorial. Diagnostic blood sampling is an iatrogenic contributor to this problem, but it is also a potentially modifiable factor.

The overall objective of our project is to explore current clinical practice for diagnostic blood sampling in PICU and to look for solutions to improve patient care. In this thesis, we present two articles: a prospective observational cohort study, conducted in our PICU, and a scoping review of the existing literature on interventions to minimize diagnostic blood loss.

The 1st study highlights the existing problem of iatrogenic anemia in PICU. Our study demonstrates that the volume of blood sampled for diagnostic purposes is significant. Nearly 5% of total circulating blood volume is removed from a critical ill child during a PICU stay. This study detected an association between blood sampling volume and a higher risk of anemia at PICU discharge. The 2nd study summarizes current evidence on efficacious strategies to minimize blood sampling volume and frequency, anemia, and transfusion. Closed blood sampling devices, small volume blood collection tubes, point-of-care testing, and medical education, are all promising interventions.

This thesis, which includes both articles, helps us to better understand the problem of iatrogenic anemia in critically ill children admitted to the intensive care unit. It is important to continue to improve daily practice and to minimize blood volume sampled and/or wasted.

Keywords: anemia, iatrogenic, diagnostic blood testing, transfusion, critical care, pediatrics

Table des matières

Résumé	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux	15
Liste des figures	17
Liste des sigles et abréviations.....	19
Remerciements.....	23
Introduction	25
Chapitre 1 – Anémie	27
1.1 L’anémie aux soins intensifs	27
1.1.1 Définition	27
1.1.2 Épidémiologie	28
1.1.3 Étiologie	29
1.1.3.1 Les causes iatrogènes	30
1.1.3.1.1 Les prélèvements sanguins diagnostiques	30
1.1.3.1.2 Autres pertes sanguines iatrogènes	31
1.1.3.1.3 L’hémodilution.....	32
1.1.3.2 Les causes liés à la maladie	32
1.1.4 Complications de l’anémie	34
1.1.4.1 Les complications aiguës.....	34
1.1.4.2 Les complications à long terme	37
1.2 Stratégies de prévention et/ou de traitement	39

1.2.1	Gestion personnalisée du sang.....	39
1.2.2	Fer.....	40
1.2.3	Érythropoïétine (EPO).....	41
1.2.4	Transfusion	42
1.2.5	Réduction des prélèvements sanguins diagnostiques.....	43
1.3	Plan : Les questions auxquelles nous devons répondre	48
Chapitre 2 – L’impact des prélèvements sanguins sur l’anémie aux soins intensifs pédiatriques		
.....		51
2.1	Présentation et contribution des différents auteurs.....	51
2.1.1	Contribution spécifique du candidat	51
2.1.1	Contribution des co-auteurs.....	51
2.2	Abstract	53
2.3	Abbreviations used in the article.....	54
2.4	Introduction.....	55
2.5	Methods	55
2.5.1	Data Collection and Management.....	56
2.5.2	Outcome Measures	57
2.5.3	Statistical Analysis.....	57
2.6	Results	58
2.6.1	Patient Demographics	58
2.6.2	Blood sampling practices.....	59
2.6.3	Patient characteristics associated with blood sampling.....	59
2.6.4	Impact of blood sampling on anemia at PICU discharge	59
2.6.5	Absolute hemoglobin change from PICU entry to PICU discharge	60

2.7	Discussion	61
2.7	Conclusion	64
2.8	Acknowledgements	64
2.9	References	64
2.10	Figures	67
2.11	Tables.....	68
Chapitre 3 : Des interventions efficaces pour réduire les prélèvements sanguins, l’anémie iatrogène et la transfusion.....		75
3.1	Présentation et contribution des différents auteurs.....	75
3.1.1	Contribution spécifique du candidat	75
3.1.2	Contribution des co-auteurs.....	75
3.2	Abstract	77
3.3	Abbreviations used in the article.....	78
3.4	Introduction.....	79
3.5	Methods	79
3.5.1	Search Strategy.....	79
3.5.2	Study Selection	80
3.5.3	Data Extraction	81
3.6	Results	82
3.7	Discussion	84
3.8	Conclusion	87
3.9	Acknowledgements	87
3.10	References.....	87
3.11	Figures	92

3.12	Tables.....	94
Chapitre 4 – Discussion générale et conclusion		117
4.1	Contributions majeures	118
4.1.2	Résumé des principaux résultats	118
4.1.2	Validité interne : les difficultés rencontrées et limites des études.....	120
4.1.2.1	Critique de l'article 1: <i>Impact of Blood sampling on Anemia in PICU: A Prospective Cohort Study</i>.....	120
1.	Type d'étude et choix des paramètres d'intérêt	120
2.	Taille de l'échantillon et puissance statistique	122
3.	Biais et confounding	123
4.	Multi-colinéarité et corrélation entre plusieurs variables.....	126
5.	Rôle de la transfusion des globules rouges	127
6.	L'application de la définition de l'anémie.....	128
4.1.2.2	Critique de l'article 2: <i>Strategies to Reduce Diagnostic Blood Loss and Anemia in Hospitalized Patients: A Scoping Review</i>	128
4.1.3	Validité externe et implications cliniques.....	131
4.2	Suggestions de recherche future.....	132
Références bibliographiques.....		135
Annexes.....		141
	Annexe 1 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) score	141
	Annexe 2 : Liste des publications.....	143
	Articles publiés dans des journaux (inter)nationaux	143
	Abrégés présentés et/ou publiés pendant des congrès (inter)nationaux en forme d'abrégé simple, affiche ou présentation orale.....	144
	Annexe 3 : Bourses et Prix.....	146

Liste des tableaux

Mémoire (chapitre 1)

Tableau 1. –	Catégorisation de l’anémie selon l’âge et le taux d’hémoglobine	28
Tableau 2. –	Catégorisation des causes principales pouvant contribuer à l’anémie acquise chez les patients gravement malades selon le mécanisme physiopathologique	30
Tableau 3. –	Possibles interventions afin de réduire les pertes sanguines pour des raisons diagnostiques	47

Article 1 (chapitre 2)

Table 1. –	Patient characteristics	69
Supplemental Table 1. –	Hemoglobin thresholds used for defining anemia according to Canadian Blood Services diagnostic criteria	71
Supplemental Table 2. –	Univariate and Multivariate analysis: Risk factors of Anemia at Discharge	72
Supplemental Table 3. –	Univariate and Multivariate analysis: Risk factors of hemoglobin decline from PICU admission to discharge	73

Article 2 (chapitre 3)

Table 1. –	Characteristics of included studies	94
Supplemental Table 1. –	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist	95
Supplemental Table 2. –	Search Strategy	97
Supplemental Table 3. –	Risk of bias assessment of the included randomized controlled trials	100
Supplemental Table 4. –	Risk of bias assessment of the included randomized controlled trials	107

Supplemental Table 5. – Risk of bias assessment of the included observational studies...	108
Supplemental Table 6. – Overview of Included Studies and The Effect on Blood Sampling Volume and Frequency, Hemoglobin Levels, Anemia incidence, and Transfusion in Hospitalized Patients	109
Supplemental Table 7. – Overview of References Retained on Interventions to Lower Blood Sample Volume or Frequency, Incidence of Anemia and Transfusions in Hospitalized Patients	111

Liste des figures

Mémoire (chapitre 1)

- Figure 1. – Exemple d'un circuit de prélèvement à circuit clos : Le *Edward VAMP system* ... 45
- Figure 2. – Schéma de la méthode *push-pull* 45

Article 1 (chapitre 2)

- Figure 1. – Patient Enrollment..... 67

Article 2 (chapitre 3)

- Figure 1. – PRISMA flowchart diagram 92
- Figure 2. – Studies per intervention type 93

Liste des sigles et abréviations

%	Pourcentage
aHR	Adjusted Hazard Ratio / Ratio de hasard ajusté
APACHE	<i>Acute physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation score</i>
BSID	<i>Bayley Scales of Infant Development</i>
CaO ₂	Contenu d'oxygène dans le sang
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CO ₂	Dioxyde de carbone
DC	Débit cardiaque
DO ₂	Délivrance d'oxygène
dl	Décilitre
e.g.	Exempli gratia / Par exemple
EPO	Érythropoïétine
g	Gramme
GvHD	<i>Graft-versus-Host disease</i> / Maladie de l'hôte
Hb	Hémoglobine
HR	<i>Hazard ratio</i> / rapport de risque
IC	Intervalle de confiance
IL	Interleukine
IV	Intraveineuse
Kg	Kilogramme
L	Litre(s)
ml	Millilitre(s)
Mo	<i>Months</i> / mois
NaCl	Sodium-Chloride
NIRS	<i>Near-Infra Red Spectroscopy</i>
NO	<i>Nitric oxide</i> / monoxide d' azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds ratio</i> / rapport des cotes
PBM	<i>Patient Blood Management</i>

PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction score</i>
POCT	<i>Point-Of-Care Testing</i>
PRISM	<i>Pediatric Risk of Mortality score</i>
RDAT	<i>Respiratory Dysfunction Associated with Transfusion / Détresse respiratoire associée à la transfusion</i>
RR	Risque relatif
SIP	Soins intensifs pédiatriques
TACO	<i>Transfusion-associated circulatory overload / Surcharge volémique post transfusion</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRALI	<i>Transfusion-related Acute Lung Injury / Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel</i>
TRIM	<i>Transfusion-related Immunomodulation / Immunomodulation associée à la transfusion</i>
VO ₂	Besoin d'oxygène
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>

À Bart, sans qui rien n'était possible, et mes enfants Elliot et Oliver, pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, pour l'amour, la joie et l'affection, et pour se plonger sans condition dans cette grande aventure avec moi

À mes chers parents et mes grands-parents, pour leurs encouragements permanents, le soutien moral, l'espoir et l'amour inconditionnel,

À toute ma famille et mes amis, tout particulièrement Delphine et Annelies, pour leur soutien moral, leurs encouragements et leur patience,

À toute l'équipe de soins intensifs pédiatriques à CHU Sainte-Justine, pour me donner cette chance et pour votre soutien infallible

Merci d'être toujours là pour moi

Remerciements

Je remercie de tout mon cœur Jean-Sébastien Joyal et Karen Harrington, qui m'ont donné le soutien nécessaire avant et durant mon aventure Canadienne, sans eux je n'aurais pas pu croire que c'était possible de me lancer dans ce projet.

Je remercie mon directeur de recherche, Geneviève Du Pont-Thibodeau. Comme jeune clinicienne-chercheuse, elle est à l'origine de beaucoup de projets dans le thème d'anémie chez les enfants gravement malades. Merci mille fois de m'avoir fait confiance en me permettant de participer à ce travail énorme sur l'anémie iatrogène chez les enfants aux soins intensifs et de me soutenir jusqu'à la fin. Tout ce projet n'aurait pas avoir pu prendre cette direction s'il n'y avait pas le support soutenu de Jacques Lacroix, qui nous a guidé avec toute son expérience dans le domaine d'anémie et transfusion, et son expérience en recherche clinique.

Je remercie Marisa Tucci, qui m'a accueilli chaleureusement dès le début, et qui m'a donné l'opportunité de contribuer à la recherche dès mon arrivée à Montréal. Et un gros merci en plus à Guillaume Emeriaud, François Proulx et Philippe Jovet, qui m'ont offert d'autres opportunités de recherche tout au long de mon fellowship au CHU Sainte-Justine.

Je remercie aussi vivement toute l'équipe des soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine pour avoir contribué à la réalisation de ce travail. Jessica Dessureault, une des infirmières aux soins intensifs pédiatriques, a contribué à une énorme partie du travail présenté dans ce mémoire. Merci pour ton enthousiasme, ton encouragement, ta rigueur et ton dévouement.

Merci à tous mes co-fellows pour votre soutien moral et un merci particulièrement à Julien Charlier et Sylvain Balandier pour votre aide dans certaines parties du travail présenté dans ce mémoire.

Introduction

Plus de la moitié des enfants survivant à une maladie critique sont anémiques à leur sortie des soins intensifs pédiatriques (SIP) (1-4). Cette proportion est inquiétante car plusieurs études ont démontré une association entre l'anémie, un développement neurocognitif anormal et une plus faible qualité de vie chez les enfants (5-10). Les enfants anémiques sont également exposés aux transfusions des produits sanguins, avec leurs risques associés (11-13).

L'anémie chez les patients souffrant d'une maladie critique est d'origine multifactorielle (14, 15). Le volume sanguin prélevé pour des raisons diagnostiques, et ce, de manière fréquente et en quantité abondante, est un facteur de risque contribuant de manière potentiellement importante à cette problématique. C'est aussi un facteur de risque qui pourrait être modifiable.

La gestion judicieuse des prélèvements sanguins fait partie intégrale des objectifs des programmes de Gestion Personnalisée du Sang ou *Patient Blood Management (PBM)*. Il s'agit d'une initiative internationale endossée depuis la dernière décennie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour optimiser les pratiques transfusionnelles et pour minimiser les pertes sanguines chez les patients hospitalisés (16). Cependant, à l'heure actuelle, les données pédiatriques sont insuffisantes pour bien évaluer la contribution des prélèvements sanguins à l'incidence d'anémie chez les enfants des SIP, ainsi que sur la prescription de produits sanguins dans cette population. Les pratiques de prélèvements aux SIP (incluant la proportion de sang prélevé et gaspillé) sont encore très mal décrites et se doivent d'être mieux comprises avant de pouvoir établir des interventions efficaces pour les réduire. Par ailleurs, plusieurs interventions pour diminuer les prélèvements aux SIP ont été décrites et étudiées mais elles sont encore trop peu connues des unités cliniques et encore très peu mises en application.

Tel qu'est souvent le cas en recherche clinique appliquée, la plupart des études sur l'anémie se concentrent sur la population adulte. La population pédiatrique, surtout la proportion admise aux soins intensifs, est beaucoup plus petite et la participation des enfants des projets de recherche clinique est plus difficile à obtenir (17-20). Par ailleurs, les enfants ne sont pas des petits adultes, il faut définir les mesures d'intervention et d'issues différemment (21). L'importance des

programmes de la gestion personnalisée du sang est reconnue depuis plus de 10 ans mais nous avons encore beaucoup de progrès à faire, notamment chez les enfants (16, 22).

L'objectif de ce mémoire est de présenter les résultats de notre recherche sur l'anémie iatrogène chez les enfants gravement malades, et de souligner les interventions existantes qu'ils seraient possibles d'implanter pour diminuer l'incidence de cette complication aux SIP. Le but ultime est d'améliorer la qualité des soins des enfants des SIP en diminuant les effets adverses causés par nos interventions.

Chapitre 1 – Anémie

1.1 L'anémie aux soins intensifs

1.1.1 Définition

L'anémie est une pathologie durant laquelle le nombre des globules rouges et/ou le niveau d'hémoglobine est diminué, ce qui implique une diminution de la capacité du sang à transporter l'oxygène nécessaire comme source d'énergie pour les cellules. Les définitions d'anémie se basent en générale sur le taux d'hémoglobine (Hb), le transporteur de l'oxygène dans le sang. Le diagnostic de l'anémie se fait donc par la formule sanguine, un examen effectué sur une prise de sang. Malheureusement, la définition d'anémie n'est pas universelle et les valeurs d'hémoglobine utilisées pour définir le seuil d'anémie varient selon la référence. Ce qui est certain, c'est que les seuils d'hémoglobine suggérant une insuffisance de transport en oxygène varient selon l'âge, cette variation est incluse dans la plupart des références, en plus d'une catégorisation de l'anémie selon la grade de sévérité (légère, modérée, sévère) (**Tableau 1**) (23). Cette variation selon l'âge est expliquée majoritairement par la transition de l'hémoglobine fœtale à l'hémoglobine adulte dans les premières semaines de vie, en plus d'une diminution du taux de l'érythropoïétine (EPO) en réponse de l'augmentation du contenu en oxygène dans le sang et le changement de besoins en oxygène après la naissance. Ce phénomène est décrit comme l'anémie physiologique de l'enfance. Or, les définitions d'anémie ne sont pas adaptées aux différentes conditions médicales spécifiques, notamment celles où la physiologie d'oxygène est altérée, que ce soit d'un point de vue du transport, de la demande ou de la consommation de l'oxygène (le choc septique avec tachycardie et hypotension, la fièvre et l'inflammation, une cardiopathie congénitale cyanogène, ...). Ces conditions où la physiologie d'oxygène est altérée sont particulièrement prévalentes aux SIP.

Tableau 1. – Catégorisation de l’anémie selon l’âge et le taux d’hémoglobine (en g/L)

Population	Anémie légère	Anémie modérée	Anémie sévère
Nouveau-né (à terme)	<135 ^a		
1 mois	<107 ^a		
2-5 mois	<95 ^a		
6-59 mois	100-109	70-99	<70
5-11 ans	110-114	80-109	<80
12-14 ans	110-119	80-109	<80
>15 ans (femme)	110-119	80-109	<80
>15 ans (homme)	110-129	80-109	<80

*adapté des références de l’Organisation Mondiale de la Santé et le *Harriet Lane Handbook : a Manual for Pediatric House Officers* (23-25)

^apour les âges <6 mois, seulement le seuil d’anémie est défini (et non la classification par sévérité) comme le taux d’hémoglobine 2 écarts-type (-2 SD) en dessous de la valeur moyenne pour l’âge

1.1.2 Épidémiologie

L’anémie est la pathologie hématologique la plus fréquemment diagnostiquée chez les patients aux SIP. Environ un tiers jusqu’à la moitié des enfants admis aux soins intensifs sont déjà anémiques à l’admission (1, 2). De plus, une même proportion des enfants sont admis seulement pour des raisons d’observation et n’étant donc pas directement dans un état critique. Par ailleurs, plusieurs patients deviennent anémiques pendant leur séjour aux soins intensifs et plus de 50% des enfants survivants à une maladie critique sont anémiques à leur sortie des SIP (1-3, 26).

Jusqu’à présent, il y a peu de littérature dans le domaine pédiatrique qui a cherché à identifier des facteurs de risque d’anémie à la sortie des SIP. Bateman et al. n’ont pas trouvé d’association entre les pertes de sang à visée diagnostique et le développement d’anémie à la sortie des SIP dans une cohorte de 977 enfants admis aux soins intensifs. Cependant, ce groupe

a tout de même observé que les enfants transfusés avaient eu significativement plus de prélèvements que les non-transfusés (médiane 1.6 vs 0.2 millilitres/kilogramme (ml/kg), $p < 0.001$) (1). Deux autres études provenant d'un même groupe de recherche (679 enfants et 3170 enfants des SIP respectivement) ont identifié la présence d'anémie à l'admission aux SIP comme le facteur de risque le plus important pour la présence d'anémie à la sortie des SIP, et ce particulièrement chez les adolescents (2, 3). Par ailleurs, une étude chez 378 enfants Canadiens admis aux SIP a démontré que l'anémie à la sortie des SIP était significativement associée à la sévérité de la maladie (en regardant des scores de sévérité de maladie, comme le *Pediatric Logistic Organ Dysfunction score* (PELOD) et le *Pediatric Risk of Mortality score* (PRISM)), ainsi qu'une association avec l'âge. L'incidence d'anémie était plus grande dans le groupe d'âge médian de 8 ans comparé aux enfants d'un âge médian de 3.2 ans ($p < 0.001$) (27).

Chez les enfants, il semble que l'anémie est présente précocement pendant leur séjour aux soins intensifs, basée sur l'étude de Bateman qui a remarqué que 74% des transfusions ont été données dans les premières 48 heures (1). Bien que les adultes soient une population différente, il est intéressant de constater que leur anémie se développe plus lentement et qu'elle est plus prononcée dans la deuxième semaine après l'admission (28). Les multiples causes d'anémie et leurs interactions mutuelles jouent un rôle dans cette différence de présentation.

1.1.3 Étiologie

L'anémie chez les patients gravement malades peut provenir de multiples causes souvent associées les unes aux autres. Les causes peuvent se catégoriser de la manière suivante : une érythropoïèse inefficace, le raccourcissement de la durée de vie érythrocytaire, les pertes sanguines, et l'hémodilution (**Tableau 2**) (29). L'étiologie de l'anémie chez la plupart des enfants admis aux soins intensifs est souvent une combinaison des causes précédemment citées. Les pertes sanguines pathologiques et iatrogènes ainsi que l'inflammation induisant une érythropoïèse inefficace sont les contributeurs les plus importants (14, 15, 29). Il reste très difficile de déterminer la contribution relative des différents facteurs, certains sont iatrogènes, d'autres sont liés à la maladie sous-jacente et aux comorbidités.

Tableau 2. – Catégorisation des causes principales pouvant contribuer à l’anémie acquise chez les patients gravement malades selon le mécanisme physiopathologique

Pertes sanguines

Pathologiques : traumatiques, chirurgicales, digestives, ...

Iatrogènes

Prélèvements à visée diagnostique

Pose d'accès vasculaires

Imagerie invasive (e.g. par cathétérisme)

Complications de l'épuration extra-rénale et/ou d'autre support extra-corporelle

Érythropoïèse insuffisante (e.g. effet adverse des médicaments)

Inflammation

Carences nutritionnelles (Fer, vitamines, ...)

Néocytolyse et réduction de la durée de vie érythrocytaire

Hémodilution

*adapté de la référence de Ozier Y et al, 2016 (29)

1.1.3.1 Les causes iatrogènes

1.1.3.1.1 Les prélèvements sanguins diagnostiques

Les prélèvements sanguins à visée diagnostique sont reconnus depuis longtemps comme cause d'anémie iatrogène (30). Surtout aux soins intensifs, les prélèvements sanguins peuvent contribuer de manière substantielle à l'anémie, car ils sont effectués de façon fréquente, surtout durant la phase aiguë dans les premiers jours après l'admission ou les premiers jours post-opératoires. Ces pertes sanguines peuvent non seulement faire baisser le taux d'hémoglobine, mais ils peuvent également et avant tout réduire les réserves en fer. Plusieurs études observationnelles, la plupart effectuées dans la population adulte, ont essayé de mieux décrire la contribution des pertes sanguines diagnostiques.

Aux soins intensifs adultes, on prélève en moyenne 13.5-88 ml par patient par jour (31, 32), comparativement à environ 2.3-7.1 ml par patient par jour aux soins intensifs pédiatriques

(33, 34) et 3.6 ml/kg jusqu'à 51 ml/kg par semaine chez les nouveau-nés (35, 36). Ces volumes sont très frappants car ils constituent une proportion importante du volume sanguin circulant, surtout chez les enfants de petit poids. Par exemple, lorsqu'on prélève 5 ml par jour pendant 5 jours chez un bébé de 3 kg, cela correspond à environ 10% de leur volume sanguin circulant. Sachant qu'une grande proportion des patients admis aux soins intensifs pédiatriques sont d'un âge <1 an et un poids <10 kg, il s'en suit que les prélèvements sanguins faits pour des raisons diagnostiques peuvent aussi avoir des effets non négligeables chez les patients en soins intensifs pédiatriques. Une étude ancillaire Canadienne, déjà citée précédemment, chez 977 enfants aux soins intensifs avec 45% des patients en bas de 2 ans, montre que le volume de sang prélevé par kilogramme pour des raisons diagnostiques est associée à la transfusion des globules rouges plus de 48 heures après l'admission (rapport des cotes ou *Odds Ratio* (OR) 1.11; 95% intervalle de confiance (IC), 1.03-1.2; $p=0.01$), avec un faible taux d'hémoglobine comme l'indication la plus commune (42%) pour la transfusion (1).

De plus, on peut s'attendre à des différences de pertes sanguines selon le site de prélèvement : une prise sanguine faite par une voie d'accès vasculaire centrale versus une prise sanguine faite par ponction d'une veine périphérique. Les purges de la voie centrale qui doivent obligatoirement être faites avant le prélèvement sanguin pour avoir du sang non-dilué, contribuent également aux pertes sanguines iatrogènes.

Dans la littérature pédiatrique, la présence d'un accès vasculaire central a été identifiée comme facteur de risque des pertes sanguines à visée diagnostique. De plus, les enfants d'un poids corporel <10 kg avaient également plus de risques des pertes sanguines à visée diagnostiques comparativement aux enfants avec des poids de 10-50 kg et >50 kg (34).

1.1.3.1.2 Autres pertes sanguines iatrogènes

Les procédures pour la pose d'accès vasculaires veineux centraux et artériels, qui sont des procédures effectuées assez fréquemment chez les patients en soins intensifs, peuvent parfois causer des pertes sanguines importantes. De plus, les techniques de support extra-corporel ainsi que l'épuration extra-rénale nécessitent des abords vasculaires de plus gros calibre, qui peuvent être associés à une procédure causant plus de pertes sanguines. Par ailleurs, ces techniques ont

des effets inévitables sur la coagulation, ce qui engendre un risque plus élevé de saignement et thrombose, mettant le patient davantage à risque pour le développement d'une anémie. Ces techniques de support extra-corporel comportent aussi un risque d'hémolyse. Les imageries invasives, comme des cathétérismes à visée diagnostique, peuvent également causer d'importantes pertes sanguines iatrogènes. Heureusement, la proportion des enfants qui souffrent des pertes sanguines iatrogènes à cause des techniques plus invasives comme l'hémodilution ou des pertes de sang chirurgicaux abondantes, est en bas de 5% de la population admise aux SIP (37).

1.1.3.1.3 L'hémodilution

La surcharge volémique est fréquente en soins intensifs pédiatriques et est vue en de nombreux contextes incluant en post-opératoire de chirurgie cardiaque, en post-transplantation d'organes solides, lors de l'insuffisance circulatoire associée au choc septique, et en association avec l'insuffisance rénale aiguë ou un syndrome néphrotique (38, 39). L'expansion volémique cause une hémodilution qui résulte en une « fausse » anémie caractérisée par une baisse relative du niveau de l'hémoglobine ou de l'hématocrite (le rapport du volume des globules rouges/ volume sanguin total) sans perte absolue ou dysfonction des globules rouges. Il en résulte une sous-estimation de la masse des globules rouges en raison d'une augmentation du volume plasmatique. Cette hypervolémie peut aussi être associée à une dilution des facteurs de coagulation et engendrer une coagulopathie (40). La contribution exacte de l'hémodilution à l'anémie chez les enfants gravement malades est difficile à préciser et n'a pas été spécifiquement étudiée.

1.1.3.2 Les causes liés à la maladie

La maladie critique et l'inflammation influencent directement et indirectement le développement d'anémie. La production des globules rouges est influencée par plusieurs facteurs de croissance, dont l'érythropoïétine (EPO) est le plus important. La production d'EPO est stimulée par l'hypoxémie et l'anémie, avec des différences de cette réponse selon l'âge. L'inflammation liée à la maladie critique, ainsi que le syndrome de dysfonction multiviscérale, peut stimuler des médiateurs inflammatoires qui peuvent tous influencer les taux d'EPO ainsi que

l'effet d'EPO sur les récepteurs respectifs. Une étude de Krafte-Jacobs de 1994 a observé que les enfants critiqueusement malades avec une anémie ou hypoxémie aiguë avaient des taux d'EPO moins élevés que les enfants avec une anémie chronique (41). D'autres études ont pu expliquer que cette observation était causée par des effets inhibiteurs des médiateurs pro-inflammatoires, comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) alpha et l'interleukine-1 (IL-1), sur la transcription de gène EPO (15, 42, 43). Ces cytokines pro-inflammatoires peuvent également induire de l'apoptose des progéniteurs médullaires. De plus, la réponse à l'EPO peut s'amenuiser, car les récepteurs d'EPO sont aussi régulés négativement lors de l'inflammation (42). Dans le contexte de l'insuffisance rénale aiguë, on voit que le taux de l'EPO augmente les premières 48 heures pour après diminuer progressivement (44, 45).

Outre la perturbation de l'érythropoïèse et l'altération de la réponse à l'érythropoïétine, on peut aussi observer une perturbation de l'homéostasie du fer pendant la période d'inflammation (15, 29, 46). Dans de circonstances normales, deux tiers de la réserve de fer sont incorporés dans l'hémoglobine. La ferroportine peut exporter vers le sang le fer des macrophages, qui contiennent l'hémoglobine dégradée des globules rouges sénescents, et, à son terme, sera dégradée par l'hepcidine. Les taux de fer mesuré par des prises de sang reflètent donc le fer qui circule librement après avoir été relâché par les macrophages ou après l'absorption intestinale. Dans un contexte d'inflammation, d'hypoxie et/ou d'anémie, le peptide hépatique hepcidine peut être stimulé par les cytokines pro-inflammatoires. Ce processus peut induire une diminution de l'absorption intestinale de fer ainsi qu'une augmentation de la dégradation de la ferroportine. De plus, la ferritine responsable de la séquestration du fer est également stimulé par les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'IL-1. Par ailleurs, la concentration plasmatique de transferrine, le transporteur du fer dans le sang, ainsi que ses capacités de fixation du fer sont diminués lorsqu'il y a inflammation. Le résultat final est une réduction du fer circulant avec séquestration du fer dans les macrophages, sans que les réserves totales de fer dans le corps soient déficientes. Ce processus débute dans les premiers quelques jours de l'inflammation. Aussi, les enfants gravement malades sont plus à risque de recevoir des apports nutritifs inadéquats en fer et sont soumis à des pertes sanguines à visée diagnostique qui entraînent des pertes absolues en fer (15, 29, 46).

Finalement, dans le contexte d'une inflammation importante, l'hypoxémie peut entraîner des lésions oxydatives en plus d'une surexpression d'un enzyme sur la membrane des réticulocytes (les jeunes globules rouges) qui les met plus à risque d'une phagocytose par les macrophages spléniques. De cette manière, l'inflammation entraînerait la néocytolyse, qui mène à l'anémie (29).

On peut donc conclure qu'il n'est pas toujours facile de différencier l'anémie associée à l'inflammation de l'anémie ferriprive. Dans les deux cas, il y a une carence relative et/ou absolue en fer, mais la distinction est importante afin d'instaurer les bonnes stratégies de traitement (46).

1.1.4 Complications de l'anémie

1.1.4.1 Les complications aiguës

Les symptômes de l'anémie se présentent en fonction de sa sévérité (**Tableau 1**). Dans le contexte d'une anémie légère, les symptômes peuvent être plutôt subtils. Le terme « légère » est toutefois mal choisi, car la déficience en fer est déjà présente et plutôt avancée avant l'apparition de l'anémie, et ceci peut déjà avoir ces effets délétères sur l'organisme. Dans l'état d'une anémie sévère, le corps essaie de compenser au maximum pour le manque de transport en oxygène, par une augmentation du débit cardiaque, afin de préserver le fonctionnement des organes et d'éviter l'hypoxie tissulaire et une acidose lactique secondaire. Contrairement à une anémie chronique et plus progressive, dans le contexte d'une anémie aiguë sévère les mécanismes d'adaptation ne sont pas toujours suffisants ce qui peut engendrer des symptômes plus graves. Or, les symptômes cliniques de l'anémie restent non-spécifiques et multiples: tachycardie et/ou troubles de rythme cardiaque, palpitations, fatigue généralisée, pâleur, extrémités froides, tachypnée et/ou détresse respiratoire, intolérance à l'exercice, faiblesse, maux de tête, étourdissements, vertiges, confusion, etc.

Les enfants les plus jeunes sont les plus à risque des conséquences de l'anémie. En ayant déjà une fréquence cardiaque plus élevée de base ainsi qu'une compliance myocardique plus limitée en période néonatale, les nouveau-nés ne peuvent pas facilement compenser pour la diminution de transport en oxygène (47). Le besoin d'oxygène (VO_2) dépasse plus facilement

l'apport en oxygène aux tissus et organes (DO_2) dans ces cas, entraînant un état de choc ($VO_2 > DO_2$).

Débit cardiaque (DC)

DC = fréquence cardiaque x volume d'éjection (litres par minute; l/min)

Contenu d'oxygène dans le sang (CaO_2)

$CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2$ (ml/100 ml)

Apport en oxygène (DO_2)

$DO_2 = DC \times CaO_2$ (ml/min)

Quand les mécanismes adaptatifs à l'anémie aiguë sont insuffisants, surtout dans le cas d'une anémie sévère, ces patients anémiques doivent parfois être transfusés avec des globules rouges afin de restaurer leur capacité de transport en oxygène, de pouvoir répondre à la demande d'oxygène, d'arrêter le métabolisme anaérobie et d'améliorer la fonction des organes. L'exposition aux produits sanguins et à ces risques potentiels est une complication indirecte de l'anémie. Les possibles complications des transfusions sont multiples et non négligeables, avec une possibilité réelle de morbidité et même de mortalité (11, 13, 48). Ces complications incluent : le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI ou *Transfusion-related Acute Lung Injury*) et la dysfonction respiratoire associée à la transfusion (RDAT ou *Respiratory Dysfunction Associated with Transfusion*), la surcharge volumique (TACO ou *Transfusion-associated circulatory overload*), une infection bactérienne, une anaphylaxie, l'immunomodulation associée à la transfusion (TRIM ou *Transfusion-related Immunomodulation*), l'isomérisation ainsi que la maladie de l'hôte (GvHD ou *Graft-versus-Host Disease*). La prévalence du TRALI en pédiatrie est estimée à 2 jusqu'à 89 sur 100,000 transfusions, la prévalence du TACO est estimée à 1.5-76% aux soins intensifs pédiatriques. Les prévalences réelles des autres complications de la transfusion en pédiatrie sont peu publiées. La transfusion d'un culot globulaire peut également engendrer une

dysrégulation du monoxyde d'azote (NO) endogène, à cause des changements au niveau des interactions endothéliales et une augmentation de piéger de NO endogène par l'hémoglobine libre. Ceci peut augmenter la résistance vasculaire pulmonaire avec une non-correspondance de la perfusion à la ventilation et une secondaire aggravation de l'hypoxie.

Le défi du clinicien est de déterminer à quel niveau d'hémoglobine les risques associés à l'anémie deviennent plus grands ou plus significatifs que ceux associés à l'administration de transfusion de culots globulaires. Les données dans la littérature sur les risques associés aux transfusions de produits sanguins sont assez vastes surtout dans la population adulte. L'étude TRICC publiée dans le *New England Journal of Medicine* par Hébert et al. (1999) a randomisé 829 adultes aux soins intensifs dans deux groupes : stratégie de transfusion restrictive (Hb < 7 g/dl) versus transfusion libérale (Hb < 9 g/dl) (49). Étant donné que la mortalité dans le groupe de transfusion restrictive était même plus basse que dans le groupe de transfusion libérale chez les patients < 55 ans ou moins sévèrement malades à l'inclusion (en utilisant le score *Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation* ou APACHE II score <20) (respectivement 5.7% vs 13.0%, p=0.02 et 8.7% vs 16.1%, p=0.03), ils ont conclu que la stratégie de transfusion restrictive est non-inférieure à une stratégie libérale. Dans le groupe des patients avec une maladie cardiaque, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la mortalité dans le groupe transfusé de façon libérale versus restrictive. L'essai clinique TRISS publié dans le même journal en 2014 consistait en une étude randomisée contrôlée chez 998 adultes en choc septique et a également permis de conclure à la non-infériorité d'une stratégie restrictive comparativement à une stratégie libérale (risque relatif (RR) 0.94; 95% IC 0.78-1.09, p=0.44)(50). Dans le contexte d'une hémorragie digestive haute, Villanueva et al. ont observé que la transfusion restrictive était même supérieure comparativement à une stratégie libérale (Hazard ratio (HR) de décès pour la stratégie restrictive, 0.55, 95% IC 0.33 - 0.92, p=0.02) (51).

En pédiatrie, les données disponibles sont plus limitées. Un seul essai randomisé de grande envergure, le TRIPICU trial, a évalué l'impact d'une stratégie de transfusion restrictive (Hb < 7 g/dl) versus libérale (Hb < 9 g/dl) de façon randomisée contrôlée chez 626 enfants admis aux soins intensifs et stables sur le plan hémodynamique (37). Leur issue primaire était définie comme la mortalité ou l'occurrence ou la progression d'une dysfonction multiviscérale (≥ 2 organes

atteintes) dans les 28 jours suivant la randomisation dans l'étude. Dans chaque groupe, 12% des patients ont développé une dysfonction multiviscérale ou ont subi une progression de la dysfonction, et le taux de mortalité était de 4.5%. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau des issues secondaires ou des effets adverses. Les patients dans le groupe restrictive ont reçu 44% de transfusions en moins comparativement au groupe libéral. Donc, la recommandation principale de cette étude était de ne pas transfuser de culots globulaires aux enfants hospitalisés aux soins intensifs s'ils étaient stables sur le plan hémodynamique et si leur concentration d'hémoglobine était supérieure à 70 g/L. Cette recommandation était applicable à environ 12% des enfants traités en soins intensifs et était alignée avec les constats faits chez les adultes.

1.1.4.2 Les complications à long terme

Les complications à mi-long et long terme de l'anémie développée aux soins intensifs, la tolérance à cette anémie et le processus de récupération sont encore pauvrement étudiées chez les enfants survivants d'une maladie critique.

Cependant, plusieurs études dans la littérature ont fait la démonstration d'une association négative entre l'anémie, surtout l'anémie ferriprive, et le développement neurocognitif du jeune enfant (5, 8-10, 52-57). Dans les différentes études, la fonction neurocognitive a dans la plupart des cas été évalué par les tests de développement neurocognitive (comme le *Bayley Scales of Infant Development (BSID)*), les tests d'intelligence reconnus (comme le *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)*) ou les résultats scolaires. L'étude de Su et al en 2016 a même pu observer une association entre le taux d'hémoglobine et un changement de comportement chez les enfants, avec des problèmes d'attention et/ou de comportement (7). En adulte, l'anémie est aussi associée à une qualité de vie diminuée, à de la fatigue et des faiblesses musculaires ainsi qu'à une moindre tolérance à l'effort (6, 9, 58).

Chez l'enfant, il reste à déterminer si l'anémie développée pendant le séjour aux soins intensifs peut avoir le même effet délétère à long terme chez l'enfant qu'une anémie ferriprive pure. Étant donné le développement plutôt récent et limité des cliniques de suivi post-hospitalisation aux SIP partout dans le monde, il n'existe pas encore de données publiées

suffisantes sur la trajectoire de l'anémie et/ou la carence en fer chez les enfants qui ont survécu à une maladie grave. Dans la population adulte, on sait qu'il y a une proportion significative de ces patients qui restent anémiques pendant plusieurs mois après leur sortie des soins intensifs (1, 58, 59). Une étude récente a observé que la proportion de patients qui récupèrent de leur anémie dans l'année suivant leur hospitalisation aux soins intensifs est assez basse : 58% (95% IC, 56%-61%) de récupération à 12 mois pour ceux avec anémie légère à la sortie de l'hôpital, 39% (95% IC, 36%-42%) pour ceux avec anémie modérée, et seulement 24% (95% IC, 15%-34%) pour l'anémie sévère (59). Pour les patients qui n'avaient pas d'anémie avant leur hospitalisation, les proportions de récupération sont un peu plus rassurantes, mais ne montent pas plus haut que 73% dans le groupe avec anémie légère à leur sortie de l'hôpital.

Le déficit en fer avant même le développement d'anémie est aussi dangereux. Ceci est une préoccupation supplémentaire, car les prélèvements sanguins excessifs peuvent induire un déficit en fer qui peut donc avoir des effets à long terme. Or, diagnostiquer un manque en fer ou une anémie ferriprive chez les patients qui ont survécu une maladie grave est un défi à cause de l'inflammation coexistante et fréquemment persistante. Dans ce contexte, on ne peut pas se fier aux paramètres sanguins usuels (le taux de la ferritine et la saturation de la transferrine) pour diagnostiquer une faible réserve en fer. Dans l'anémie ferriprive, ces paramètres sont abaissés, contrairement à une augmentation de ces deux paramètres vus dans l'état d'une inflammation malgré des réserves en fer réduits. Dans ces cas, l'analyse de l'hepcidine, un polypeptide circulant qui inhibe le transporteur de fer, peut aider à diagnostiquer une vraie anémie ferriprive. Comme expliqué avant, le taux de l'hepcidine est élevé dans le contexte d'une inflammation et son expression est inhibée dans le cas d'une déficience en fer.

La question demeure de savoir si nous devrions nous préoccuper de l'anémie à la sortie des SIP et dans la période suivante à une hospitalisation aux SIP. Il n'existe pas encore de la littérature qui a investigué l'association entre l'anémie chronique post-SIP et les issues défavorables comme le retard de neurodéveloppement et une qualité de vie diminuée. Des données adultes parlent d'une prévalence d'anémie ferriprive inflammatoire estimée jusqu'à 30% (58, 60). Dans une étude préliminaire, notre groupe de recherche est actuellement en train d'explorer l'épidémiologie de l'anémie dans les premiers 6 mois après la sortie des SIP et

d'identifier la proportion réelle des enfants ayant une anémie ferriprive à l'aide du taux d'hepcidine; la proportion chez les enfants est probablement similaire à celle des adultes, d'où notre inquiétude. Cette étude préliminaire nous aidera à mieux comprendre si on peut accepter l'anémie chez les enfants à leur sortie des SIP ou si on doit activement chercher le sous-groupe des enfants traitable avec du fer.

1.2 Stratégies de prévention et/ou de traitement

1.2.1 Gestion personnalisée du sang

La médecine transfusionnelle a évolué dans les derniers 30 ans. Les connaissances sur les risques possibles et les complications des transfusions sont maintenant bien décrites. Les transfusions sont associées à plusieurs conséquences incluant, entre autres, les complications infectieuses, la détresse respiratoire, l'insuffisance cardiaque par surcharge volémique, les événements cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, l'augmentation de la durée de séjour et de la mortalité à court et à long terme. Il est devenu évident qu'il faut rationaliser l'utilisation des produits sanguins et mettre au-devant des techniques plus sécuritaires pour assurer la meilleure pratique transfusionnelle possible. Ainsi, les recommandations cliniques pour les indications de transfusion sont en continuelle adaptation et amélioration et le concept d'« utiliser le sang de façon optimale » a été développé. Par ailleurs, l'idée que « notre propre sang est toujours la meilleure chose à avoir dans nos propres veines » est à l'origine de plusieurs des techniques novatrices chirurgicales, toutes avec le même objectif de « conserver le sang ». Quelques exemples de cette approche incluent minimiser les pertes sanguines, récupérer le sang perdu et éviter l'hémodilution isovolémique aiguë. C'est dans cette optique que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé en 2011 le concept plus général de la Gestion Personnalisée du Sang (*Patient Blood Management, PBM*) (16). Cette approche est centrée sur le patient et comporte 5 éléments essentiels : 1) détecter précocement l'anémie et instaurer précocement son traitement, 2) adapter une stratégie transfusionnelle restrictive, 3) optimiser l'hémostase et la coagulopathie, 4) réduire le nombre de prélèvements sanguins, ainsi que le volume prélevé et jeté, et 5) adapter les soins aux volontés du patient et mettre le patient au centre des objectifs des soins. L'OMS

continue à promouvoir l'implantation d'un programme de PBM dans le monde médical comme une partie importante de l'amélioration de la qualité des soins.

1.2.2 Fer

Une carence en fer peut contribuer en partie à la pathophysiologie de l'anémie inflammatoire aiguë. La littérature chez les enfants nés prématurés a déjà pu démontrer l'effet bénéfique de la supplémentation en fer sur le développement neurocognitif et en partie aussi sur les problèmes de comportement (61). Basées sur ces données, de nombreuses études ont été faites afin de déterminer l'effet de la supplémentation en fer sur les devenir des patients aux soins intensifs avec une anémie inflammatoire.

La supplémentation en fer par la voie entérale ne semble pas possible chez les patients gravement malades. L'absorption entérale de fer paraît diminuée chez les patients avec une anémie inflammatoire, car le fer libre est préférentiellement entreposé et non utilisé (62). Par ailleurs, le fer est mieux absorbé dans des environnements acides, ce qui manque parfois chez les patients aux soins intensifs recevant assez fréquemment des antiacides. Cependant, la supplémentation en fer par la voie veineuse peut possiblement augmenter le risque d'infection, ainsi que le risque d'autres effets adverses comme des réactions allergiques et surdosage en fer (63, 64).

L'effet de la supplémentation en fer administré par la voie intraveineuse (IV) a été investigué par différents groupes de recherche. L'étude IRONMAN en 2016 chez 140 adultes aux soins intensifs n'a pas vu d'effet bénéfique significatif quant au nombre de transfusions données avec l'administration de fer IV comparativement au placebo IV (65). L'hémoglobine à la sortie des soins intensifs était légèrement mais significativement plus élevée dans le groupe fer IV versus le groupe placebo (10.7 vs 10.0 g/dl, $p=0.02$). Une étude effectuée dans la population adulte avec polytraumatisme qui comparait l'effet de fer IV versus un placebo, n'a pas non plus trouvé de différence significative en nombre de transfusions, ni pour le taux d'hémoglobine. Plus récemment, une revue systématique sur le sujet a été publiée. Il n'y a pas d'évidence d'un effet de supplémentation en fer sur le nombre de transfusions par patient (63). De plus, aucune

différence n'a été notée pour le risque d'infection dans le groupe ayant reçu une supplémentation de fer par voie orale versus IV.

Une analyse secondaire de l'étude IRONMAN en 2018 a évalué l'effet de la supplémentation de fer selon le taux d'hepcidine (66). Comme expliqué précédemment, l'hepcidine est un polypeptide circulant qui inhibe l'exportateur du fer, le ferroportine. Par conséquent, il y a une rétention de fer dans les entérocytes, macrophages et hépatocytes, avec une diminution de fer sérique. L'hepcidine est stimulée dans un contexte d'inflammation; une déficience en fer diminue le taux d'hepcidine. Dans cette étude, ils ont observé que le taux d'hepcidine est prédictif de la réponse à la thérapie en fer IV chez les patients aux soins intensifs. Les patients avec un niveau d'hepcidine abaissé (<53) répondaient bien à la supplémentation en fer IV avec une réduction du nombre de transfusions (RR 0.48, IC 0.26-0.85) alors que cette association entre la thérapie en fer et le nombre de transfusions n'était pas présente chez le groupe des patients ayant un taux d'hepcidine normal ou haut (66).

Donc, les données disponibles actuellement ne plaident pas en faveur d'une utilisation de fer de routine chez les patients aux soins intensifs, mais le fer peut être bénéfique pour les patients ayant une anémie ferriprive diagnostiquée par le taux d'hepcidine.

1.2.3 Érythropoïétine (EPO)

L'anémie de l'inflammation ou l'anémie chez le patient critiqueusement malade est en partie causée par une perturbation de l'érythropoïèse, une diminution de la production de l'érythropoïétine et une altération de la réponse à l'érythropoïétine. Certaines études ont démontré que l'érythropoïétine exogène est efficace chez les patients avec une anémie secondaire à une insuffisance rénale ou des maladies hémato-oncologiques (67, 68). Malgré le fait que la pathophysiologie de l'anémie inflammatoire chronique et celle de l'anémie inflammatoire aiguë a certaines similarités, le rôle de l'EPO dans le traitement d'une anémie inflammatoire aiguë demeure encore très controversé.

Plusieurs études ont tenté d'étudier le sujet et ont rapporté des résultats plutôt hétérogènes et contradictoires. Un large essai randomisé multicentrique chez 1302 patients critiqueusement malades a démontré la réduction du taux de transfusion (50.5% dans le groupe

d'EPO versus 60.4% dans le groupe placebo, $p=0.01$) et des niveaux d'hémoglobine plus élevés avec l'utilisation d'EPO (13.2 g/dl versus 9.4 g/dl dans le groupe placebo, $p<0.01$) (69). Cependant, un autre essai randomisé contrôlé multicentrique, entrepris par le même investigateur et effectuée à un moment où la transfusion restrictive devenait déjà une pratique plus standardisée, a inclus 1460 patients critiquement malades et n'a pas retrouvé de différence significative entre le groupe d'EPO et le groupe placebo par rapport au taux de transfusion (70). Dans cette étude, une mortalité réduite à 29 jours et à 140 jours (ratio de hasard ajusté ou *adjusted hazard ratio* (aHR) 0.79, 95% IC 0.56 - 1.10 et aHR 0.86; 95% CI, 0.65 to 1.13, respectivement) mais aussi plus d'évènements thrombotiques (15.5% vs 11.5%, $p=0.008$) ont été observés dans le groupe interventionnel versus placebo (15.5% vs 11.5%, $p=0.008$).

Une revue de Cochrane publiée en 2017 a combiné les résultats de 39 études, incluant 945,240 patients, afin de regarder les effets secondaires de l'EPO (71). L'EPO semblait diminuer la mortalité (RR 0.76, 95% IC 0.61-0.92), mais la qualité des articles inclus était pauvre. Les résultats sur les autres effets adverses (RR 1.05, 95% IC 0.93-1.21), comme la maladie thromboembolique veineuse (RR 1.04, 95% IC 0.70-1.41), était non-concluants (71).

En pédiatrie, l'effet de l'EPO est encore faiblement étudié. Dans une étude randomisée chez des enfants souffrant d'une bronchiolite et admis aux SIP avec une insuffisance respiratoire et une anémie, ils ont observé un hématicrite légèrement plus haut dans le groupe traité avec de l'EPO en combinaison avec du fer comparé au placebo + fer. Il n'y avait pas de différence en taux de transfusion ni en effets adverses (72).

En conclusion, alors que chez les adultes en soins intensifs l'EPO peut probablement réduire le nombre de transfusions, les évidences ne supportent pas son utilisation pour les patients en soins intensifs pédiatriques. Il n'y a pas suffisamment d'évidence pour justifier l'utilisation de l'EPO de façon standardisée chez les patients avec une anémie inflammatoire aiguë et son impact sur la mortalité reste un sujet de recherche à explorer.

1.2.4 Transfusion

En raison des données émergentes sur les complications associées aux transfusions de globules rouges, un groupe de 42 experts en soins intensifs pédiatriques, en médecine

transfusionnelle et en méthodologie ont entrepris une série de conférences consensuelles internationales afin d'élaborer et publier en 2018 des recommandations pour guider la pratique transfusionnelle chez les enfants gravement malades à risque de recevoir une transfusion de globules rouges (73). Le groupe TAXI (*Transfusion and Anemia Expertise Initiative*) a basé ses recommandations cliniques sur les évidences existantes (principalement l'étude TRIPICU) et en grande partie sur l'opinion des experts. Le groupe a noté le manque d'évidence pour guider la pratique chez les enfants avec instabilité hémodynamique et a soutenu le besoin d'entreprendre d'autres recherches futures dans le domaine des transfusions chez les enfants critiquement malades.

Les évidences disponibles suggèrent qu'il est sécuritaire d'accepter une hémoglobine plus basse, allant jusqu'à un niveau de 7 g/dl, chez les patients hémodynamiquement stables. Les recommandations actuelles sont donc d'adopter une stratégie transfusionnelle restrictive, autant chez les adultes que chez les enfants, et de prendre en compte l'état clinique du patient et pas seulement le taux d'hémoglobine (73). Pour la plupart des enfants hémodynamiquement stables avec un taux d'hémoglobine >7 g/dl, les experts recommandent de ne pas transfuser. Les recommandations de l'étude TRIPICU ne sont pas largement applicables chez tous les enfants gravement malades car il n'y a pas eu un second essai randomisé pour confirmer les constats de l'étude TRIPICU. La transfusion de globules rouges est recommandée chez les enfants gravement malades ayant une hémoglobine <5 g/dl, dans les cas d'hémorragie massive, et suggérée dans les cas d'insuffisance cardiaque ou avec cardiopathie cyanogène, le traumatisme crânien et certaines conditions hémato-oncologiques (73). D'ailleurs, dans la pratique clinique, la décision de transfuser est en générale influencée par le jugement clinique du soignant.

1.2.5 Réduction des prélèvements sanguins diagnostiques

Il semble indispensable de modifier et améliorer notre pratique et faire des choix réfléchis pour réduire les examens et traitements inutiles en santé, comme suggéré par la campagne nationale canadienne « Choisir avec Soins » (*Choosing Wisely Canada*) pour la réduction des examens et des traitements inutiles en santé (74). Cette campagne est intégrée dans le concept de la Gestion Personnalisée du Sang lancé par l'OMS en 2011 (16).

Il existe déjà plusieurs options pour restreindre les pertes sanguines associées aux tests diagnostiques qu'on peut catégoriser en différentes catégories (**Tableau 3**). Une façon simple est d'utiliser des tubes de plus petit volume, comme les tubes pédiatriques (volume de remplissage de 2 ml au maximum) ou les micro-tubes (volume de 0.3-0.5 ml), et de les remplir jusqu'au volume nécessaire pour pouvoir faire les analyses au laboratoire. Plusieurs études ont démontré une réduction significative des pertes sanguines avec cette intervention, surtout dans la population adulte, qui utilise plutôt les grands tubes avec des volumes jusqu'à 6 ml (75, 76). Cependant, les plus petits tubes nécessitent parfois plus de manipulation dans le laboratoire car ils ne sont pas adaptés à certains automates, ce qui entraîne un possible coût supplémentaire et ne facilite pas l'implémentation standardisée dans tous les hôpitaux. Des micro-prélèvements de sang capillaire ou les *point-of-care tests (POCT)*, comme des gaz de sang, sont faits pour répondre à une question clinique spécifique de façon rapide et adéquate. Pour les micro-prélèvements on a besoin de quelques gouttes de sang jusqu'à 500 microlitres. Ils ont donc la possibilité de réduire le volume de sang prélevé et sont directement disponibles au chevet du patient (77, 78). Malgré le fait qu'on voit parfois des différences avec les analyses biologiques faites au laboratoire, les résultats obtenus sont assez fiables et dans les limites acceptables de concordance avec les valeurs fournies par le laboratoire (79). On peut aussi utiliser des systèmes ou techniques de prélèvements qui minimisent les pertes sanguines causées par les purges de voie, nécessaires pour avoir du sang non dilué et utilisable pour les tests biologiques. En utilisant un système de prélèvement à circuit clos, le sang gaspillé peut être réduit (**Figure 1**) (76, 80).

De manière similaire, on peut aussi redonner au patient le sang purgé et dilué après le prélèvement avec une seringue amovible. Cependant, cette technique comporte plus de risques incluant la contamination bactérienne et la formation des caillots ou des embolies d'air (81). Une autre option serait d'utiliser la méthode push-pull, une technique lors de laquelle on retire du sang du cathéter et on le redonne de façon assez rapide et à multiples reprises, pour ainsi avoir du sang non-dilué prêt à être utilisé pour des tests diagnostiques (**Figure 2**) (82).

Figure 1. – Exemple d'un circuit de prélèvement à circuit clos : Le *Edward VAMP system*



La porte à droite dans l'image est la porte de prélèvement, qui est accessible par un dispositif sans aiguille. La seringue au milieu est le réservoir dans lequel le sang de purge est conservé avant d'être réinfusé (une fois le prélèvement sanguin a été fait) dans le patient. Figure reproduite avec l'autorisation de *Edwards Lifesciences Ltd (CC BY 2.0)*.

Figure 2. – Schéma de la méthode *push-pull*

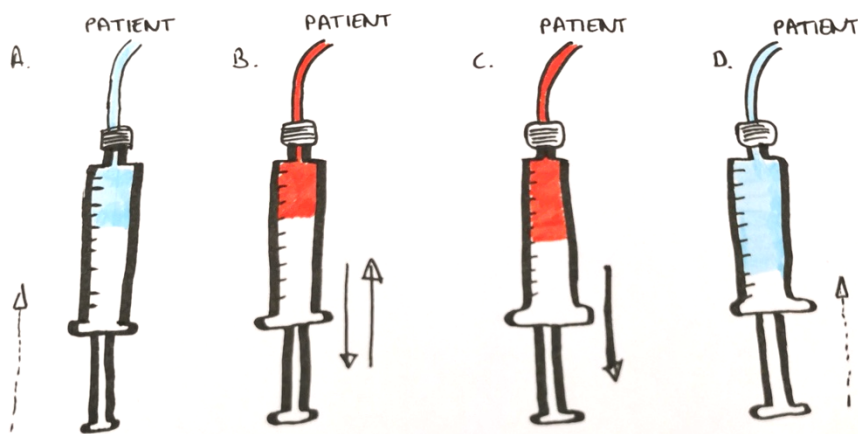


Figure 2A. Rince la voie de prélèvements avec environ 3 à 5 ml Sodium-Chloride (NaCl) 0.9% (dans une seringue de 10ml). Utilise la technique en staccato (pousse et pause). **2B.** Utilise la même seringue pour retirer du sang par la voie et de le repousser. Répète cette procédure quelques fois de suite. **2C.** Enlève la

seringue vide et utilise une nouvelle seringue pour retirer du sang « non dilué » et utilise le pour les analyses laboratoires. **2D.** Enlève la seringue avec le sang pur, et remis une seringue de 10ml de NaCl 0.9%. Répète la procédure comme au début : rince la voie avec le NaCl 0.9%, pousse la seringue en staccato.

La surveillance non-invasive, comme les moniteurs non-invasifs d'hémoglobine (par exemple le Masimo (83)), les moniteurs cutanés de dioxyde de carbone (CO₂) et la spectroscopie par infrarouge (Near-Infra Red Spectroscopy, NIRS) qui est surtout utilisée pour avoir une estimation de l'oxygénation cérébrale, peuvent nous fournir des données cliniques valables. Ils peuvent également aider à réduire la nécessité de prélever du sang pour des raisons diagnostiques, comme des prélèvements faits pour mesurer la saturation veineuse centrale (SvO₂), la pression partielle de gaz carbonique (pCO₂), l'hémoglobine, ... De plus, ils peuvent réduire des situations de stress chez les enfants en évitant des prises de sang.

Une autre façon de limiter l'incidence de l'anémie iatrogène est de modifier les pratiques de prescriptions de prélèvements des équipes médicales, une option qui est probablement plus difficile à implémenter (84). Sensibiliser l'équipe médicale ainsi que les infirmières aux problèmes de l'anémie iatrogène et des spoliations sanguines, par des affiches ou des initiatives éducatives semble avoir des effets prometteurs pour obtenir une réduction significative des prélèvements, malgré le défi clinique. On peut développer des protocoles, des algorithmes décisionnels ou d'aide à la décision sur les prises de sang, pour aider l'équipe médicale à prescrire des prélèvements seulement quand nécessaire et non par habitude. Éliminer les listes prédéterminées de plusieurs tests biologiques peut également faire partie de cette approche (84). Dès que cela est possible et raisonnable pour la prise en charge des patients, enlever les cathéters centraux et/ou artériels qui facilitent les prises de sang, peut éviter des prélèvements (85). En pédiatrie, la présence d'une voie est effectivement un facteur de risque qu'un volume de sang plus élevé soit prélevé. Dans une étude en 2012, ils ont observé chez 63 patients admis aux SIP que le sang retiré par des cathéters veineux centraux avait significativement plus de volume de sang retiré en surplus (pourcentage calculé en se fiant sur les volumes minimaux nécessaires par tests demandés au laboratoire), $254 \pm 112\%$, comparé aux volumes de dépassement en artérielle, $168 \pm 44\%$, et par des voies périphériques, $143 \pm 39\%$, $p < 0.001$ (34).

Plusieurs des interventions citées plus hauts peuvent également être implémentées de façon simultanément en groupe comme « *intervention bundle* » pour avoir plus d'effet. Plusieurs centres vont maintenant choisir différentes interventions à implémenter dans leur unité de manière simultanée en suivant les concepts de Gestion Personnalisée du Sang.

Tableau 3. – Possibles interventions afin de réduire les pertes sanguines pour des raisons diagnostiques

Utilisation des matériaux à réduire la spoliation sanguine

Les tubes de prélèvement sanguin à petit volume (tubes pédiatriques, micro-tubes)

Point-of-Care testing (POCT) ou micro-prélèvements

Le système de prélèvement/purge à circuit clos (*Closed-Loop system*)

La méthode *push-pull*

Retourner le sang purgé par système ouvert

Monitoring non-invasif

e.g. le Masimo, un spectrophotomètre transcutané qui mesure le taux d'hémoglobine; le NIRS, un spectromètre transcutané qui mesure l'oxygénation cérébrale

Changement de comportement du médecin

Éducation de l'équipe médicale et infirmières sur le problème de l'anémie iatrogène

Affichage des volumes de sang retirés/ affichage des coûts

Protocoles, algorithmes décisionnels ou aides-à-la-décision sur les prises de sang

Éliminer les tests de sang inutiles / éliminer les listes prédéterminées de plusieurs tests biologiques systématiques

Retirer les cathéters veineux centraux ou artériels dès que possible

Intervention bundle* ou *intervention groupée (combinaison de plusieurs des interventions ci-dessus)

1.3 Plan : Les questions auxquelles nous devons répondre

Tel qu'évoqué précédemment, les prélèvements sanguins peuvent représenter une proportion importante du volume sanguin circulant chez les enfants, surtout chez les patients gravement malades. Et ainsi, les prélèvements à visée diagnostique peuvent contribuer à la prévalence significative d'anémie aux soins intensifs. Ce contributeur important est aussi possiblement modifiable.

Les données pédiatriques sont limitées et actuellement insuffisantes pour bien mesurer la contribution des prélèvements sanguins à l'incidence d'anémie chez les enfants critiquement malades, ainsi que sur la prescription de produits sanguins dans cette population. Les pratiques de prélèvement aux SIP (incluant la contribution du sang prélevé et gaspillé) et leurs effets qui en découlent sont encore peu décrits. Les données dans la littérature demeurent encore insuffisantes pour nous permettre de comprendre et potentiellement modifier nos pratiques pour minimiser cette complication.

Notre objectif était donc de décrire les pratiques cliniques actuelles des prélèvements sanguins aux soins intensifs pédiatriques, les facteurs associés à la quantité de prélèvements sanguins et la possible association entre les prélèvements sanguins et l'anémie à la sortie des soins intensifs. Cette question est explorée entièrement dans le manuscrit présenté au **Chapitre 2**.

Tel qu'évoqué antérieurement, l'anémie iatrogène est un défi pour le clinicien : trouver un équilibre entre la nécessité de surveiller l'état clinique du patient en faisant des prélèvements sanguins et d'autre part ne pas lui nuire en le mettant plus à risque d'une anémie avec ses possibles complications. Plusieurs études ont regardé les effets des interventions ayant pour objectif de diminuer le volume et le nombre des prélèvements, et d'évaluer leurs effets sur l'incidence d'anémie, la transfusion ou d'autres issues de santé. Afin d'aider le clinicien et de lui fournir un résumé complet des possibles interventions à implémenter, on a choisi d'effectuer une recherche systématique de la littérature et d'évaluer les données actuelles dans un *scoping review*, présenté dans le manuscrit de **Chapitre 3**.

Le résumé des **hypothèses** soulevées dans ce mémoire :

- Chapitre 2 :
 - **Les volumes de sang prélevés pendant le séjour aux soins intensifs contribuent au risque d'anémie à la sortie des soins intensifs**
 - **Il y a des enfants critiqueusement malades qui sont plus à risque que d'autres d'être prélevés pour des raisons diagnostiques**

- Chapitre 3 :
 - **On peut identifier les interventions ou stratégies afin de réduire le nombre et volume des prélèvements sanguins, l'anémie iatrogène et la transfusion**
 - **L'efficacité des interventions peut être différente selon la population dans laquelle l'intervention a été étudiée**

Finalement, le **Chapitre 4** contient la discussion des manuscrits inclus dans ce mémoire, la conclusion de notre projet d'amélioration de la qualité des soins, ainsi que les propositions de recherche future.

Chapitre 2 – L’impact des prélèvements sanguins sur l’anémie aux soins intensifs pédiatriques

Présentation du 1^{er} article :

L’impact des prélèvements sanguins sur l’anémie aux soins intensifs pédiatriques : une étude de cohorte prospective

Impact of Blood Sampling on Anemia in PICU: A Prospective Cohort Study

François T, Sauthier M, Charlier J, Dessureault J, Tucci M, Harrington K, Ducharme-Crevier L, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G.

Pediatr Crit Care Med. 2022 Jun 1;23(6):435-443.

doi: 10.1097/PCC.0000000000002947. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35404309.

2.1 Présentation et contribution des différents auteurs

2.1.1 Contribution spécifique du candidat

Tine François a participé activement à la conception et au design de l’étude. Elle a collecté les données et effectué les premières analyses. Pour les analyses statistiques plus poussées, elle a collaboré activement avec un statisticien. Tine François a participé à toutes les discussions des résultats et également rédigé le manuscrit initial, ce qu’elle a revue et révisé jusqu’à la version finale.

2.1.1 Contribution des co-auteurs

Geneviève Du Pont-Thibodeau et Jacques Lacroix ont participé à la conception de l’étude et ont également coordonné et supervisé la collecte des données ainsi que l’analyse initiale. Ils ont participé à la discussion des résultats et aux corrections du manuscrit. Michael Sauthier, Sally Al

Omar et Jessica Dessureault ont participé à la méthode de collecte des données, à la collection active des données, et révisé les analyses statistiques ainsi que le manuscrit. Julien Charlier, Marisa Tucci, Laurence Ducharme-Crevier et Karen Harrington ont participé à la conception de l'étude et d'un œil critique ils ont également participé aux corrections du manuscrit.

2.2 Abstract

Objective: 50% of children are anemic after a critical illness. Iatrogenic blood testing may be a contributor to this problem. The objectives of this study were to describe blood sampling practice in a pediatric intensive care unit (PICU), determine patient factors associated with increased sampling and examine the association between blood sampling volume, anemia at PICU discharge and change in hemoglobin from PICU entry to PICU discharge.

Design: Prospective observational cohort study

Setting: PICU of Sainte-Justine University Hospital

Patients: All children consecutively admitted during a 4-month period.

Main Results: 423 children were enrolled. Mean blood volume sampled was 3.9 (± 19) ml/kg/stay, of which 26% was discarded volume. Children with central venous or arterial access were sampled more than those without access ($p < 0.05$). Children with sepsis, shock or cardiac surgery were most sampled, those with a primary respiratory diagnosis; the least ($p < 0.001$). We detected a strong association between blood sample volume and mechanical ventilation (H 81,35, $p < 0.0001$), but no association with severity of illness (Worst Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score) ($R = -0,044$, $p = 0.43$). Multivariate analysis ($n = 314$) showed a significant association between volume of blood sampled (as continuous variable) and anemia at discharge (adjusted OR 1.63, 95% CI 1.18-2.45, $p = 0.003$). We did not detect a statistically significant association between blood sampling and change in hemoglobin from PICU admission to PICU discharge.

Conclusions: Diagnostic blood sampling in PICU is associated with anemia at discharge. Volumes are highest for patients with sepsis, shock, or cardiac surgery, and in patients with vascular access or ventilatory support.

2.3 Abbreviations used in the article

aOR: adjusted odds ratio

CI: confidence interval

Hb: hemoglobin

IQR: interquartile range

LOS: length of stay

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction score

PICU: pediatric intensive care unit

RBC: red blood cells

SD: standard deviation

TCV: total circulating blood volume

2.4 Introduction

More than 50% of PICU survivors are anemic at discharge (1–4). It is unknown whether acute anemia developed in the ICU is dangerous for children in the long term. The trajectory of anemia in PICU survivors is also unknown. A large proportion of ICU adults who are anemic at discharge remain anemic for many months (5, 6). Given that anemia can have a negative impact on neurocognitive development and quality of life in children, a detailed evaluation of potentially modifiable contributors to post-PICU anemia is essential (7–11).

Contributors to critical illness-associated anemia are numerous and include, among others, diagnostic blood sampling (12, 13). This is well recognized as a cause of anemia in critically ill adults (14, 15); however, data in children are scarce. Although strategies to reduce iatrogenic blood losses exist in the literature, additional data are required to better characterize the practice patterns of pediatric intensivists before targeted interventions can be introduced into their clinical practice.

This study aimed to quantify the blood volume removed for diagnostic testing (including volume discarded) in PICU children and to identify patient characteristics associated with higher blood removal. We also aimed to evaluate the possible association between blood sampling and the rate of anemia at PICU discharge as well as with a change in hemoglobin (Hb) from PICU entry to discharge.

We hypothesized that the amount of blood volume sampled and discarded would be significant and that this would be associated with anemia at PICU discharge.

2.5 Methods

We conducted a prospective observational cohort study in critically ill children at the PICU of Sainte-Justine University Health Centre, Montreal, QC, Canada.

All consecutive admissions from September 13, 2019, to January 15, 2020, were considered eligible for the study, using following exclusion criteria: premature neonates (gestational age < 37wk at PICU admission), adult patients (> 18 yr old), and pregnant or immediate postpartum patients. Patients with known anemia or coagulation disorders were not

excluded. Readmissions to PICU within 48 hours were considered as one admission; patients readmitted after 48 hours were considered as a new PICU admission.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Sainte-Justine University Hospital Research center (2020-2380), which waived the need for informed consent.

2.5.1 Data Collection and Management

For 4 months, blood volume sampled for diagnostic laboratory analysis, including discarded blood not sent to the laboratory for assay, was prospectively recorded in the electronic medical record (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, F.01, Philips, Amsterdam, The Netherlands) by the nursing team for the entire PICU stay of each patient. Blood volumes withdrawn but not registered by the nurse were estimated by calculating the minimum standard volume required for each laboratory test performed. In our unit, blood sampling from an arterial line is done by a closed in-line sampling system (TruWave, Edwards Lifesciences, Germany), but the sampling point needs to be cleared (NanoClave Luer Lock, ICU Medical, San Clemente, CA). Venous line sampling is performed using an open sampling technique. The volume of blood systematically discarded to ensure reliable blood sampling is: 1mL for central venous line sampling, 0.1mL for arterial lines, 0.05mL for capillary sampling, and 0mL for venous/arterial punctures. Discarded blood volumes not registered by the nurse were estimated by counting the number of blood draws and the specific blood volumes discarded according to sample site. A post hoc Bland-Altman analysis showed a strong and statistically significant correlation between the measured (reference) and estimated volumes of blood drawn ($r = 0.85$, $p < 0.0001$) and discarded blood ($r = 0.71$, $p < 0.0001$). Total circulating blood volume (TCV) was based on weight and age: 80mL/kg for children less than 2 years and 70mL/kg for patients aged 2-18 years (16, 17).

Data collection further included: patient demographics, admission diagnosis, comorbidities, admission and worst daily Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score (PELOD-2) (18), PICU length of stay (LOS), ventilatory support, surgical interventions during stay, arterial or central venous access, Hb level at admission and prior to discharge, and Red Blood Cells (RBC) transfusion.

Admission diagnoses were recorded as documented in the patient chart and categorized as follows: cardiac surgery, noncardiac surgery, respiratory, neurologic, sepsis (including severe infection and systemic inflammatory response syndrome), and shock. Other diagnoses with need for cardiorespiratory monitoring or specific treatment (e.g., intoxication, trauma, diabetic ketoacidosis, and electrolyte disturbances) were recorded as “other.”

Our unit follows recommended restrictive transfusion guidelines (19); we generally avoid RBC transfusion for hemodynamically stable, noncyanotic patients with an Hb above 70 g/L, although the decision remains at the discretion of the attending physician.

2.5.2 Outcome Measures

Sampled blood volume was reported in milliliters per kilogram bodyweight per patient per day as well as per patient stay. This included blood used for laboratory measurements as well as discarded blood. We recorded the number of blood draws per patient per day and per PICU stay.

We investigated the association of blood sampling with anemia incidence at PICU discharge. Anemia definitions were based on age following the Canadian Blood Services Criteria (20) (**Supplemental Table 1**). Presence or absence of anemia at PICU discharge was based on the last Hb level measured prior to PICU discharge. Based on clinical experience and existing pediatric literature (1–3), the following additional risk factors or possible confounders for anemia at discharge were considered: age, sex, worst daily PELOD-2, LOS, admission diagnosis, anemia at PICU entry, and transfusion.

To eliminate bias caused by the presence of anemia at admission and by the administration of transfusions, we also investigated the impact of blood sampling on the absolute change in Hb level from PICU admission to discharge using the first and last Hb levels during PICU stay.

2.5.3 Statistical Analysis

Mean values (\pm SD), medians (interquartile range [IQR]), and proportions (%) were used for descriptive analyses. Wilcoxon two-sample tests were used to identify any unadjusted association between the categorical variables and outcome parameters as well as any correlation

with proportional blood sampling volumes. Any monotonic correlation between continuous variables and predefined outcomes was identified by Spearman correlation test. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to assess the association with anemia at discharge and the association with absolute Hb change from PICU admission to discharge. Patients with only one or no Hb measurement during PICU were excluded from all analyses pertaining to investigate the association of blood sampling with anemia or Hb change. A priori selected potential determinants were added to the regression model. Statistical power was computed pre analysis at 80% to detect an odds ratio greater than or equal to 2.2 on a sample size of 320 patients. Two-sided thresholds for significance (p) were preset at 0.05 for all tests. All statistical analyses were performed using the Statistical Analysis System statistical software (Version 9.4; SAS Institute, Cary, NC).

2.6 Results

From September 2019 to January 2020, there were 435 consecutive PICU admissions, including seven readmissions within 48 hours of PICU discharge. Five patients were excluded due to age and obstetrical admission diagnosis; 423 admissions were retained, of which 314 had enough data to be included in the multivariate analysis (**Fig. 1**).

2.6.1 Patient Demographics

Patient characteristics at PICU entry and hospitalization are reported in **Table 1**. Respiratory failure was the most common medical admission diagnosis, whereas one-third of patients were admitted postoperatively. Sixteen patients underwent surgery in PICU. Four patients died before discharge.

Median LOS was 2.1 days (IQR, 1.1–3.7 d) with an average LOS of 4.5 (sd \pm 10.0) days. Invasive ventilation was used in 30% of patients and noninvasive ventilatory support in 50%. Nearly 40% of patients had a central venous or arterial line, with a mean duration of catheter of 8.5 (\pm 14.4) and 3.7 (\pm 6.8) days, respectively.

2.6.2 Blood sampling practices

Overall, patients had two blood collections per day (IQR, 0.9–3.7). Almost 10% of patients had no blood sampled, and 14% had only one blood sample. Blood volumes were recorded for 57% of all blood samples.

Mean blood volume sampled was 5.3 (\pm 6.3) mL / patient / day (median 3.0ml [IQR 0.8 - 8.0]). Blood volume sampled per PICU stay was on average 3.9 (\pm 19.0) mL/kg (median 0.4ml/kg [IQR 0.1 - 1.3]), which corresponds to approximately 5% of TCV. In 30/423 patients (7.1%), total blood volume sampled was greater than 10% of TCV. On average, 1.0 (\pm 5.9) mL/kg of blood was discarded per PICU hospitalization (median 0.05ml/kg [IQR 0.01 - 0.24]), which represents 26% of total blood sampled.

2.6.3 Patient characteristics associated with blood sampling

Patients admitted following cardiac surgery and those with sepsis or shock had the largest blood volume sampled (11.0 ± 4.5 and 8.7 ± 8.8 mL/d, respectively; $p < 0.001$). Patients with a primary respiratory diagnosis had the least blood sampled (2.1 ± 3.4 mL/patient/d). Patients with ventilatory support had significantly more blood sampled than those without (38.0 ± 116.5 mL vs 10.5 ± 16.9 mL/admission; $p < 0.001$). Total sampled blood volume was significantly greater in patients with a vascular access than in patients without (8.2 ± 6.4 vs 3.1 ± 5.3 mL/patient/d; $p < 0.001$). Patients with a central venous line had a significantly greater volume of blood discarded (14.4 ± 35 vs 2.1 ± 6.9 mL/admission; $p < 0.001$). We were unable to detect an association between increased blood sampling and severity of illness (worst daily PELOD-2) ($R = -0.044$; $p = 0.43$).

2.6.4 Impact of blood sampling on anemia at PICU discharge

Forty-three patients (10%) received at least one RBC transfusion during PICU stay, with the highest number of transfusions reported in septic and cardiac surgery patients. Most children received their transfusion within the first 24–48 hours (median, 11.8hr; IQR, 5–41hr) after PICU admission. More than half of patients were anemic at PICU discharge (177/315, 56%), with 16% being severely anemic (Hb < 90 g/L). Eighteen percent (57/314) had new onset of anemia at PICU discharge.

Risk factors associated with anemia at discharge were identified using a multivariate logistic regression model (**Supplemental Table 2**). We detected a significant association between the volume of blood sampled (as a continuous logarithmically transformed variable) and anemia at discharge (adjusted odds ratio [aOR], 1.63; 95% CI, 1.18–2.45; $p = 0.003$). When categorizing blood sample volumes, we observed a trend toward higher risk of anemia at discharge in patients sampled 1 to 5mL/kg and greater than 5mL/kg versus those sampled less than 1mL/kg (aOR, 2.22; 95% CI, 0.96–5.12 and aOR, 3.10; 95% CI, 0.88–10.94, respectively). Children with anemia at PICU entry were significantly more at risk for anemia at discharge (aOR, 13.52; 95% CI, 6.78–26.97). We observed a significant association between age and anemia at discharge, with adolescents (>10 yr old) being at greater risk (aOR, 6.53; 95% CI, 2.02–21.04).

2.6.5 Absolute hemoglobin change from PICU entry to PICU discharge

Risk factors associated with an absolute change in Hb (Δ Hb) during PICU were identified using a multivariate linear regression model (**Supplemental Table 3**). Children without anemia at PICU entry and untransfused patients were more at risk of having an Hb decline during PICU stay: 1) no anemia at admission: mean Δ Hb -9.73g/L (95% CI, -13.5 to -5.9g/L) and 2) no transfusion: Δ Hb -10.5g/L (95% CI, -13.5 to -7.7g/L). Children aged greater than 120 months were also more likely to experience an Hb decline (Δ Hb, -6.4g/L ; 95% CI, -11.1 to -1.7). We did not find a statistically significant association between blood volume and Hb decline. Children sampled for greater than 5mL/kg had an Hb change of -8.1g/L (95% CI, -13.9 to -2.3) versus -2.6g/L (95% CI, -6.4 to -1.2g/L) for those sampled less than 1mL/kg ($p = 0.32$). **Supplemental Table 4** presents the PICU admission to PICU discharge change in Hb in patients depending on Hb status “throughout” PICU stay and those that: 1) developed a new anemia at PICU discharge, 2) had no change in anemia status during PICU stay, and 3) had anemia at admission but not at discharge. Children that developed a new anemia at PICU discharge had a greater drop in Hb from PICU admission to PICU discharge ($p < 0.001$). **Supplemental Table 5** shows the anemia status of PICU children at PICU admission and at PICU discharge in proportions.

2.7 Discussion

Our study demonstrates that in PICU children, nearly 5% of TCV is removed for diagnostic testing and approximately 25% of blood drawn is discarded. Cardiac surgery patients and those in sepsis or shock have the greatest blood volumes sampled. Children with vascular access or ventilatory support have increased sample volumes. Blood sampling is associated with anemia at PICU discharge.

Diagnostic testing in critically ill patients helps monitor life-threatening and rapidly evolving illness and guides therapeutic interventions. Although blood sampling may be unavoidable, it may be possible to safely decrease the volume of blood sampled and potentially reduce the risks for anemia. Strategies include reducing blood sample frequency and the volume required for each diagnostic test and minimizing blood waste during sampling (24). In our population, 25% of blood sampled was discarded at the bedside to obtain undiluted blood from central lines. This study is the largest cohort study to report on blood wasting and the only study to collect data on the blood wasted at the bedside (in addition to the blood wasted in the laboratory) (25–27). The proportion of blood wasted that we measured is even higher than previously described (25, 26). This suggests that minimizing blood wasting should be an important intervention to introduce into clinical practice. Blood conservation devices can help to reduce the amount of blood wasted for line rinsing (21, 28–33). Arterial closed blood sampling devices such as the Venous-Arterial blood Management Protection device can significantly lower the amount of blood volume discarded (28–30, 34). Returning hemodiluted discarded blood with the ErythroSave device (a disposable sterile syringe that avoids the blood to cloth) has also been shown to significantly lower transfusion requirements in neonates (33). Small volume tubes, as used in our unit, and bedside point-of-care tests may reduce the blood volume required for testing, especially for coagulation testing that generally requires more blood volume than other tests (35). Other strategies include physician education and practice modification including elimination of routine blood tests, and daily assessment of blood testing needs during patient rounds (22, 23, 36). Noninvasive monitoring of physiologic markers (end-tidal CO₂ and near-infrared spectroscopy) may also help reduce blood testing (37–40). In our study, patients with central line access were sampled the most; however, we lacked power to determine whether this

was associated with severity of illness or simply because of convenience. Adult studies suggest central line access in itself, regardless of severity of illness, that may contribute to increased blood drawing (41). Early removal of central lines is part of physician education strategies to reduce blood testing (23, 36).

Interventions should specifically focus on children undergoing cardiac surgery and those with sepsis or shock. Neonates undergoing cardiac surgery are particularly at risk of the physiologic complications of anemia given their underlying primary disease. Studies on children admitted following cardiac surgery have shown that bundles of interventions including education and practice changes reduce the number of blood tests and transfusion requirements (42–45). In septic patients, lactate and mixed venous oxygen saturation monitoring are used to monitor patient progress but significantly augment the amount of blood discarded when drawn from central venous lines. Safely reducing the frequency and the volume of blood loss in these higher risk populations and in all critically ill children is a recommendation of Choosing Wisely, a Canadian initiative exploring the diagnostic overuse phenomenon with up-to-date recommendations (46).

Blood testing was associated with the incidence of anemia at PICU discharge. Our multivariate analysis was controlled for the presence of anemia at admission and for transfusions to avoid interaction with potential confounders. We additionally investigated the impact of blood sampling on Hb change from PICU admission to discharge, to eliminate the inevitable interaction between the presence of anemia at admission and the incidence of anemia at PICU discharge. We unfortunately lacked power to detect an association between blood sampling and Hb change despite a clear trend (**Supplemental Table 3**). A nonsignificant association does not allow us to conclude in the absence of association. However, we did find that children that develop a new anemia at PICU discharge had a significant drop in their Hb from PICU admission to PICU discharge (**Supplemental Table 4**). This suggests that the presence of anemia at PICU admission alone is certainly not the only risk factor for having anemia at PICU discharge. Anemia is an outcome of concern for many reasons. Anemia, especially iron-deficiency anemia, is associated with irreversible adverse effects on the neurocognitive development of young children (9–11). It is also associated with a poorer quality of life, fatigue, muscular weakness, and exercise intolerance (8).

Preventative strategies such as IV iron or erythropoietin have been investigated to prevent the development anemia while patients are in the ICU, but results were not significant (47–49). Anemia at PICU discharge is multifactorial and can be partly caused by nonmodifiable etiologies such as inflammation from critical illness (50); however, reducing diagnostic blood sampling and waste is a certainly modifiable risk factor and one that can be addressed.

This study has several strengths. First, it is the largest prospective study on the matter. Data on iatrogenic anemia in general PICU children are scarce; we found only four studies published on this topic (1–3, 51). Second, ours is the first to report the proportion of discarded blood at the bedside in a large cohort of consecutively admitted PICU patients. Third, in contrast to previous studies, we were able to detect a significant association between the blood volume sampled and anemia at PICU discharge (1).

This study does have some limitations. First, to preserve the observational nature of the study and to avoid additional blood work, we did not request any supplemental blood tests. Consequently, Hb values close to PICU discharge were lacking in 25% of patients. Despite this, we observed a similar proportion of anemic patients at PICU discharge as reported in the literature (1–3). Second, nursing and medical personnel were aware of the study, and bedside nurses recorded blood volume sampled in the medical record. It is conceivable that this affected the way the team ordered blood work, sampled patients, or reported their practices. If so, the result would be an underestimation of actual blood sampling practice. Third, the statistical results using logarithmic transformed continuous blood sample data are difficult to translate into clinical significance. Therefore, we chose to categorize blood sample data to facilitate clinical interpretation, although this led to a loss in statistical power. Fourth, we did not investigate further the relationship between blood sampling and transfusion. The overall proportion of patients transfused was low, and most received their transfusion within 24–48 hours after PICU admission. Finally, even though mechanical ventilation is a known surrogate for severity of illness and ventilated children in our cohort were sampled more, most children had low PELOD scores of 1–4 (**Supplemental Table 2; Supplemental Table 3**). This made our study insufficiently powered to detect a significant association of severity of illness on anemia.

2.7 Conclusion

Diagnostic blood volumes sampled and blood volumes discarded are significant in critically ill children and are associated with anemia at PICU discharge. Studies are necessary to determine which interventions can reduce diagnostic testing safely and rapidly in critically ill children to avoid unnecessary complications.

2.8 Acknowledgements

We thank the nursing team of our PICU for their essential contribution.

2.9 References

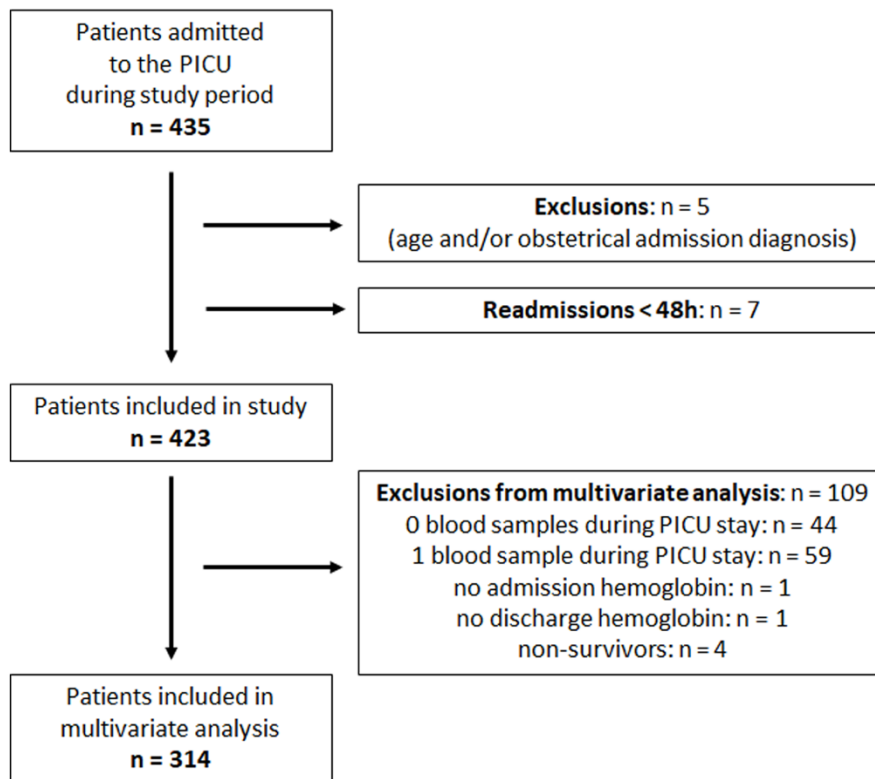
1. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, et al.; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):26-33.
2. Demaret P, Karam O, Tucci M, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):107.
3. Demaret P, Valla FV, Behal H, et al. Anemia at Discharge From the PICU: A Bicenter Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(9):e400-e9.
4. Jutras C, Sauthier M, Tucci M, et al. Incidence of anemia at discharge of 4890 consecutive pediatric intensive care survivors. *Vox Sanguinis, Supplement.* 2018;113:5-347.
5. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1906-12.
6. Warner MA, Hanson AC, Frank RD, et al. Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2017843.
7. Du Pont-Thibodeau G, Jutras C, Lacroix J. Anemia at PICU Discharge: Is It a Problem? *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(6):597-8.
8. Kapoor RK, Kumar A, Chandra M, et al. Cardiovascular responses to treadmill exercise testing in anemia. *Indian Pediatr.* 1997;34(7):607-12.
9. Walter T. Effect of iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillieres Clin Haematol.* 1994;7(4):815-27.
10. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol.* 2002;27(2):85-92.
11. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatr Int.* 2012;54(5):669-75.
12. Jutras C CJ, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. *Int J Clin Transfus.* 2020;8:23-33.

13. Sloniewsky D. Anemia and transfusion in critically ill pediatric patients: a review of etiology, management, and outcomes. *Crit Care Clin.* 2013;29(2):301-17.
14. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(6):701-3.
15. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL: Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:701–703
16. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and prediction of blood volume in infants and children. *Eur J Pediatr.* 1977;125(4):227-34.
17. Orliaguet GG, F.; Hume, H.; Lacroix, J.; Hébert, P. Choc Hémorragique (Hemorrhagic Shock). *Urgences & Soins Intensifs Pédiatriques.* 2007(Second Edition):p. 167- 86 (79).
18. Sauthier M, Landry-Hould F, Leteurtre S, et al. Comparison of the Automated Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Versus Manual Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score for Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(4):e160-e9.
19. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9):884-98.
20. Lau W. Clinical Guide to Transfusion. Chapter 13: Neonatal and Pediatric Transfusion. *Canadian Blood Services.* 2017:1-11.
21. Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, et al. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1993;21(4):501-6.
22. Corson AH, Fan VS, White T, et al: A multifaceted hospitalist quality improvement intervention: Decreased frequency of common labs. *J Hosp Med* 2015; 10:390–395
23. Kleinpell RM, Farmer JC, Pastores SM: Reducing unnecessary testing in the intensive care unit by choosing wisely. *Acute Crib Care* 2018; 33:1–6
24. World Health Organization. WHO Global Forum for Blood Safety: Patient blood management. 2011 March. Available at: https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf. Accessed April 2, 2022
25. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al: Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106:E19
26. Valentine SL, Bateman ST: Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:22–27
27. Steffen K, Doctor A, Hoerr J, et al: Controlling phlebotomy volume diminishes PICU transfusion: Implementation processes and impact. *Pediatrics* 2017; 140:e20162480
28. Gleason E, Grossman S, Campbell C. Minimizing diagnostic blood loss in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 1992;1(1):85-90.
29. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF. The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31(6):653-7.
30. Mukhopadhyay A, See KC, Chan YH, Yip HS, Phua J. Effect of a blood conservation device in patients with preserved admission haemoglobin in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(3):426-30.
31. Rezende E, Ferez MA, Silva Junior JM, et al. Closed system for blood sampling and transfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22(1):5-10.
32. Thorpe S, Thomas AN. The use of a blood conservation pressure transducer system in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2000;55(1):27-31.

33. Ballin A, Livshiz V, Mimouni FB, et al. Reducing blood transfusion requirements in preterm infants by a new device: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2009;98(2):247-50.
34. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al: The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: A before and after study. *Crit Care* 2010; 14:R7
35. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117(3):531-47.
36. Clouzeau B, Caujolle M, San-Miguel A, et al: The sustainable impact of an educational approach to improve the appropriateness of laboratory test orders in the ICU. *PLoS One* 2019; 14:e0214802
37. Jung YH, Lee J, Kim HS, et al: The efficacy of noninvasive hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:70–73
38. Joseph B, Haider A, Rhee P. Non-invasive hemoglobin monitoring. *Int J Surg.* 2016;33(Pt B):254-7.
39. Kazanasmaz H, Demir M. The Comparison of Hemoglobin Values Measured by Blood and Continuous Non-Invasive Monitoring (SpHb) in Newborn Infants. *J Trop Pediatr.* 2020;05.
40. Phillips MR, Houry AL, Bortsov AV, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *J Surg Res.* 2015;195(1):257-62.
41. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP: The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest* 1995; 108:216–219
42. Michel J, Hofbeck M, Balcells JV, et al: Implementation of a blood-saving program in a pediatric intensive care unit to reduce diagnostic blood loss. *Klin Padiatr* 2020; 232:197–202
43. Delgado-Corcoran C, Bodily S, Frank DU, et al. Reducing blood testing in pediatric patients after heart surgery: a quality improvement project. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(8):756-61.
44. Delgado-Corcoran C, Wolpert KH, Lucas K, et al. Hematocrit Levels, Blood Testing, and Blood Transfusion in Infants After Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(11):1055-63.
45. Karanjkar A, Kapoor PM, Sharan S, et al. A Prospective Randomized Clinical Trial of Efficacy of Algorithm-Based Point of Care Guided Hemostatic Therapy in Cyanotic Congenital Heart Disease Surgical Patients. *J cardiac crit care.*3(1):8-16.
46. Canadian Society for Medical Laboratory Science. Choosing Wisely Canada: Medical Laboratory Science. 2020. Available at: <https://choosingwiselycanada.org/recommendation/medical-laboratory-science/>. Accessed April 2, 2022
47. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:9–19
48. Litton E, Baker S, Erber WN, et al; IRONMAN Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: The IRONMAN multicentre randomized blinded trial: A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med* 2016; 42:1715–1722
49. Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, et al. Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD010969.
50. Ganz T: Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381:1148–1157
51. Ngo QN, Matsui DM, Singh RN, Zelcer S, Kornecki A. Anemia among Pediatric Critical Care Survivors: Prevalence and Resolution. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:684361.

2.10 Figures

Figure 1. – Patient Enrollment



2.11 Tables

Table 1. – Patient characteristics

Variable	All patients (enrolled at PICU entry)	Anemia at PICU discharge	No anemia at PICU discharge	< 2 blood samples (during PICU stay)
At PICU entry				
Age, <i>mo</i>	59.1 (±66.9); 28.0 [4.0 - 108.0]	74.3 (±67.7); 54.0 [12.0 - 133.0]	41.5 (±62.6); 9.5 [2.0 - 56.0]	28.8 (±69.0); 27.0 [8.0 - 88.5]
Weight, <i>kg</i>	20.3 (±20.7); 12.7 [6.2 - 24.6]	24.9 (±23.0); 15.9 [8.6 - 31.0]	15.1 (±18.2); 7.2 [4.0 - 16.7]	19.8 (±19.5); 12.5 [7.6 - 21.0]
Sex (male), <i>n (%)</i>	229 (54)	100 (58)	72 (42)	55 (54)
Hb at PICU entry ^b , <i>g/L</i>	117 (±23); 114 [103 - 130]	106 (±18); 108 [96 - 116]	131 (±25); 129 [113 - 146]	-
Anemia at PICU entry ^b , <i>n (%)</i>	161 (41) ^b	121 (86)	19 (14)	-
Main admission diagnosis				
Neurological disease	35 (8)	16 (9)	12 (9)	4 (4)
Other	59 (14)	24 (14)	12 (9)	19 (19)
Cardiac surgery	50 (12)	29 (16)	19 (14)	0 (0)
Non-cardiac surgery	90 (21)	41 (23)	13 (9)	27 (26)
Sepsis and shock	33 (8)	33 (8)	12 (9)	4 (4)
Respiratory disease	156 (37)	49 (28)	69 (50)	48 (47)
During PICU stay				
PELOD-2 score ^c	4.9 (±3.9); 4.0 [2.0 - 7.0]	4.8 ± 3.8; 4.0 [2.0 - 7.0]	5.5 (±4.3); 4.0 [2.0 - 8.0]	4.7 (±3.8); 3.0 [2.0 - 6.8]
Length of stay, <i>days</i>	4.5 (±10.0); 2.1 [1.1 - 3.7]	4.9 ± 11.4; 2.2 [1.5 - 3.5]	5.3 (±10.5); 3.0 [1.4 - 5.0]	1.8 (±3.0); 1.1 [0.8 - 1.9]
Invasive ventilation ^d , <i>n (%)</i>	126 (30)	76 (43)	41 (30)	9 (9)
Non-invasive ventilation ^d , <i>n (%)</i>	198 (47)	74 (42)	84 (61)	42 (41)
Vascular catheters ^e , <i>n (%)</i>	179 (42)	103 (58)	54 (39)	14 (14)
Central venous catheter, <i>n (%)</i>	134 (32)	73 (41)	50 (36)	11 (11)
Arterial line, <i>n (%)</i>	120 (28)	81 (46)	31 (23)	3 (3)
Blood samples per day, <i>n</i>	2.9 (±3.4); 2.0 [0.9 - 3.7]	3.7 (±3.0); 3.1 [1.8 - 4.7]	2.9 (±3.7); 1.8 [1.0 - 3.4]	-
Blood sample volume	3.9 (±19.0); 0.4 [0.1 - 1.3]	5.8 (±27.3); 0.7 [0.3 - 1.7]	3.6 (±9.7); 0.6 [0.3 - 2.4]	-
Transfusion, <i>n (%)</i>	43 (10)	27 (15)	15 (11)	2 (2)
Hb at PICU discharge ^f , <i>g/L</i>	110 (±20); 109 [98 - 122]	98 ± 13; 99 [89 - 108]	126 (±17); 123 [113 - 134]	-
Anemia at discharge ^f , <i>n (%)</i>	177 (56) ^f	177 (100)	0 (0)	-

Abbreviations used: Hb = hemoglobin; mo = months; PICU = Pediatric Intensive Care Unit

^a Data reported in mean (± SD) and median [IQR] for continuous data; or number (%) for dichotomous data

^b Total number of patients with hemoglobin at PICU entry: n = 392

^c PELOD-2: Pediatric Logistic Organ Dysfunction score; worst daily score during hospitalization

^d Invasive ventilation: intubated or tracheotomized patient supported by mechanical ventilation; non-invasive ventilation: support by High-Flow Nasal Cannula or any positive pressure support

^e Vascular catheters: all central venous catheters or peripherally inserted central catheters, central or peripheral arterial catheters

^f Total number of patients with hemoglobin at PICU discharge: n = 316

Supplemental Table 1. – Hemoglobin thresholds used for defining anemia according to Canadian Blood Services diagnostic criteria

Age	Anemia
0-2 w	<125
2 w – 6 m	<100
6 m – 2 y	<105
2 – 6 y	<115
6 – 12 y	<120
12- 18 y female	<120
12-18 y male	<130

Abbreviations used: w = weeks; m = months; y = years
Hemoglobin values are reported in g/L

Supplemental Table 2. – Univariate and Multivariate analysis: Risk factors of Anemia at Discharge

Risk factors	n*	Univariate analysis				Multivariate analysis			
		OR	95% CI		p-value	aOR	95% CI		p-value
Total blood volume sampled									
> 5 ml/kg	43	0.86	0.45	1.67	0.66	3.10	0.88	10.94	0.079
1-5ml/kg	74	1.43	0.83	2.49	0.20	2.22	0.96	5.12	0.063
< 1ml/kg (ref)	198	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
Age (mo)									
>120 mo	71	7.88	3.35	-8.54	0.001	6.53	2.02	21.04	0.002
>72 - 120 mo	42	8.71	3.31	-2.17	<.0001	4.58	1.31	16.00	0.017
> 1 mo - 72 mo	158	3.61	1.70	1.24	<.0001	3.21	1.23	8.39	0.017
0-1 mo (ref)	45	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
Sex									
Male	169	1.19	0.76	1.86	0.42	1.11	0.62	1.98	0.72
Female (ref)	147	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
PELOD Score									
> 10	39	0.61	0.24	1.52	0.29	0.44	0.13	1.49	0.18
5-9	95	1.12	0.49	2.54	0.79	1.07	0.37	3.06	0.91
1 -4	145	1.26	0.57	2.75	0.57	1.06	0.38	2.94	0.91
0 (ref)	37	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
Length of stay in PICU, days (log)	314	0.82	0.65	1.04	0.10	0.74	0.50	1.09	0.13
Main admission diagnosis									
Neurological disease	28	1.88	0.82	4.32	0.14	1.03	0.35	3.01	0.96
Other	36	2.82	1.29	6.17	0.01	1.46	0.54	3.97	0.46
Cardiac surgery	48	2.15	1.08	4.26	0.029	1.00	0.34	2.89	0.99
Non-cardiac surgery	55	4.44	2.15	9.15	<.0001	1.61	0.64	4.04	0.31
Sepsis and shock	30	2.11	0.93	4.78	0.073	1.26	0.44	3.61	0.66
Respiratory disease (ref)	119	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
Anemia at admission									
Yes	139	13.07	7.33	23.31	<.0001	13.62	6.82	27.21	<.0001
No (ref)	176	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
Transfusion									
Yes	40	1.34	0.68	2.65	0.40	0.45	0.15	1.37	0.16
No (ref)	276	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.

Abbreviations used: CI = confidence interval; OR = Odds Ratio; aOR = adjusted Odds Ratio; mo = months; ref = reference; log = logarithmic transformation

*423 patients were included in the study; however, 109 patients were excluded for the risk factor analysis for anemia at PICU discharge, for the following reasons: 1- less than 2 blood samples performed during PICU stay OR 2- no Hemoglobin value on PICU admission / discharge OR 3- non-survivors. (See Figure 1)

Supplemental Table 3. – Univariate and Multivariate analysis: Risk factors of hemoglobin decline from PICU admission to discharge

Risk factors	n*	Univariate analysis			Multivariate analysis				
		Mean Hb	95% CI		p-value	Mean Hb	95% CI		p-value
Total blood volume sampled									
> 5 ml/kg	43	-5.70	-10.49	-0.90	0.89	-8.12	-13.95	-2.28	0.32
1-5ml/kg	74	-6.64	-10.29	-2.98		-3.86	-8.30	0.59	
< 1ml/kg	198	-6.98	-9.23	-4.74		-2.59	-6.42	1.25	
Age (mo)									
>120 mo	71	-13.13	-17.73	-8.54		-6.39	-11.11	-1.67	
>72 - 120 mo	42	-4.63	-7.10	-2.17		-3.27	-8.61	2.07	
> 1 mo - 72 mo	158	-3.52	-8.28	1.24		-0.93	-4.39	2.54	
0-1 mo	45	-9.15	-12.82	-5.49		-8.83	-13.86	-3.80	
Sex					0.34				0.50
Male	169	-7.65	-10.25	-5.05		-4.29	-7.84	-0.74	
Female	147	-5.92	-8.34	-3.50		-5.42	-8.95	-1.89	
PELOD Score					0.95				0.94
> 10	39	-5.95	-11.12	-0.77		-5.14	-10.31	0.03	
5-9	95	-6.52	-9.14	-3.91		-5.62	-9.59	-1.64	
1-4	145	-6.81	-10.07	-3.54		-4.80	-8.11	-1.49	
0	37	-8.03	-13.07	-2.98		-3.86	-9.32	1.60	
Length of stay in PICU, days (log)		.	.	-	0.22	-	-	-	0.39
Main admission diagnosis					0.11				0.065
Neurological disease	28	-4.75	-10.64	1.14		-0.36	-6.59	5.87	
Other	36	-11.64	-16.83	-6.45		-9.16	-14.59	-3.72	
Cardiac surgery	48	-3.56	-8.06	0.94		-2.96	-7.50	1.59	
Non-cardiac surgery	55	-4.72	-8.96	-0.48		-4.08	-8.97	0.81	
Sepsis and shock	30	-11.27	-16.96	-5.58		-9.52	-15.31	-3.74	
Respiratory disease	119	-6.75	-9.61	-3.88		-3.05	-7.75	1.66	
Anemia at admission									
Yes	139	-0.28	-2.77	2.20		0.03	-3.40	3.46	
No	176	-11.85	-14.06	-9.63		-9.73	-13.54	-5.93	
Transfusion					<.0001				0.0002
Yes	40	3.65	-1.16	8.46		0.85	-4.56	6.26	
No	276	-8.24	-10.08	-6.40		-10.56	-13.46	-7.67	

Abbreviations used: CI = confidence interval; Hb = hemoglobin; mo = months; ref = reference; log = logarithmic transformation

*423 patients were included in the study; however, 109 patients were excluded for the risk factor analysis for anemia at PICU discharge, for the following reasons:
1- less than 2 blood samples performed during PICU stay OR 2- no Hemoglobin value on PICU admission / discharge OR 3- non-survivors. (See Figure 1)

Chapitre 3 : Des interventions efficaces pour réduire les prélèvements sanguins, l'anémie iatrogène et la transfusion

Présentation du 2^{ème} article :

Des stratégies afin de réduire les pertes sanguines des prélèvements et l'anémie iatrogène chez les patients hospitalisés : un *scoping review*

Strategies to Reduce Diagnostic Blood Loss and Anemia in Hospitalized Patients: A Scoping Review

François T, Charlier J, Balandier S, Pincivy A, Tucci M, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G.

Pediatr Crit Care Med. 2022 Oct 21.

doi: 10.1097/PCC.0000000000003094. Epub ahead of print. PMID: 36269063.

3.1 Présentation et contribution des différents auteurs

3.1.1 Contribution spécifique du candidat

Tine François a participé activement à la conception et au design de l'étude. Elle a collecté les données, dont la sélection et inclusion systématique des articles dans les différentes phases de la revue ainsi que l'appréciation critique des données trouvées. Elle a rédigé le manuscrit initial qu'elle a revu et révisé jusqu'à la version finale.

3.1.2 Contribution des co-auteurs

Geneviève Du Pont-Thibodeau et Jacques Lacroix ont participé à la conception de cette revue. Ils ont également coordonné et supervisé la collecte systématique des données ainsi que l'analyse initiale. Ils ont participé à la discussion des résultats et aux corrections du manuscrit. Julien Charlier, Sylvain Balandier et Alix Pincivy ont participé à la collecte des données, à la sélection des

articles et aux corrections du manuscrit. Marisa Tucci a participé à la conception de l'étude et l'analyse des données, et d'un œil critique elle a participé aux corrections du manuscrit.

3.2 Abstract

Objective: Blood sampling is a recognized contributor to hospital-acquired anemia. We aimed to bundle all published neonatal, pediatric, and adult data regarding clinical interventions to reduce diagnostic blood loss.

Data Sources: Four electronic databases were searched for eligible studies from inception until May 2021.

Study Selection: Two reviewers independently selected studies, using predefined criteria.

Data extraction: One author extracted data, including study design, population, period, intervention type and comparator, and outcome parameters (diagnostic blood volume and frequency, anemia, and transfusion).

Data synthesis: Of 16,132 papers identified, we included 39 trials; 12 (31%) were randomized controlled trials. Among 6 types of interventions, 27 (69%) studies were conducted in adult patients, 6 (15%) in children, 6 (15%) in neonates. Overall results were heterogeneous. Most studies targeted a transfusion reduction (n=28, 72%), followed by reduced blood loss (n=24, 62%) and test frequency (n=15, 38%).

Small volume blood tubes (n=7) and blood conservation devices (n=9) lead to a significant reduction of blood loss in adults (8/9) and less transfusion of adults (5/8) and neonates (1/1). Point-of-care testing (n=6) effectively reduced blood loss (4/4) and transfusion (4/6) in neonates and adults. Bundles including staff education and protocols reduced blood test frequency and volume in adults (7/7) and children (5/5).

Conclusions: Evidence on interventions to reduce diagnostic blood loss and associated complications is highly heterogeneous. Blood conservation devices and smaller tubes appear effective in adults, while point-of-care testing and bundled interventions including protocols and teaching seem promising in adults and children.

3.3 Abbreviations used in the article

BCD: Blood conservation device

Hb: Hemoglobin

ICU: Intensive care unit

PBM: Patient blood management

POCT: Point-of-care testing

ROB: Risk of bias

RCT: Randomized controlled trial

3.4 Introduction

Anemia affects 50% of critically ill patients (adults and children) at intensive care unit (ICU) discharge (1-6); of which 30% of ICU adults also have underlying iron deficiency (7). While the long-term consequences of this complication are still unknown in children, adult data show that anemia can persist for many months after a critical illness and is associated with fatigue and lower quality of life (7-9). Young children with iron-deficiency anemia or iron-deficiency alone are also at higher risk of adverse neurocognitive outcomes, behavioral changes, fatigue, lower exercise tolerance and decreased quality of life, especially in young children (10-16). Iatrogenic blood loss from testing is a potentially important and modifiable contributor of ICU anemia and iron deficiency. Blood testing is essential for diagnosis and management of patients with critical illness; however, there is strong evidence that it is often excessive and involves considerable waste (1, 6). Although multiple strategies have been suggested to reduce unnecessary blood testing, their implementation in clinical settings remains extremely variable and limited.

The goal of this scoping review was to bundle all published neonatal, pediatric, and adult data regarding clinical interventions employed to reduce diagnostic blood sampling and waste during sampling. We aimed to assess their efficacy by looking at diagnostic blood loss, hemoglobin (Hb) levels, transfusion numbers and anemia incidence at discharge. It was expected that the findings of this review would provide evidence-based data to support clinical practice changes aimed at lowering the incidence of post-ICU anemia, a reduced exposure to transfusion and fewer short- and long-term complications of anemia.

3.5 Methods

This review followed the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) guidelines (17, 18) (**figure 1, Supplemental Table 1**).

3.5.1 Search Strategy

The search strategy was established by two intensivists (T.F., G.D.) in collaboration with two medical librarians with specific training in medical literature searches. Comprehensive systematic searches included papers published from inception to May 10th, 2021, in the following

databases: PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid All EBM Reviews and Ovid Embase. A PICOS strategy (population, intervention, comparator, outcomes and study design) was used to formulate the Boolean search strategy which is detailed in the supplemental digital content (**Supplemental Table 2**).

3.5.2 Study Selection

The selection process was conducted by three junior reviewers (T.F., J.C., S.B.) and two senior reviewers (J.L., G.D.). Search results were independently screened on title by two reviewers (T.F., G.D.). Abstracts from the articles retained were read independently by two reviewers (T.F., J.C.) who determined whether the article would be included or excluded. If title or abstract lacked sufficient information to allow for a decision, the article was included for further analysis. The remaining manuscripts were fully read independently by two reviewers (T.F., S.B.) to decide for inclusion or exclusion. Predefined selection criteria were used during all phases, as follows:

Population. We included studies that enrolled hospitalized pediatric patients, adult patients and neonates. We excluded studies that evaluated palliative care patients or patients seen in outpatient clinics or in emergency departments.

Interventions and comparators. Study interventions could include blood collection strategies (use of smaller volume tubes, closed blood sampling devices, returning blood discarded, point-of-care testing, etc.), non-invasive testing, health-care worker education or diagnostic test prescription practice changes (protocols, decision-support systems, guidelines, ...). We excluded studies assessing the impact of umbilical cord blood sampling on anemia and transfusion in neonates. This intervention is generally implemented only during the immediate postnatal period and not used in (pediatric) ICU.

The comparator could be no intervention, standard clinical practice, or another intervention.

Outcomes. The primary outcome of our review was the volume of blood loss from diagnostic testing, hereinafter referred to as “diagnostic blood loss”. We planned to retain studies in which the following outcomes were assessed either as a study end point or at the time of discharge or death: blood volume discarded during sampling, Hb levels during hospital or ICU stay, anemia

incidence, or number of red blood cell transfusions. We excluded studies that did not include at least one of these outcomes.

Study design. Published studies with full manuscripts whose design was observational, interventional, retrospective or prospective were included. We excluded abstracts, posters, editorials and letters to the editor. Previously published review articles were excluded from the analysis; references within these reviews that addressed our study objectives were identified and integrated in the discussion.

If there were discrepancies noted regarding study eligibility, this was resolved by a third senior reviewer (J.L.). Snowballing was done on the references of all full manuscripts assessed for eligibility.

3.5.3 Data Extraction

Following definitive selection, the following information was extracted from each study by one reviewer (T.F.) using a standardized form and summarized in a table: design, study period, population, sample size, intervention type, comparator, outcome measures and results on diagnostic blood sample volume/frequency, anemia incidence, Hb levels and transfusion. To adjust for reporting bias, the summary table was checked by two senior reviewers (G.D., M.T.).

Risk of bias (ROB) of included randomized controlled trials was assessed by two independent reviewers (T.F., J.L.) using the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (19). Six different domains of bias were evaluated: selection, performance, detection, attrition, reporting, and other. Three categories of risk of bias were considered per domain: high, unclear, or low risk of bias. The ROB was determined by the highest level of ROB noted for any domain. Risk of bias in observational studies was also assessed by two independent reviewers (T.F., G.D.) using the Newcastle Ottawa Scale (20). Three different domains of bias were evaluated: selection, comparability, and outcome. A trial was considered as of high quality when 7-9 high quality items were used. If 4-6 quality choices were made, the study has a high ROB, below 3 quality choices there is a very high ROB. Disagreements on the ROB evaluations were resolved by consensus or evaluation by a third reviewer (respectively G.D. or J.L.).

We present a narrative and schematic synthesis of all included studies and their results.

3.6 Results

Figure 1 is a PRISMA diagram describing the literature search and number of manuscripts retained in this scoping review. A total of 16,132 citations were identified and screened for eligibility by reading their title (1st step) and abstract (2nd step). Eighty-three full-text papers were evaluated (3rd step). Forty-four studies were excluded based on predetermined exclusion criteria (**Figure 1**), with 34 studies excluded because of lack of health-related outcomes or well-defined data on iatrogenic anemia (**Supplemental Table 3**). Interrater reliability was high with kappa values of 0.74 for the first and second selection phase, and a kappa value of 0.96 for the selection of full texts.

The most used primary outcome was transfusion reduction (n=28, 72%), followed by reduced blood loss volume (n=24, 62%) and test frequency (n=15, 38%). Overall risk of bias was high in almost all included RCTs (n=11, 92%) (**Supplemental Table 4**), only the paper by Rezende et al. was considered containing an unclear risk of bias (21). The most frequent reasons for high risk of bias were lack of randomization with allocation concealment and lack of blinding for the intervention and/or the outcome measure of interest. Sixteen included observational studies were of high quality, 10 observational studies have a high risk of bias (**Supplemental Table 5**). The study from Spethmann et al was the only study graded a very high risk of bias (22).

Table 1 summarizes the characteristics of the included studies. **Supplemental Table 6** describes the studies included in the scoping review and summarizes their results. A more detailed summary table of study results is presented in **Supplemental Table 7**. We categorized studies into five categories based on intervention type (**Figure 2**): 1) use of small volume blood collection tubes (n=7, 18%), 2) use of a blood conservation device (BCD) (n=9, 23%), 3) use of bedside point-of-care testing (POCT) (n=6, 15%), 4) implementation of a bundle of interventions (n=16, 41%) and 5) other intervention (n=1, 3%). Most studies were conducted in an adult population (27 studies, 69%); 6 (15%) studies reported results in a pediatric population and 6 (15%) in a neonatal population.

The most used primary outcome was transfusion reduction (n=28, 72%), followed by reduced blood loss volume (n=24, 62%) and test frequency (n=15, 38%). Overall, 18/28 studies reported a reduction in transfusion compared to the control population, 22/24 a reduction in blood loss volume and 8/15 a reduction in test frequency. The effect of using smaller blood collection tubes (standard, commercially available) was evaluated in 7 studies. All of these studies were conducted in adult patients only (22-28). Only the most recent study conducted by Barreda-Garcia and colleagues was an RCT (23). Five studies reported a significant reduction of 40 to 47% in blood loss (22, 24, 26, 28), up to a 74% reduction(27) . Four studies evaluated the effect on Hb decline or transfusion (17, 20, 22, 23): only two observed a significant difference between the intervention and control group (23, 24). Spethmann and colleagues found opposing results in their study population: while the use of small-volume blood tubes clearly reduced transfusion in ICU patients, they observed a slight increase in transfusion in geriatric inpatients (22).

Seven research groups evaluated the use of an arterial closed blood sampling device in adult patients: one was a pre-post trial with a subgroup analysis published subsequently (29, 30), one was a prospective crossover study (31) and five were RCTs (21, 32-35). Four studies compared diagnostic blood loss with the Venous-Arterial blood Management Protection device (VAMP®) versus standard blood sampling (31-34). They reported a statistically significant lower blood volume discarded with the intervention. The effect on Hb concentration and transfusion was highly heterogeneous. While 3 studies did not observe a statistically significant decrease in Hb concentration (33-35), one study reported a statistically significant Hb decline in their control patients compared to those with the VAMP® device ($\Delta\text{Hb} = -21.3 \pm 23.2 \text{ g/L}$ vs. -14.4 ± 20.8 respectively, $p=0.02$) (30). Another study similarly observed a significant difference in final Hb between both groups (VAMP® Hb 104 ± 23.7 to $97 \pm 13 \text{ g/L}$ vs controls Hb 105 ± 22.4 to $91 \pm 18.0 \text{ g/L}$, $p=0.006$) (21). Only 2 studies observed a significant decrease in transfusion number in the intervention group (30, 33). One similar study in neonates observed a significantly lower transfusion volume when returning hemodiluted discarded blood with the ErythroSave device (a disposable sterile syringe which avoids the blood to cloth) (36).

Six studies looked at the effect of bedside POCT with a marked heterogeneity in the type of tests used (37-42). Overall, diagnostic blood volume was reduced with POCT compared to

controls (38-40, 42). Three studies conducted in neonates also observed a significant reduction in transfusion volume or number (37, 38, 42). Weber et al. reported a significant reduction in diagnostic blood volume and transfusion with POCT in adults (41).

In a prospective cohort study, Low et al. observed a significantly higher blood volume drawn for diagnostic reasons in adult surgical and medical patients with an arterial line as opposed to those without one (43).

The remaining 16 studies implemented more than one intervention (44-59). Six pediatric studies used staff education and/or feedback, decision algorithms or guidelines to modify the blood collected in volume and/or frequency, in combination with one or several other interventions (45, 46, 50, 52, 56, 59). All these studies observed a transfusion reduction with the intervention bundle. Studies conducted in adults observed more heterogeneous effects of the implemented bundles. While almost all bundles lead to a decrease in blood test frequency and volume in adults (44, 47, 49, 51, 53, 54, 57, 58) only 3 studies observed a significant reduction in transfusion (47, 48, 57).

3.7 Discussion

This scoping review summarizes current evidence on practical interventions to lower diagnostic blood loss and decrease the anemia incidence and associated transfusion in hospitalized patients. The quality of the available evidence is low to moderate with results that are very heterogeneous and sometimes conflicting. Several studies reported that the use of small-volume tubes and/or a closed-loop sampling devices may be effective in an adult population, while POC testing showed to be effective in the neonatal population. Intervention bundles that include educational methods with protocols or decision algorithms, seem to have a positive effect on the reduction of diagnostic blood loss and related complications in both critically ill children and adults.

Reducing blood loss from diagnostic testing is an important component of patient blood management (PBM) programs. This concept was launched in 2011 by the World Health Organization to reduce anemia and avoid unnecessary blood transfusions in critically ill patients

(60). The aim is to implement a patient-centered comprehensive anemia detection and management plan that involves maintaining physiologically tolerated Hb concentrations, optimizing hemostasis, minimizing iatrogenic or unnecessary blood loss as well as institution of transfusion decision-making algorithms (9). Minimizing diagnostic testing seems an easily applicable aspect of PBM with a potentially important beneficial impact on long-term outcome.

This review brings to light that reducing diagnostic blood sampling is still a challenge for clinicians. Numerous studies have been conducted to evaluate interventions to lower blood test frequency, many of which did evaluate other health-related outcomes of interest, such as anemia, Hb level, and transfusion requirement. We identified a total of 39 studies that assessed the implementation of various types of interventions to reduce diagnostic blood sample volume or frequency. Some interventions, such as the use of small volume or pediatric tubes, have shown a great impact in the adult population. These tubes have not been studied in children as they are already part of general routine use. Limiting blood sampling volumes remains an important challenge, especially in small children and infants, but the use POCT, microtubes or minimal blood sample volumes per test can all involve an improvement in those patient groups.

Although other reviews have been conducted on this topic (61-64), this is the first review that targets evidence in children, neonates as well as adults and comprises the highest number of studies and most recent evidence. Our findings are consistent with those of the systematic review undertaken by Whitehead et al. who reported that the use of blood conservation systems can reduce the volume of blood wasted during diagnostic laboratory testing, but with variable effects on anemia and transfusion (64). Page et al. arrived at a similar conclusion but did not search, appraise and/or summarize evidence in a systematic manner (62). The role of clinical staff education, audits and feedback to lower laboratory test ordering and/or costs was emphasized in a narrative review by Eaton et al. but they only focused on adult studies (61).

Our review summarizes the available evidence pertaining to interventions that could be used to lower diagnostic blood loss, anemia and transfusion in a systematic, standardized and thorough manner. A limitation of our review is that our research question was very broad and aimed to evaluate all possible interventions regarding diagnostic blood sampling in three very

different populations of hospitalized patients (adults, children, neonates). This complicates comparison between studies, although it provides a more complete summary of current evidence with some of these interventions that can be implemented in all three populations. Comparing/combining bundles of interventions was challenging due to a high degree of heterogeneity in the elements included in each bundled intervention. Another limitation is that the design of the studies retained were very heterogeneous with none being truly free from potential risk of bias. Many studies were only observational with lack of full reporting on the differences before and after intervention implementation. While we identified and retained 12 RCTs, they had a potential risk of bias including poor randomization methods, poor description of patient attrition and inappropriate blinding of patients, medical and research team. It is difficult to insure complete double blinding when ascertaining blood sampling and assessing the need for transfusion. Blinding of the patient and medical team for interventions and outcome measures is almost impossible, which makes interpretation of the results very difficult.

Some studies reported other health-related outcomes and showed no increase in adverse events such as sepsis or mortality and similar or shorter lengths of ICU and hospital stay (29, 30, 32-34, 36, 41, 44, 48, 49, 57). We were unable to evaluate the effect of quality improvement interventions on costs or other outcomes in our analysis. It is known that some blood conservation devices and smaller blood tubes are more expensive. It has been reported that a reduction of laboratory tests ordered and/or executed can lead to a reduction in anemia with less possible short- and long-term complications, a lesser need for blood products, lower morbidity and mortality, or a shorter ICU/hospital stay, which would all lead to reduced costs (44, 65-68). However, we can only assume that the implementation of a full PBM program (including diagnostic blood sampling interventions) would lead to substantial benefits.

The push-pull sampling method is another promising blood conservation method to avoid blood wasting during sampling. Its effect on diagnostic blood loss, anemia and transfusion remains unclear as current studies are focused on the validity of lab results on blood sampled by using this method compared to standard blood sampling (69-73).

Future studies should focus on patient groups that are frequently sampled to identify effective interventions more easily. Many ICUs have already implemented the use of small volume tubes and/or blood conservation devices. Clinicians working in PICUs should try to focus on minimal blood sample volumes, microtubes and POCT. Based on the available literature, clinicians should focus on implementing a patient blood management program in their unit including staff education, feedback on prescription behavior, information on minimal volumes and costs, and decision algorithms guiding the clinician to choose wisely when prescribing blood tests. Further research on this subject including the combination of practical and educational interventions should continue to possibly improve current PBM programs.

3.8 Conclusion

Patient blood management programs are increasingly being implemented by clinicians to avoid the complications of anemia and transfusion. This scoping review summarizes current evidence on quality improvement interventions to reduce blood loss from diagnostic testing, anemia, and transfusion. The trials identified are highly heterogeneous and solid evidence is lacking. Small-volume tubes and blood conservation devices appear effective in the adult population. Point-of-care testing and bundled interventions, including staff education, seem promising in the adult and pediatric population.

3.9 Acknowledgements

We have no ethical or financial disclosures to report. We thank the medical librarian Philippe Dodin from the Sainte-Justine University Health Center for the expertise and help with the literature search for this review.

3.10 References

1. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):26-33.
2. Demaret P, Karam O, Tucci M, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):107.
3. Demaret P, Valla FV, Behal H, et al. Anemia at Discharge From the PICU: A Bicenter Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(9):e400-e9.

4. Jutras CC, J; François, T; Du Pont-Thibodeau, G. Anemia in Pediatric Critical Care. *Int J Clin Transfus.* 2020;8:23-33.
5. Jutras C, Sauthier M, Tucci M, et al. Incidence of anemia at discharge of 4890 consecutive pediatric intensive care survivors. *Vox Sanguinis, Supplement.* 2018;113:5-347.
6. Francois T, Sauthier M, Charlier J, et al. Impact of Blood Sampling on Anemia in the PICU: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2022;23(6):435-43.
7. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, et al. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care.* 2018;22(1):314.
8. Lasocki S, Asfar P, Jaber S, et al. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Crit Care.* 2021;25(1):62.
9. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9):884-98.
10. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatr Int.* 2012;54(5):669-75.
11. Kapoor RK, Kumar A, Chandra M, et al. Cardiovascular responses to treadmill exercise testing in anemia. *Indian Pediatr.* 1997;34(7):607-12.
12. Su J, Cui N, Zhou G, et al. Hemoglobin Status and Externalizing Behavioral Problems in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(8).
13. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):100-9.
14. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol.* 2002;27(2):85-92.
15. Yang L, Liu JM, Ye RW, et al. [Correlation on hemoglobin concentration and the development of cognition among pre-school children]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2010;31(4):389-93.
16. Haas JD, Brownlie Tt. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):676S-88S; discussion 88S-90S.
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.
19. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
20. Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:45.
21. Rezende E, Ferez MA, Silva Junior JM, et al. Closed system for blood sampling and transfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22(1):5-10.
22. Spethmann J, Schluter K, Schlatterer K. Laboratory medicine contributions to patient blood management concepts. *J Lab Med.* 2018;42(3):81-7.
23. Barreda Garcia J, Xian JZ, et al. Pediatric size phlebotomy tubes and transfusions in adult critically ill patients: A pilot randomized controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies.* 2020;6(1).

24. Dolman HS, Evans K, Zimmerman LH, et al. Impact of minimizing diagnostic blood loss in the critically ill. *Surgery*. 2015;158(4):1083-7; discussion 7-8.
25. Kurniali PC, Curry S, Brennan KW, et al. A retrospective study investigating the incidence and predisposing factors of hospital-acquired anemia. *Anemia*. 2014;2014:634582.
26. Myles N, von Wielligh J, Kyriacou M, Ventrice T, To LB. A cohort study assessing the impact of small volume blood tubes on diagnostic test quality and iatrogenic blood loss in a cohort of adult haematology patients. *Intern Med J*. 2018;48(7):817-21.
27. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of blood loss from laboratory testing in hospitalized adult patients using small-volume (pediatric) tubes. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(12):1916-9.
28. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol*. 1989;91(6):701-3.
29. Mukhopadhyay A, See KC, Chan YH, Yip HS, Phua J. Effect of a blood conservation device in patients with preserved admission haemoglobin in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(3):426-30.
30. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care*. 2010;14(1):R7.
31. Silver MJ, Li YH, Gragg LA, Jubran F, Stoller JK. Reduction of blood loss from diagnostic sampling in critically ill patients using a blood-conserving arterial line system. *Chest*. 1993;104(6):1711-5.
32. Gleason E, Grossman S, Campbell C. Minimizing diagnostic blood loss in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 1992;1(1):85-90.
33. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF. The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(6):653-7.
34. Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, et al. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1993;21(4):501-6.
35. Thorpe S, Thomas AN. The use of a blood conservation pressure transducer system in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2000;55(1):27-31.
36. Ballin A, Livshiz V, Mimouni FB, et al. Reducing blood transfusion requirements in preterm infants by a new device: a pilot study. *Acta Paediatr*. 2009;98(2):247-50.
37. Madan A, Kumar R, Adams MM, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25(1):21-5.
38. Mahieu L, Marien A, De Dooy J, et al. Implementation of a multi-parameter Point-of-Care-blood test analyzer reduces central laboratory testing and need for blood transfusions in very low birth weight infants. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):325-30.
39. Moya MP, Clark RH, Nicks J, Tanaka DT. The effects of bedside blood gas monitoring on blood loss and ventilator management. *Biol Neonate*. 2001;80(4):257-61.
40. Vannewkirk LE, Bhutani VK, Husson MA, Warhol MJ. Impact of reducing blood sample size on the incidence of transfusion in a neonatal ICU. *Lab Med*. 1998;29(5):306-10.
41. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-47.
42. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics*. 2005;115(5):1299-306.
43. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP. The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest*. 1995;108(1):216-9.

44. Corson AH, Fan VS, White T, et al. A multifaceted hospitalist quality improvement intervention: Decreased frequency of common labs. *J Hosp Med*. 2015;10(6):390-5.
45. Delgado-Corcoran C, Bodily S, Frank DU, et al. Reducing blood testing in pediatric patients after heart surgery: a quality improvement project. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):756-61.
46. Delgado-Corcoran C, Wolpert KH, Lucas K, et al. Hematocrit Levels, Blood Testing, and Blood Transfusion in Infants After Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):1055-63.
47. Faisal A, Andres K, Rind JAK, et al. Reducing the number of unnecessary routine laboratory tests through education of internal medicine residents. *Postgrad Med J*. 2018;94(1118):716-9.
48. Foulke GE, Harlow DJ. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1989;17(11):1143-5.
49. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care--a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(4):434-7.
50. Hassan NE, Winters J, Winterhalter K, Reischman D, El-Borai Y. Effects of blood conservation on the incidence of anemia and transfusions in pediatric parapneumonic effusion: a hospitalist perspective. *J Hosp Med*. 2010;5(7):410-3.
51. Henry ML, Garner WL, Fabri PJ. Iatrogenic anemia. *Am J Surg*. 1986;151(3):362-3.
52. Karanjkar A, Kapoor PM, Sharan S, et al. A Prospective Randomized Clinical Trial of Efficacy of Algorithm-Based Point of Care Guided Hemostatic Therapy in Cyanotic Congenital Heart Disease Surgical Patients. *J Card Crit Care*. 2019;3(1):8-16.
53. Kumwilaisak K, Noto A, Schmidt UH, et al. Effect of laboratory testing guidelines on the utilization of tests and order entries in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(11):2993-9.
54. Mahdy S, Khan EI, Attia M, O'Brien BP, Seigne P. Evaluation of a blood conservation strategy in the intensive care unit: a prospective, randomised study. *Middle East J Anaesthesiol*. 2009;20(2):219-23.
55. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg*. 2016;264(2):203-11.
56. Michel J, Hofbeck M, Balcells JV, Kumpf M, Neunhoeffler F. Implementation of a Blood-Saving Program in a Pediatric Intensive Care Unit to Reduce Diagnostic Blood Loss. *Klinische Padiatrie*. 2020;232(4):197-202.
57. Riessen R, Behmenburg M, Blumenstock G, et al. A Simple "Blood-Saving Bundle" Reduces Diagnostic Blood Loss and the Transfusion Rate in Mechanically Ventilated Patients. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138879.
58. Saxena S, Belzberg H, Chogyoji M, Wilcox S, Shulman IA. Reducing phlebotomy losses by streamlining laboratory test ordering in a surgical intensive care unit. *Lab Med*. 2003;34(10):728-32.
59. Steffen K, Doctor A, Hoerr J, et al. Controlling Phlebotomy Volume Diminishes PICU Transfusion: Implementation Processes and Impact. *Pediatrics*. 2017;140(2).
60. World Health Organisation. WHO Global Forum for Blood Safety: Patient blood management. 2011 March.
61. Eaton KP, Levy K, Soong C, et al. Evidence-Based Guidelines to Eliminate Repetitive Laboratory Testing. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1833-9.
62. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2013;3:14.
63. Siegal DM, Manning N, Jackson Chornenki NL, Hillis CM, Heddle NM. Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618810374.
64. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):278.

65. Lee VS, Kawamoto K, Hess R, et al. Implementation of a Value-Driven Outcomes Program to Identify High Variability in Clinical Costs and Outcomes and Association With Reduced Cost and Improved Quality. *JAMA*. 2016;316(10):1061-72.
66. McDonald EG, Saleh RR, Lee TC. Mindfulness-Based Laboratory Reduction: Reducing Utilization Through Trainee-Led Daily 'Time Outs'. *Am J Med*. 2017;130(6):e241-e4.
67. Minerowicz C, Abel N, Hunter K, et al. Impact of weekly feedback on test ordering patterns. *Am J Manag Care*. 2015;21(11):763-8.
68. Vidyarthi AR, Hamill T, Green AL, Rosenbluth G, Baron RB. Changing resident test ordering behavior: a multilevel intervention to decrease laboratory utilization at an academic medical center. *Am J Med Qual*. 2015;30(1):81-7.
69. Adlard K. Examining the push-pull method of blood sampling from central venous access devices. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2008;25(4):200-7.
70. Barton SJ, Chase T, Latham B, Rayens MK. Comparing two methods to obtain blood specimens from pediatric central venous catheters. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004;21(6):320-6.
71. Byrne D. Comparing the Push-Pull Versus Discard Blood Sample Method From Adult Central Vascular Access Devices. *J Infus Nurs*. 2016;39(3):130-5.
72. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, Sawaengrat C. Accuracy of laboratory tests drawn by pull-push method from central venous catheterization after routine flushing with 10 ml normal saline in patients with sepsis at the emergency department. *Heliyon*. 2021;7(6):e07355.
73. McBride C, Miller-Hoover S, Proudfoot JA. A Standard Push-Pull Protocol for Waste-Free Sampling in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Infus Nurs*. 2018;41(3):189-97.

3.11 Figures

Figure 1. – PRISMA flowchart diagram

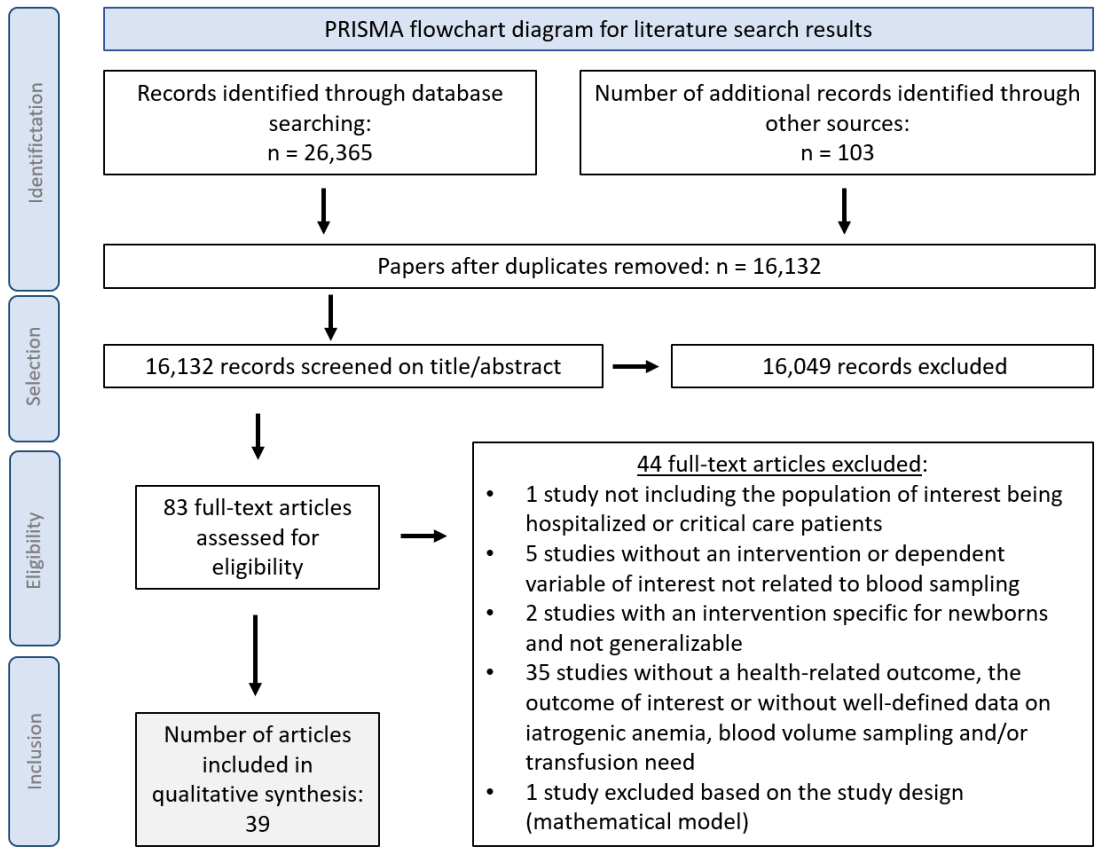
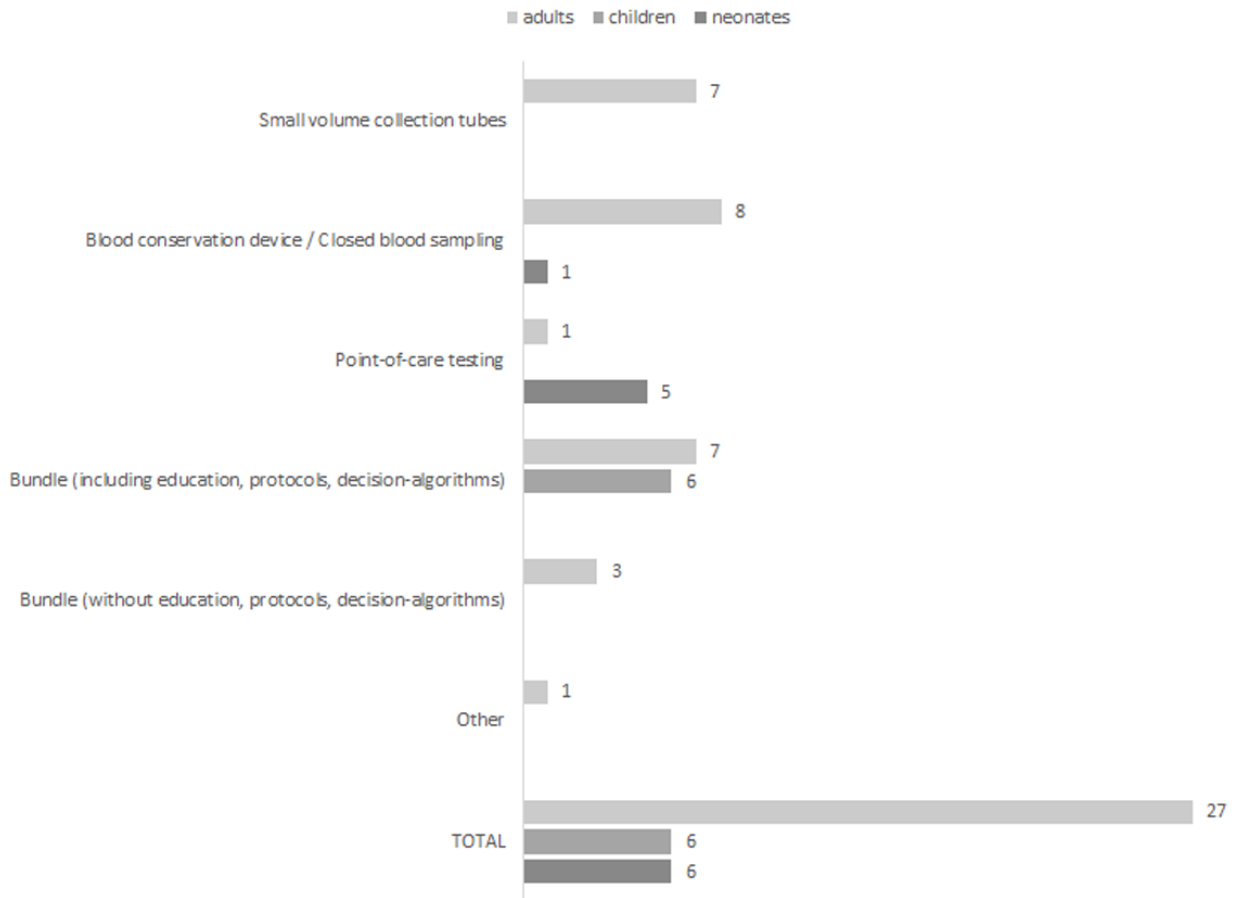


Figure 2. – Studies per intervention type



3.12 Tables

Table 1. – Characteristics of included studies

Characteristics	Number of studies	Percentage
Publication year		
2001-2021	30	77%
<2001	9	23%
Study type		
RCT	12	31%
Randomized cross-over study	1	3%
Case-control study	2	5%
Prospective cohort study	17	44%
Retrospective cohort study	7	18%
Study setting		
Medical ICU	11	28%
Surgical ICU	5	13%
Cardiac ICU	1	3%
Hospitalized adults (non-ICU)	5	13%
Mixed adult setting	5	13%
PICU	1	3%
Cardiac PICU	4	10%
Hospitalized children (non-ICU)	1	3%
NICU	6	15%
Intervention type		
Small volume collection tubes	7	18%
Blood conservation device / Closed blood	9	23%
Point-of-care testing	6	15%
Bundle (including education, protocols,	13	33%
Bundle (without education, protocols,	3	8%
Other	1	3%
Outcome of interest		
Blood sample volume	24	62%
Number of lab tests	15	38%
Anemia	2	5%
Hb values	11	28%
Transfusion	28	72%
TOTAL	39	100%

Abbreviations used: ICU = intensive care unit; NICU = neonatal intensive care unit; PICU = pediatric intensive care unit

^aOne study can have more than one outcome of interest

Supplemental Table 1. – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE # ^a
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	4-5
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	5-6
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	4-5
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	4-5, SDC1
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	5-6
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6-7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	7
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	7

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE # ^a
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	7
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	7-8
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	7-10, SDC 3
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	7-10, SDC 4-5
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	7-10
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	7-10, fig 2, SDC 6-7
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	10-11
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	11-13
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	13
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	1, 12

^aPage numbers are referring to the chronologically numbered pages in the submitted manuscript

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.

Supplemental Table 2. – Search Strategy

1. PubMed

1	Acute care and inpatients	<p>Intensive Care Units[MH] OR Critical care[MH] OR Critical illness[MH] OR Critical Care Nursing[Mh] OR intensive care[TIAB] OR PICU[TIAB] OR NICU[TIAB] OR critical care[TIAB] OR ICU[TIAB] OR "critically ill"[TIAB] OR Critical illness*[TIAB] OR intensivist*[TIAB] OR burn unit*[TIAB] OR respiratory care unit*[TIAB] OR coronary care unit*[TIAB] OR intensive care[OT] OR PICU[OT] OR NICU[OT] OR critical care[OT] OR ICU[OT] OR "critically ill"[OT] OR Critical illness*[OT] OR intensivist*[OT] OR burn unit*[OT] OR respiratory care unit*[OT] OR coronary care unit*[OT] OR Child, Hospitalized[MH] OR Adolescent, Hospitalized[MH] OR inpatients[MH] OR hospitalised[TIAB] OR hospitalized[TIAB] OR inpatient*[TIAB] OR hospital patient[TIAB] OR hospital patients[TIAB] OR hospitalised[OT] OR hospitalized[OT] OR inpatient*[OT] OR hospital patient[OT] OR hospital patients[OT]</p>
2	Intervention: blood conservation and re-use of the blood taken	<p>"Bloodless medical and surgical procedures"[MH] OR "blood conserving"[TIAB] OR blood sparing[TIAB] OR "waste free sampling"[TIAB] OR "waste free sample"[TIAB] OR "waste free samples"[TIAB] OR "blood saving"[TIAB] OR "contemporary bloodletting"[TIAB] OR "blood conserving"[OT] OR blood sparing[OT] OR "waste free sampling"[OT] OR "waste free sample"[OT] OR "waste free samples"[OT] OR "blood saving" [OT] OR "contemporary bloodletting" [OT] OR ((Unnecessary procedures[MH] OR quality improvement[MH] OR Sensitivity and specificity[MH:NOEXP] OR reduction[TIAB] OR reducing[TIAB] OR reduce*[TIAB] OR minimiz*[TIAB] OR minimis*[TIAB] OR decreas*[TIAB] OR diminish*[TIAB] OR management strategy[TIAB] OR management strategies[TIAB] OR conservation strateg*[TIAB] OR conservative strateg*[TIAB] OR quality improvement[TIAB] OR quality improvements[TIAB] OR unnecessary[TIAB] OR reinfus*[TIAB] OR reinject*[TIAB] OR return*[TIAB] OR reinstil*[TIAB] OR reinsert*[TIAB] OR reenter*[TIAB] OR reduction[OT] OR reducing[OT] OR reduce*[OT] OR minimiz*[OT] OR minimis*[OT] OR decreas*[OT] OR diminish*[OT] OR management strategy[OT] OR management strategies[OT] OR conservation strategy[OT] OR conservation strategies[OT] OR quality improvement[OT] OR quality improvements[OT] OR unnecessary[OT] OR reinfus*[OT] OR reinject*[OT] OR return*[OT] OR reinstil*[OT] OR reinsert*[OT] OR reenter*[OT]) AND (Blood Specimen Collection[MH:NOEXP] OR Phlebotomy[MH] OR Hematologic tests[MH:NOEXP] OR Blood cell count[MH] OR blood coagulation tests[MH] OR Blood grouping and crossmatching[MH] OR Erythrocyte Indices[MH] OR "Fibrin Clot lysis Time"[MH] OR Hematocrit[MH] OR Hemoglobinometry[MH] OR blood chemical analysis[MH] OR diagnostic tests, routine[MH] OR blood gas analysis[MH:NOEXP] OR Blood culture[MH]) OR blood test[TIAB] OR blood tests[TIAB] OR blood testing[TIAB] OR blood waste[TIAB] OR blood culture[TIAB] OR blood cultures[TIAB] OR blood sampling[TIAB] OR blood sample*[TIAB] OR blood draw*[TIAB] OR "lab draw"[TIAB] OR "lab draws"[TIAB] OR venesection*[TIAB] OR venipuncture*[TIAB] OR blood count*[TIAB] OR phlebotomy[TIAB] OR blood volume[TIAB] OR "volume discarded"[TIAB] OR "blood discarded"[TIAB] OR blood loss[TIAB] OR hematological test[TIAB] OR "hematological testing"[TIAB] OR hematological tests[TIAB] OR hematologic test[TIAB] OR "hematologic testing"[TIAB] OR hematologic tests[TIAB] OR blood typing[TIAB] OR blood grouping[TIAB] OR "blood crossmatching"[TIAB] OR blood collection[TIAB] OR "electolyte order"[TIAB] OR "electolyte orders"[TIAB] OR blood gaz analys*[TIAB] OR blood work[TIAB] OR hemoculture[TIAB] OR ((erythrocyte[TIAB] OR Red cell[TIAB] OR blood cell[TIAB] OR leucocyte[TIAB] OR platelet[TIAB]) AND (count[TIAB] OR counts[TIAB] OR number*[TIAB] OR index*[TIAB] OR indice*[TIAB] OR diameter*[TIAB] OR determination*[TIAB] OR thickness[TIAB] OR volume*[TIAB])) OR ((mean cell[TIAB] OR Mean corpuscular[TIAB]) AND (volume*[TIAB] OR concentration[TIAB])) OR ((“clot lysis”[TIAB] OR “euglobulin lysis”[TIAB]) AND (time[TIAB] OR times[TIAB])) OR hematocrit*[TIAB] OR Hemoglobinometr*[TIAB] OR blood chemical analys*[TIAB] OR (blood[TIAB] AND (glucose[TIAB] OR protein electrophores*[TIAB] OR “urea nirtogen”[TIAB] OR spot testing[TIAB] OR sugar[TIAB])) OR ((glucose[TIAB] OR lactose[TIAB]) AND tolerance test*[TIAB]) OR BUN[TIAB] OR OGTT[TIAB] OR BSIPSS[TIAB] OR petrosal sinus sampling*[TIAB] OR ((euglycaemic[TIAB] OR euglycemic[TIAB] OR glucose[TIAB] OR euglycemic[TIAB] OR euglycaemic[TIAB]) AND clamp*[TIAB]) OR routine diagnostic test[TIAB] OR routine diagnostic tests[TIAB] OR blood test[OT] OR blood tests[OT] OR blood testing[OT] OR "blood waste"[OT] OR blood culture[OT] OR blood cultures[OT] OR "blood sampling" [OT] OR blood sample*[OT] OR blood draw*[OT] OR "lab draw"[OT] OR "lab draws"[OT] OR venesection*[OT] OR venipuncture*[OT] OR blood count*[OT] OR phlebotomy[OT] OR blood volume[OT] OR "volume discarded"[OT] OR "blood discarded"[OT] OR blood loss[OT] OR hematological test[OT] OR "hematological testing"[OT] OR hematological tests[OT] OR hematologic test[OT] OR "hematologic testing"[OT] OR hematologic tests[OT] OR blood typing[OT] OR blood grouping[OT] OR "blood crossmatching"[OT] OR blood collection[OT] OR "electolyte order"[OT] OR "electolyte orders"[OT] OR blood gaz analys*[OT] OR blood work[OT] OR hemoculture[OT] OR ((erythrocyte[OT] OR Red cell[OT] OR blood cell[OT] OR leucocyte[OT] OR platelet[OT]) AND (count[OT] OR counts[OT] OR number*[OT] OR index*[OT] OR indice*[OT] OR diameter*[OT] OR determination*[OT] OR thickness[OT] OR volume*[OT])) OR ((mean cell[OT] OR Mean corpuscular[OT]) AND (volume*[OT] OR concentration[OT])) OR ((“clot lysis”[OT] OR “euglobulin lysis”[OT]) AND (time[OT] OR times[OT])) OR hematocrit*[OT] OR Hemoglobinometr*[OT] OR blood chemical analys*[OT] OR (blood[OT] AND (glucose[OT] OR protein electrophores*[OT] OR “urea nirtogen”[OT] OR spot testing[OT] OR sugar[OT])) OR ((glucose[OT] OR lactose[OT]) AND tolerance test*[OT]) OR BUN[OT] OR OGTT[OT] OR BSIPSS[OT] OR petrosal sinus sampling*[OT] OR ((euglycaemic[OT] OR euglycemic[OT] OR glucose[OT] OR euglycemic[OT] OR euglycaemic[OT]) AND clamp*[OT]) OR routine diagnostic test[OT] OR routine diagnostic tests[OT]))</p>

3	Outcome consequences – (Anemia, transfusion, blood infections)	<p>((iatrogenic disease[MH:NOEXP] OR iatrogenic*[TIAB] OR "hospital acquired"[TIAB] OR iatrogenic*[OT] OR "hospital acquired"[OT]) AND (Anemia[MH:NOEXP] OR anemia*[TIAB] OR anaemia*[TIAB] OR "blood loss"[TIAB] OR anemia*[OT] OR anaemia*[OT] OR "blood loss"[OT]))</p> <p>OR "decline in hemoglobin"[TIAB] OR "decline in haemoglobin"[TIAB] OR "need for transfusion*"[TIAB] OR "decline in hemoglobin"[OT] OR "decline in haemoglobin"[OT] OR "need for transfusion*"[OT]</p> <p>OR "blood loss"[TIAB] OR "blood loss"[OT] OR "blood volume loss"[TIAB] OR "blood volume loss"[OT]</p> <p>OR Blood transfusion[MH:NOEXP] OR blood component transfusion[MH:NOEXP] OR Erythrocyte transfusion[MH] OR Platelet transfusion[MH] OR transfusion*[TIAB] OR hemotherap*[TIAB] OR haemotherap*[TIAB] OR transfusion*[OT] OR hemotherap*[OT] OR haemotherap*[OT] OR ((blood[TIAB] OR platelet[TIAB] OR erythrocyte[TIAB] OR thrombocyte[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR ((blood[OT] OR platelet[OT] OR erythrocyte[OT] OR thrombocyte[OT]) AND therap*[OT])</p> <p>OR sepsis[MH:NOEXP] OR "shock, septic"[MH] OR Bacteremia[MH]</p> <p>OR sepsis[TIAB] OR "toxic shock"[TIAB] OR "toxic shocks"[TIAB] OR "septic shock"[TIAB] OR "septic shocks"[TIAB] OR "endotoxic shock"[TIAB] OR "endotoxic shocks"[TIAB] OR "blood poisoning"[TIAB] OR "blood poisonings"[TIAB] OR pyemia*[TIAB] OR pyaemia*[TIAB] OR septicemia*[TIAB] OR pyohemia*[TIAB] OR Bacteremia*[TIAB] OR endotoxemia*[TIAB]</p> <p>OR sepsis[OT] OR "toxic shock"[OT] OR "toxic shocks"[OT] OR "septic shock"[OT] OR "septic shocks"[OT] OR "endotoxic shock"[OT] OR "endotoxic shocks"[OT] OR "blood poisoning"[OT] OR "blood poisonings"[OT] OR pyemia*[OT] OR pyaemia*[OT] OR septicemia*[OT] OR pyohemia*[OT] OR Bacteremia*[OT] OR endotoxemia*[OT]</p>
4	Combination Limitation	<p>#1 AND #2 AND #3 AND (english[LA] OR french[LA])</p> <p>4928 results October 24th 2019</p> <p>#4 AND 2019/10/24:2021/05/10[MHDA]</p> <p>results added May 10th 2021</p>

2. Medline (OVID) et 3. All EBM reviews (86)

1	Acute care and inpatients	<p>Exp "Intensive Care Units"/ OR Exp Critical care/ OR Critical illness/ OR "Critical Care Nursing"/ OR (intensive care OR PICU OR NICU OR critical care OR ICU OR "critically ill" OR Critical illness* OR intensivist* OR burn unit* OR respiratory care unit* OR coronary care unit*).ti,ab,kw,kf</p> <p>OR "Child, Hospitalized"/ OR "Adolescent, Hospitalized"/ OR inpatients/ OR (hospitalised OR hospitalized OR inpatient* OR hospital patient OR hospital patients).ti,ab,kw,kf</p>
2	Intervention: blood conservation and re-use of the blood taken	<p>"Bloodless medical and surgical procedures"/</p> <p>OR ("blood conserving" OR blood sparing OR "waste free sampling" OR "waste free sample" OR "waste free samples" OR "blood saving" OR "contemporary bloodletting").ti,ab,kw,kf</p> <p>OR (</p> <p>(Unnecessary procedures/ OR quality improvement/ OR "Sensitivity and specificity"/</p> <p>OR (reduction OR reducing OR reduce* OR minimiz* OR minimis* OR decreas* OR diminish* OR management strategy OR management strategies OR conservation strateg* OR conservative strateg* OR quality improvement OR quality improvements OR unnecessary OR reinfus* OR reinject* OR return* OR reinstil* OR reinsert* OR reenter*).ti,ab,kw,kf)</p> <p>AND</p> <p>("Blood Specimen Collection"/ OR Phlebotomy/ OR Hematologic tests/ OR Exp "Blood cell count"/ OR Exp "blood coagulation tests"/ OR "Blood grouping and crossmatching"/ OR Erythrocyte indices/ OR "Fibrin Clot lysis Time"/ OR Hematocrit/ OR Hemoglobinometry/ OR Exp "blood chemical analysis"/ OR "diagnostic tests, routine"/ OR "blood gas analysis"/ OR Blood culture/</p> <p>OR (blood test OR blood tests OR blood testing OR blood waste OR blood culture OR blood cultures OR blood sampling OR blood sample* OR blood draw* OR "lab draw" OR "lab draws" OR venesection* OR venipuncture* OR blood count* OR phlebotomy OR blood volume OR "volume discarded" OR "blood discarded" OR blood loss OR hematological test OR "hematological testing" OR hematological tests OR hematologic test OR "hematologic testing" OR hematologic tests OR blood typing OR blood grouping OR "blood crossmatching" OR blood collection OR "electolyte order" OR "electolyte orders" OR blood gaz analys* OR blood work OR hemoculture OR ((erythrocyte OR Red cell OR blood cell OR leucocyte OR platelet) AND (count OR counts OR number* OR index* OR indice* OR diameter* OR determination* OR thickness OR volume*)) OR ((mean cell OR Mean corpuscular) AND (volume* OR concentration)) OR ("clot lysis" OR "euglobulin lysis") AND (time OR times)) OR hematocrit* OR Hemoglobinometr* OR blood chemical analys* OR (blood AND (glucose OR protein electrophores* OR "urea nirtogen" OR spot testing OR sugar)) OR ((glucose OR lactose) AND tolerance test*) OR BUN OR OGTT OR BSIPSS OR petrosal sinus sampling* OR ((euglycaemic OR euglycemic OR glucose OR euglycemic OR euglycaemic) AND clamp*) OR routine diagnostic test OR routine diagnostic tests).ti,ab,kw,kf)</p>
3	Outcome – consequences (Anemia, transfusion, blood infections)	<p>((iatrogenic disease/ OR (iatrogenic* OR "hospital acquired").ti,ab,kf,kw)</p> <p>AND</p> <p>(Anemia/ OR (anemia* OR anaemia* OR "blood loss").ti,ab,kw,kf))</p> <p>OR ("decline in hemoglobin" OR "decline in haemoglobin" OR "blood loss" OR "blood volume loss" OR "need for transfusion*").ti,ab,kw,kf</p> <p>OR Blood transfusion/ OR blood component transfusion/ OR Erythrocyte transfusion/ OR Platelet transfusion/</p>

		OR (transfusion* OR hemotherap* OR haemotherap* OR ((blood OR platelet OR erythrocyte OR thrombocyte) AND therap*).ti,ab,kw,kf OR sepsis/ OR "shock, septic"/ OR Exp Bacteremia/ OR ("toxic shock" OR "toxic shocks" OR "septic shock" OR "septic shocks" OR "blood poisoning" OR "blood poisonings" OR pyemia* OR pyaemia* OR septicemia* OR pyohemia* OR Bacteremia* OR endotoxemia* OR sepsis).ti,ab,kw,kf
4	Combination Limitation	1 AND 2 AND 3 AND (english or french).lg Medline: 4873 results October 24 th 2019 All EBM Reviews: 1487 results October 24 th 2019 limit 4 to ed=20191024-20210510 Medline 512 results added May 10 th 2021 Filter: 2019-2021 All EBM Reviews 235 results added May 10 th 2021

4. Embase (OVID)

1	Acute care and inpatients	Exp Intensive Care Unit/ OR intensive care/ OR newborn intensive care/ OR Critical illness/ OR Exp Intensive Care Nursing/ OR (intensive care OR PICU OR NICU OR critical care OR ICU OR "critically ill" OR Critical illness* OR intensivist* OR burn unit* OR respiratory care unit* OR coronary care unit*).ti,ab,kw OR Hospitalized child/ OR Hospitalized adolescent/ OR Hospitalized infant/ OR hospital patient/ OR (hospitalised OR hospitalized OR inpatient* OR hospital patient OR hospital patients).ti,ab,kw
2	Intervention: blood conservation and re-use of the blood taken	"Bloodless care"/ OR ("blood conserving" OR blood sparing OR "waste free sampling" OR "waste free sample" OR "waste free samples" OR "blood saving" OR "contemporary bloodletting").ti,ab,kw OR ((Unnecessary procedures/ OR total quality management/ OR "Sensitivity and specificity"/ OR (reduction OR reducing OR reduce* OR minimiz* OR minimis* OR decreas* OR diminish* OR management strategy OR management strategies OR quality improvement OR quality improvements OR conservation strateg* OR conservative strateg* OR unnecessary OR reinfus* OR reinject* OR return* OR reinstil* OR reinsert* OR reenter*).ti,ab,kw) AND (Blood Sampling/ OR Phlebotomy/ OR blood examination/ OR Exp "Blood cell count"/ OR Exp "blood clotting test"/ OR "Blood group typing"/ OR "mean corpuscular volume"/ OR Hematocrit/ OR Hemoglobin determination/ OR Exp blood analysis/ OR diagnostic test/ OR "blood gas analysis"/ OR Blood culture/ OR (blood test OR blood tests OR blood testing OR blood waste OR blood culture OR blood cultures OR blood sampling OR blood sample* OR blood draw* OR "lab draw" OR "lab draws" OR venesection* OR venipuncture* OR blood count* OR phlebotomy OR blood volume OR "volume discarded" OR "blood discarded" OR blood loss OR hematological test OR "hematological testing" OR hematological tests OR hematologic test OR "hematologic testing" OR hematologic tests OR blood typing OR blood grouping OR "blood crossmatching" OR blood collection OR "electolyte order" OR "electolyte orders" OR blood gaz analys* OR blood work OR hemoculture OR ((erythrocyte OR Red cell OR blood cell OR leucocyte OR platelet) AND (count OR counts OR number* OR index* OR indice* OR diameter* OR determination* OR thickness OR volume*)) OR ((mean cell OR Mean corpuscular) AND (volume* OR concentration)) OR ("clot lysis" OR "euglobulin lysis") AND (time OR times)) OR hematocrit* OR Hemoglobinometr* OR blood chemical analys* OR (blood AND (glucose OR protein electrophores* OR "urea nirtogen" OR spot testing OR sugar)) OR ((glucose OR lactose) AND tolerance test*) OR BUN OR OGTT OR BSIPSS OR petrosal sinus sampling* OR ((euglycaemic OR euglycemic OR glucose OR euglycemic OR euglycaemic) AND clamp*) OR routine diagnostic test OR routine diagnostic tests).ti,ab,kw)
3	Outcome – consequences (Anemia, transfusion, blood infections)	((iatrogenic disease/ OR (iatrogenic* OR "hospital acquired").ti,ab,kw) AND (Anemia/ OR (anemia* OR anaemia* OR "blood loss").ti,ab,kw)) OR ("decline in hemoglobin" OR "decline in haemoglobin" OR "blood loss" OR "blood volume loss" OR "need for transfusion").ti,ab,kw OR Blood transfusion/ OR blood component therapy/ OR Erythrocyte transfusion/ OR thrombocyte transfusion/ OR (((blood OR platelet OR erythrocyte OR thrombocyte) AND therap*) OR hemotherapy OR transfusion OR heamotherapy).ti,ab,kw OR sepsis/ OR "septic shock"/ OR exp bacteferemia/ OR ("toxic shock" OR "toxic shocks" OR "septic shock" OR "septic shocks" OR "blood poisoning" OR "blood poisonings" OR pyemia* OR pyaemia* OR septicemia* OR pyohemia* OR Bacteremia* OR endotoxemia* OR sepsis *).ti,ab,kw
4	Combination Limitation	1 AND 2 AND 3 AND (english or french).lg 12703 results October 24 th 2019 limit 4 to dc=20191024-20210510 2157 results added May 10 th 2021

Supplemental Table 3. – Risk of bias assessment of the included randomized controlled trials

1st author^{ref}, year	Study design	Study period	Population	Intervention	Comparator/ Control	Outcomes
Adam¹, 2018	Prospective, interventional cohort study	<i>unspecified</i>	ICU adults (n=46)	Small-volume sodium citrate tube for coagulation (1.8mL) (total n=46)	Standard collection tube 3mL (total n=46)	1.8mL tube equivalent to 3mL tube for INR, PT, PTT. R >0.96, Bland-Altman (absolute mean differences almost zero)
Amin², 2019	Prospective observational cohort study	<i>unspecified</i>	Adults with surgically treated upper or lower extremities fractures (n=246)	Laboratory testing reduction protocol (CBC and BMP at day 2 postop) + follow-up labs at discretion of medical team (total n=246)	non protocol group (prescription at discretion or medical care provider) (total n=246)	69% reduction in laboratory testing; 45 protocol fall-out; 95% patients remained in the protocol group; no complications or adverse reactions at 30 days
Bodily³, 2017	Prospective, pre-post interventional study	2010-2013	Children with congenital heart surgery	No more standing laboratory testing, laboratory testing based on patient condition only. (Intervention n=315, post-intervention n=551)	Pre-intervention (n=303)	Reduced laboratory testing with intervention, Greater reintubation, and arrhythmias post-intervention (but more complex surgeries and more young post-intervention)
Calderon-Margalit⁴, 2005	Prospective pre-post interventional cohort study on hospital database of laboratory testing	1999-2002	Hospitalized adults	Restricting available emergency laboratory tests and frequency repeated orders. Educational: Discussion of the misuse of laboratory tests and its consequences	Pre-intervention	19% reduction in biochemistry test (95%CI:18.8-19.2%)
Dewan⁵, 2017	Prospective pre-post interventional cohort study	<i>unspecified</i>	Low-risk post-operative PICU patients	Plan Do Study Act cycles with the goal to avoid routine CBC post-operative; Education with weekly reminders at QI meetings of the low risk for transfusions of these children, workplace reminders, discussion of routine bloodwork at handoff	Pre-intervention	More than 50% decrease in CBCs; no Hb values below 8g-dL or surgery-related blood transfusions within 7 days of surgery. Estimated hospital charges related to routine postoperative CBCs decreased by 87%
Feldman⁶, 2013	Prospective pre-post interventional cohort study	2008-2010	Medical care providers	Fees displayed on diagnostic laboratory tests at order time	Pre-intervention	Rates of test ordering were reduced from 3.72 tests per patient-day to 3.4 tests per patient-day (8.59% decrease; 95%CI -8,99 to 8,19)

Iams⁷, 2016	Prospective interventional study	2013-2015	General medicine and surgical inpatient adult services	Didactic session followed by regular data feedback with goal rates and peer comparison	Other Internal medicine and surgery wards	Reduction in BMP by 0.15 to 0.23 per patient per day. No adverse changes.
Jensen⁸, 2016	Prospective pre-post interventional cohort study	2014	Cardiac ICU	1mL syringe for blood gas analysis (vs 3 mL)	Pre-intervention	60% reduction blood volume drawn
Kotecha⁹, 2017	Prospective pre-post interventional cohort study	2014	Medical ICU	Education and removing routine testing from admission labs	Pre-intervention	22% reduction in number of tests
Le¹⁰, 2019	Prospective pre-post interventional cohort study	2015-2016	NICU	Clinical guideline for evaluation for Early onset neonatal sepsis secondary to maternal chorioamnionitis: first CBC to be collected at 12 h after birth only, discouraged obtaining sequential CBCs if no concerning initial values (n=178)	Pre-intervention (n=132)	Mean number of cbc per patient significantly decreased (2.31±0.62 versus. 1.52±0.65) without increasing trends for patients with culture negative sepsis, length of stay or re-admission.
Martinez-Balzano¹¹, 2017	Prospective pre-post interventional cohort study	2014-2015	7 Adult ICUs	ABG guidelines with frequent feedback to team to follow algorithm. (Algorithm included removal of routine ABG, and clinical indication-based algorithm to decide on the necessity of doing ABG)	Pre-intervention	43,1 % reduction in ABGs. 49L of saved blood, Cost reduction of \$39432, 1643 staff work hours freed. Appropriately indicated tests increased to 83.4% from 67,5%. < 5% inappropriately indicated ABG changed patient management. No adverse events
Melendez-Rosado¹², 2016	Prospective pre-post interventional cohort study	2014-2015	Internal medicine ward	Education session (presentation of current literature, waste produced by excessive laboratory ordering), visual costs reminders laminated cards with the considerations and costs of the selected 3 laboratory tests (n=629)	Pre-intervention (n=567)	Significant increase in CBCs ordered post-intervention (mean number per hospitalization changed from 1.7 to 2.3 (p<0,001)). A decrease in CBCs with differential (mean number changed from 1.7 to 1.2 (p<0,001). No adverse events but significant decrease in readmission rate (p=0,008)
Merkeley¹³, 2016	Prospective pre-post interventional cohort study	2011-2013	15 bed ICU	Education on routine blood tests; checklist to question indications for routine blood tests; Rubber stamp (routine bloodwork not indicated) used in chart; prompt in electronic ordering system to allow only accepted indications	Pre-intervention	0.14 fewer priority CBCs and 0.13 fewer routine-priority electrolyte/renal panels done per patient-day. Nonroutine CBCs and nonroutine electrolytes/renal panels increased by 0.03 and 0.02 tests per patient-day, respectively. Overall reduction in tests equates to an adjusted savings of \$11200.24 over 1 year in the ICU.
Merlani¹⁴, 2001	Prospective pre-post	1997-1999	Surgical ICU	Multifaceted intervention combining a new guideline, educational sessions,	Pre-intervention	Decrease in the number of tests per patient day (8.2 to 4.8; p<0.0001)

	interventional cohort study			monthly feedback about adherence to the guideline and use of blood gas analysis.		Increased adherence to the guideline (53% to 80%, $p<0.0001$).
Neilson¹⁵, 2004	Interrupted time-series study	1999-2001	Inpatients adults	Daily prompt in computer that asks to discontinue test scheduled beyond 72 hrs; unbundling serum metabolic panel into single components; reducing ease of repeating targeted tests	Pre- intervention	Reduction in tests > 72h, decreased orders for BMP. Decrease Incidence of patients with abnormal BMPs decreased post- intervention. No adverse events.
Newman¹⁶, 2015	Prospective pre-post interventional cohort study	2012	Internal medicine wards	Education on laboratory costs and resource utilization and clinical indications for of ionized calcium vs total calcium measurements (n=100)	Pre- intervention (n=100)	66% reduction in iCa measurements
Phillips¹⁷, 2015	Prospective observational cohort study	2013	PICU	Use of Masimo Pronto SpHb monitor (non-invasive and continuous Hb monitoring) (n=50)	Laboratory Hb monitoring (n=50 → same patients as for intervention)	Comparison in same patients: 83/118 attempts to measure SpHb successful (70.3%) Mean difference of 0.07±2.59g/dL (Bland-Altman), Pearson correlation 0.55 (95% CI 0.38-0.68)
Prat¹⁸, 2009	Retrospective pre-post interventional cohort study	2005-2006	Medical ICU	bundle: daily routine prescription help-guide, educational sessions for nursing and medical staff, feedback (n=634)	Lab prescription at discretion and according to habits of the physician (n=541)	Relative reduction in number of routine laboratory tests per patient-ICU-day, ranging from 38-71.5%, depending on type of test (all $p<0.001$) Reduction in total number of tests from 16,215 to 7,834 ($p=?$) Reduction in costs from 110,816€ to 55,078€ ($p=?$)
Raad¹⁹, 2017	Prospective observational cohort study	2013-2014	Medical ICU	bundle: physician education and electronic medical record changes: no daily lab test option, 24h time-limit on scheduled labs, routine labs all at same time, POCT for blood gas, daily rounding checklist for lab orders, education about lab costs (emails, flyers) (n=?)	Pre-intervention (n=?)	Significant reduction in mean total number of lab tests per patient-day from 39.34 to 26.74 ($p<0.001$). Significant reduction in STAT lab tests per patient-day from 7.37 to 1.16 ($p<0.001$) Significant reduction in percentage of patients who have daily lab test orders: 100% to 11.94% ($p<0.001$)
Rickard²⁰, 2003	Prospective controlled cross-over trial	2000-2001	ICU	Experimental values of arterial line (20Ga) discard volumes: 1, 1.5, 2, 2.3 and 3.6 times the dead space (n=84)	arterial line discard volume of 5.5 times the dead space (standard of care) (n=84)	The smallest discard volumes that provided measurements that were statistically equal to control were 2x dead-space (PaO ₂ difference, $p=0.563$; SaO ₂ difference, $p=0.371$) and 3.6 x dead-space (pH, $p=0.107$; PaCO ₂ , $p=0.519$; HCO ₃ , $p=0.1$). <i>No data of actual blood volumes sampled in the patients.</i>

Roberts²¹, 1993	Prospective interventional cohort study	7-month pre-intervention: 1988-1989 1-year intervention 2-year follow-up period	Surgical + medical ICU	Changing routine lab test ordering (such as, blood gases, osmolality, electrolytes, WBC count) with use of an algorithm (n= 1236 + 2349)	Pre-intervention (n=647)	Reduction of 25% in lab test frequency for all 123 monitored tests. Reduction from 19 to 46% in the 9 targeted tests (p<0.001), only 13 of the 114 untargeted tests showed a significant reduction. <i>Reduction in costs.</i>
Sadowski²², 2017	Prospective cohort study with retrospective control	Pre-intervention: 2014 1 st intervention: 2015 2 nd intervention: 2016	General ward	1 st intervention: eliminating routine admission lab order sets (n=?) 2 nd intervention: displaying costs of tests (n=?)	Pre-intervention (n=?)	Intervention 1: Significant reduction in total number of lab tests per day (from 4.99 to 4.02), corrected for inpatient days. Incidence rate ratio (IRR) of 0.81 (95% CI 0.79-0.83, p<0.001) Intervention 1+2: Reduction in total number of lab tests per day from 4.99 to 4.22, corrected for inpatient days. IRR of 0.85 (95% CI 0.83-0.87, p<0.001). <i>Reduction in costs.</i>
Salem²³, 1991	Prospective bicenter random-sample comparative study	<i>unspecified</i>	ICU + general ward	POCT (n=850)	Standard blood sampling (n=850)	The multichannel microchemistry instrument provided accurate analyte determinations when compared with accepted clinical laboratory instruments The cumulative blood savings would have been 189.2mL for pH and blood gases, 156.5mL for selected electrolyte and other analyte determinations, and 86.8mL for hematocrit determinations at hospital 1; and 204.8mL for pH and blood gas levels, 591.2mL for selected electrolyte and glucose determinations, and 385.8mL for hematocrit determinations at hospital 2.
Silver²⁴, 1993	Prospective cohort study	<i>unspecified</i>	CICU	Blood sampling from SafeDraw blood-conserving arterial line system (n=20)	Standard blood sampling (n=20, same patients)	Test results are comparable for aPTT (95% CI 3.32; -5.11) and hematocrit (95% CI 1.97; -1.85).
Thakkar²⁵, 2015	Prospective observational cohort study	2-months pre-intervention: 2011 2-months intervention: 2012	General medical ward	Education of medical staff (flyers, emails): only order daily blood tests if results would change patient care (n=988)	Pre-intervention (n=982)	Mean orders of CBC decreased from 1.46 to 1.37 tests per patient per day (p<0.05) with the intervention. Basic metabolic panel orders were reduced from 0.91 to 0.83 tests per patients per day (p<0.05). <i>Reduction in costs.</i>

		2 months post-intervention: 2012				
Vidyarthi²⁶, 2016	Prospective observational cohort study	Intervention 2009 Intervention during 3-years	General ward	Influencing resident ordering behavior: eliminating standing daily labs orders, teaching sessions (on test overutilization, pretest probability, relevant considerations prior to test ordering), social marketing, detailing by emails, in person or scorecards, laboratory reduction goal as an incentive, audit and feedback provided (n=1288 residents)	Pre-intervention	Laboratory ordering was reduced by 8% cumulatively over 3 years, saving \$2 019 000.
Villalta-Garcia²⁷, 2017	Prospective cohort study	2011-2013	ICU	Blood sampling with a 2 mL discard volume from the proximal lumen of a central venous catheter (n = 54)	Conventional blood sampling by direct venous puncture (n = 54, <i>same patients</i>)	Inter-method reliability for the variables examined was excellent: >0.75 (0.86-0.99). Mean differences between the two sampled types were small.
Wang²⁸, 2002	Prospective cohort study with retrospective control	1998-1999	CICU	Practice guideline for routine lab and chest radiographic testing (n=225)	Pre-intervention (n=246)	During the intervention period, there were significant reductions in utilization of all chemistry tests (7-40%). Reductions in ordering of complete blood counts and arterial blood gas tests were not statistically significant. After controlling for trends in the control intensive care unit, the reductions in arterial blood gas tests became significant (p=0.04).
Weibley²⁹, 1989	Prospective cohort study	<i>unspecified</i>	PICU	“three-drop” technique: 3 drops for disposal before sampling from T-connector on peripheral artery catheter (n=35)	Conventional blood sampling (n=35, <i>same patients</i>)	Statistical and clinical correlations for PaO ₂ (r=0.97, p<0.0001), PaCO ₂ (r=0.97, p<0.0001) and pH (r=0.98, p<0.0001).
Weiss³⁰, 2001	Prospective cohort study	<i>unspecified</i>	NICU + PICU	Backflow technique (flushing back the withdrawal volume to the patient) with different backflow distances of 10,20 and 30cm (0.6mL, 0.8mL and 1.0mL) (n=120)	Conventional blood sampling with discard volume of 0.6mL ((n=120, <i>same patients</i>)	No appreciable difference was found for blood gases, hemoglobin, potassium and calcium between the backflow technique and conventional sampling.
Widness³¹, 2000	Prospective cohort study	<i>unspecified</i>	NICU	In-line monitor for blood gas and chemistry (n=16)	Standard blood sampling (n=16, <i>same patients</i>)	<i>The in-line monitor provides reliable results.</i> Mean blood loss per sample with the in-line monitor was approximately one-tenth that of the reference method: 24±7microL vs 250microL.
Wisser³², 2003	Prospective cohort study	<i>unspecified</i>	General ward + ICU	Reporting of blood loss volumes to physicians and educational information (Total n=2654)	Pre-intervention (Total n=2654)	<i>Estimated and no measured blood loss</i>

						Mean number of tests was 44 per inpatient before cumulative blood loss was being reported and 46 when it was being reported.
Woodhill³³, 2016	Retrospective cohort study	2013-2015	PICU	New guideline on blood culture practice: fever/sepsis checklist + blood culture decision algorithm (n=2356)	Pre-intervention (n=2204)	Reduction of 46.0% in blood culture collection rate after the intervention. Immediate 25.0% reduction in the rate of cultures per 100 patient-days (95% CI, 4.2%-39.7%, p=0.02) and a sustained 6.6% (95% CI, 4.7%-8.4%; p<0.001) monthly decrease in the rate of cultures per 100 patient-days. Significantly fewer cultures collected from central venous catheters post-intervention vs pre-intervention (389=39.5% vs 1321=73.1%, p<0.001)

Abbreviations used: BCD = blood conservation device; BMP = basic metabolic panel; CBC = complete blood count; COBS = conventional open blood sampling; CICU = cardiac intensive care unit; Hb = hemoglobin (in g/L); iCa = ionized calcium; ICU = intensive care unit; LV-BCT = large volume blood collection tubes; MICU = medical intensive care unit; n = number of patients; NICU = neonatal intensive care unit; QI = Quality Improvement; PICU = pediatric intensive care unit; POCT = point of care testing; RBC = red blood cell; RCT = randomized controlled trial; ref = reference; SICU = surgical intensive care unit; SV-BCT = small volume blood collection tubes

Reference list

1. Adam EH, Zacharowski K, Hintereder G, et al. Validation of a New Small-Volume Sodium Citrate Collection Tube for Coagulation Testing in Critically Ill Patients with Coagulopathy. *Clin Lab*. 2018;64(6):1083-9.
2. Amin RM, Loeb AE, Hasenboehler EA, et al. Reducing routine laboratory tests in patients with isolated extremity fractures: A prospective safety and feasibility study in 246 patients. *Patient Safety in Surgery*. 2019;13(1).
3. Bodily SA, Delgado-Corcoran C, Wolpert K, et al. Reducing Blood Testing in Pediatric Patients after Heart Surgery: Proving Sustainability. *Pediatr Qual Saf*. 2017;2(6):e047.
4. Calderon-Margalit R, Mor-Yosef S, Mayer M, Adler B, Shapira SC. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory tests within a university hospital. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(3):243-8.
5. Dewan M, Galvez J, Polsky T, et al. Reducing Unnecessary Postoperative Complete Blood Count Testing in the Pediatric Intensive Care Unit. *Perm J*. 2017;21:16-051.
6. Feldman LS, Shihab HM, Thiemann D, et al. Impact of providing fee data on laboratory test ordering: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):903-8.
7. Iams W, Heck J, Kapp M, et al. A Multidisciplinary Housestaff-Led Initiative to Safely Reduce Daily Laboratory Testing. *Acad Med*. 2016;91(6):813-20.
8. Jensen PR, Markewitz BA. Safe Reduction of Blood Volume in the Blood Gas Laboratory. *Lab Med*. 2016;47(4):326-9.
9. Kotecha N, Cardasis J, Narayanswami G, Shapiro J. Reducing unnecessary lab tests in the MICU by incorporating a guideline in daily ICU team rounds. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS*. 2015;191(MeetingAbstracts).
10. Le CN, Sauer CW, Law C, Proudfoot JA, Song RS. Implementation of a clinical guideline to decrease laboratory tests in newborns evaluated for early onset sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019.
11. Martinez-Balzano CD, Oliveira P, O'Rourke M, Hills L, Sosa AF. An Educational Intervention Optimizes the Use of Arterial Blood Gas Determinations Across ICUs From Different Specialties: A Quality-Improvement Study. *Chest*. 2017;151(3):579-85.
12. Melendez-Rosado J, Thompson KM, Cowdell JC, et al. Reducing unnecessary testing: an intervention to improve resident ordering practices. *Postgrad Med J*. 2017;93(1102):476-9.
13. Merkeley HL, Hemmett J, Cessford TA, et al. Multipronged strategy to reduce routine-priority blood testing in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2016;31(1):212-6.

14. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferring M, Ricou B. Quality improvement report: Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: blood gas analysis in intensive care. *BMJ*. 2001;323(7313):620-4.
15. Neilson EG, Johnson KB, Rosenbloom ST, et al. The impact of peer management on test-ordering behavior. *Ann Intern Med*. 2004;141(3):196-204.
16. Newman DB, Siontis KC, Chandrasekaran K, Jaffe AS, Kashiwagi DT. Intervention to reduce inappropriate ionized calcium ordering practices: a quality-improvement project. *Perm J*. 2015;19(1):49-51.
17. Phillips MR, Khoury AL, Bortsov AV, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *J Surg Res*. 2015;195(1):257-62.
18. Prat G, Lefevre M, Nowak E, et al. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1047-53.
19. Raad S, Elliott R, Dickerson E, Khan B, Diab K. Reduction of Laboratory Utilization in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2017;32(8):500-7.
20. Rickard CM, Couchman BA, Schmidt SJ, Dank A, Purdie DM. A discard volume of twice the deadspace ensures clinically accurate arterial blood gases and electrolytes and prevents unnecessary blood loss. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1654-8.
21. Roberts DE, Bell DD, Ostryzniuk T, et al. Eliminating needless testing in intensive care--an information-based team management approach. *Crit Care Med*. 1993;21(10):1452-8.
22. Sadowski BW, Lane AB, Wood SM, Robinson SL, Kim CH. High-Value, Cost-Conscious Care: Iterative Systems-Based Interventions to Reduce Unnecessary Laboratory Testing. *Am J Med*. 2017;130(9):1112 e1- e7.
23. Salem M, Chernow B, Burke R, et al. Bedside diagnostic blood testing. Its accuracy, rapidity, and utility in blood conservation. *JAMA*. 1991;266(3):382-9.
24. Silver MJ, Jubran H, Stein S, McSweeney T, Jubran F. Evaluation of a new blood-conserving arterial line system for patients in intensive care units. *Crit Care Med*. 1993;21(4):507-11.
25. Thakkar RN, Kim D, Knight AM, et al. Impact of an educational intervention on the frequency of daily blood test orders for hospitalized patients. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(3):393-7.
26. Vidyarthi AR, Hamill T, Green AL, Rosenbluth G, Baron RB. Changing resident test ordering behavior: a multilevel intervention to decrease laboratory utilization at an academic medical center. *Am J Med Qual*. 2015;30(1):81-7.
27. Villalta-Garcia P, Lopez-Herranz M, Mazo-Pascual S, et al. Reliability of blood test results in samples obtained using a 2-mL discard volume from the proximal lumen of a triple-lumen central venous catheter in the critically ill patient. *Nurs Crit Care*. 2017;22(5):298-304.
28. Wang TJ, Mort EA, Nordberg P, et al. A utilization management intervention to reduce unnecessary testing in the coronary care unit. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1885-90.
29. Weibley RE, Riggs CD. Evaluation of an improved sampling method for blood gas analysis from indwelling arterial catheters. *Crit Care Med*. 1989;17(8):803-5.
30. Weiss M, Fischer J, Boeckmann M, Rohrer B, Baenziger O. Evaluation of a simple method for minimizing iatrogenic blood loss from discard volumes in critically ill newborns and children. *Intensive Care Med*. 2001;27(6):1064-72.
31. Widness JA, Kulhavy JC, Johnson KJ, et al. Clinical performance of an in-line point-of-care monitor in neonates. *Pediatrics*. 2000;106(3):497-504.
32. Wisser D, van Ackern K, Knoll E, Wisser H, Bertsch T. Blood loss from laboratory tests. *Clin Chem*. 2003;49(10):1651-5.
33. Woods-Hill CZ, Fackler J, Nelson McMillan K, et al. Association of a Clinical Practice Guideline With Blood Culture Use in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(2):157-64.

Supplemental Table 4. – Risk of bias assessment of the included randomized controlled trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Complete outcome data	Blinding of outcome assessment	Other bias	
Ballin 2009	?	?	-	+	-	+	?
Barreda Garcia 2020	+	+	-	+	-	+	?
Gleason 1992	?	?	-	?	-	?	?
Harber 2006	?	?	-	?	-	?	?
Karanjkar 2019	+	?	-	+	-	+	?
MacIsaac 2003	+	-	-	-	-	?	?
Mahdy 2009	?	?	-	?	-	?	?
Peruzzi 1993	+	+	-	?	?	?	?
Rezende 2010	?	?	?	+	?	+	?
Silver 1993	?	?	-	+	?	+	?
Thorpe 2000	?	-	-	+	-	+	?
Weber 2012	+	+	-	+	-	+	?
Widness 2005	+	+	-	+	-	+	-

Key
 + low risk of bias
 ? uncertain risk of bias
 - high risk of bias

Supplemental Table 5. – Risk of bias assessment of the included observational studies

NOS*	Selection[†]			Comparability[†]		Outcome[†]			Total score^{††}
Author, year	1	2	3	4	5	6	7	8	
Case-control									
Ballin, 2009	*	*	-	*	**	*	*	*	8
Cohort									
Corson, 2015	*	*	*	*	**	*	*	-	8
Delgado-Corcoran, 2014	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Delgado-Corcoran, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Dolman, 2015	*	*	*	*	-	-	*	-	5
Faisal, 2018	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Foulke, 1989	*	*	*	*	-	*	*	-	6
Hassan, 2010	-	*	*	-	-	*	*	-	4
Henry, 1986	*	*	*	*	-	*	-	-	5
Kumwilaisak, 2008	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Kurniali, 2014	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Low, 1995	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Madan, 2005	*	*	*	*	-	-	*	*	6
Mahieu, 2012	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Meybohm, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Michel, 2020	*	*	*	*	-	-	*	*	6
Moya, 2001	*	*	-	*	-	-	*	-	4
Mukhopadhyay, 2011	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Mukhopadhyay, 2010	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Myles, 2018	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Riessen, 2015	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Sanchez-Giron, 2008	*	*	-	*	-	-	*	-	4
Saxena, 2003	*	*	-	*	-	-	*	-	4
Smoller, 1989	*	*	*	*	-	-	*	*	6
Spethmann, 2018	-	*	-	*	-	-	*	-	3
Steffen, 2017	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Vannekirk, 1998	*	*	*	*	-	*	*	*	7

*Newcastle Ottawa Scale (NOS): 8 items within 3 domains, with a total maximum score of 9.

† Possible responses: * (acceptable), - (non-acceptable)

†† Possible responses: High Quality (7-9), Moderate Quality (4-6; moderate to high risk of bias), Low Quality (0-3; Very high risk of bias)

Supplemental Table 6. – Overview of Included Studies and The Effect on Blood Sampling Volume and Frequency, Hemoglobin Levels, Anemia incidence, and Transfusion in Hospitalized Patients

Studies (1 st author, year)	Setting	Study design	Number of patients	Outcome measures					
				Blood sample volume	Lab test number	Anemia	Hemoglobin decline	Absolute Hb values	Transfusion
Small volume collection tubes									
Barreda Garcia, 2020	Medical ICU	RCT	200	NA	NA	↓	NA	NA	↓
Dolman, 2015	Surgical ICU	Retrospective cohort	248	↓	=	↓	NA	NA	↓
Kurniali, 2014	General medicine	Retrospective cohort	479	NA	NA	NA	=	NA	NA
Myles, 2018	Hematology	Prospective cohort	170	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Sanchez-Giron, 2008	ICU + general	Prospective cohort	523	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Smoller, 1989	Surgical ICU	Prospective cohort	57	↓	↓	NA	NA	NA	NA
Spethmann, 2018	ICU + geriatric	Prospective cohort	170	↓	=	NA	NA	NA	↓↑
Blood conservation device / Closed blood sampling									
Ballin, 2009	NICU	Case-control study	20	=	NA	NA	NA	NA	↓
Gleason, 1992	Surgical ICU	RCT	68	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Maclsaac, 2003	Medical + Surgical	RCT	160	=	NA	NA	=	NA	↓
Mukhopadhyay, 2010	Medical ICU	Prospective cohort	250	NA	NA	NA	↓	NA	↓
Mukhopadhyay, 2011	Medical ICU	Prospective cohort	128	NA	NA	NA	=	NA	NA
Peruzzi, 1993	Medical ICU	RCT	100	↓	NA	NA	=	NA	=
Rezende, 2010	Medical ICU	RCT	112	NA	NA	NA	↓	NA	=
Silver, 1993	Medical ICU	Randomized Crossover	31	↓	=	NA	NA	NA	NA
Thorpe, 2000	ICU	RCT	100	NA	NA	NA	=	NA	=
Point-of-care testing									
Madan, 2005	NICU	Retrospective cohort	80	NA	=	NA	NA	NA	↓
Mahieu, 2011	NICU	Retrospective cohort	1,397	↓	↑	NA	NA	NA	↓
Moya, 2001	NICU	Prospective cohort	44	↓	NA	NA	NA	NA	=
VanNewkirk, 1998	NICU	Retrospective cohort	50	↓	=	NA	NA	NA	=
Weber, 2012	Cardiac ICU	RCT	100	NA	NA	NA	↓	NA	↓
Widness, 2005	NICU	RCT	92	↓	NA	NA	NA	NA	=↓

Bundle (including education, sensibilization, protocols or decision-algorithms)									
Corson, 2015	General medicine	Prospective cohort	13,591	NA	↓	NA	NA	NA	=↓
Delgado-Corcoran,	Pediatric Cardiac ICU	Prospective cohort	665	NA	↓	NA	NA	NA	↓
Delgado-Corcoran,	Pediatric Cardiac ICU	Retrospective cohort	246	NA	↓	NA	NA	NA	↓↑
Faisal, 2019	General medicine	Prospective cohort	712	NA	↓	NA	NA	NA	↓
Foulke, 1989	Medical ICU	Prospective cohort	151	↓	NA	NA	NA	NA	↓
Hassan, 2010	Pediatric inpatients	Retrospective cohort	81	↓	↓	NA	NA	NA	↓
Henry, 1986	Surgical + Cardiac ICU	Prospective cohort	40	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Karanjkar, 2019	Pediatric Cardiac ICU	RCT	170	NA	NA	NA	NA	NA	↓
Kumwilaisak, 2008	Surgical ICU	Prospective cohort	1,117	NA	↓	NA	NA	NA	=
Meybohm, 2016	Surgical Inpatients	Prospective cohort	129,719	NA	NA	NA	NA	↓	↓
Michel, 2020	Pediatric Cardiac ICU	Prospective cohort	78	↓	=	NA	NA	NA	=
Saxena, 2003	Surgical ICU	Prospective cohort	?	↓	NA	NA	NA	NA	NA
Steffen, 2017	Pediatric ICU	Prospective cohort	123	↓	NA	NA	NA	NA	↓
Bundle (without education, sensibilization, protocols, decision-algorithms)									
Harber, 2006	ICU	RCT	49	↓	=	NA	↓	NA	=
Mahdy, 2009	ICU	RCT	39	↓	NA	NA	=	NA	NA
Riessen, 2015	Medical ICU	Prospective cohort	91	↓	NA	NA	↓	NA	↓
Other									
Low, 1995	Medical + Surgical	Prospective cohort	50	↓	↓	NA	NA	NA	NA

Abbreviations used: Hb = Hemoglobin; ICU = intensive care unit; NA = Not Analyzed; NICU = neonatal intensive care unit; RCT = Randomized Controlled Trial

Supplemental Table 7. – Overview of References Retained on Interventions to Lower Blood Sample Volume or Frequency, Incidence of Anemia and Transfusions in Hospitalized Patients

1 st author ^{ref} , year	Study design	Study period	Population	Intervention	Comparator/ Control	Outcomes	Conclusion
Small volume blood collection tubes (SV-BCT)							
Barreda Garcia et al ²² , 2020	RCT	Nov 2017 – Sept 2018	MICU	SV-BCT (n = 100)	LV-BCT (n = 100)	Fewer patients received an RBC transfusion or reached Hb <7 g/dL in the intervention group (6 vs 11%; HR 0.69 [95% CI 0.25 to 1.9]).	Anemia ↓ Transfusion ↓
Dolman et al ¹⁷ , 2015	Retrospective pre-post intervention cohort	Pre: Jan to May 2011 Post: June – Oct 2012	SICU	SV-BCT (n = 116)	LV-BCT (n = 132)	Significantly less volume of blood removed in total (174±182 ml vs 299±344 ml, p=0.001) and less overall daily blood removal (22.5±17.3 vs 31.7±15.5 ml, p= 0.001) in the intervention group. No difference in number of blood samples per day (5.5±2.8 vs 5.6±2.4), and no significant difference in transfusion number (4.4±3.6 vs 6.0±8.2 units, p=0.16). At least 1 episode of severe anemia was seen less frequently in the intervention group (12/116 (10%) vs 29/132 (22%), p=0.01)	Blood loss ↓ Lab test number = Anemia ↓ Transfusion ↓
Kurniali et al ²³ , 2014	Retrospective pre-post intervention cohort	Pre: Jan - May 2011 Post: May - Oct 2011	General medicine	SV-BCT (n = 203)	LV-BCT (n = 276)	No significant difference in Hb change between admission and discharge, comparing intervention and historical controls (1.29±0.92 vs 1.44±1.09 g/dL, p=0.214).	Hb decline =
Myles et al ¹⁸ , 2018	Prospective cohort	Pre: July 2009 – June 2010 Post: July 2012 – June 2013	Hematology inpatients	SV-BCT (n = 102)	LV-BCT (n = 68)	Significant reduction (42%) of blood volume loss in the intervention group (p<0.001).	Blood loss ↓
Sanchez-Giron et al ²¹ , 2008	Prospective historical-control cohort	2 weeks observation + 2 weeks intervention	ICU + General medicine	SV-BCT (n = 246)	LV-BCT (n = 277)	Significant reduction (74% in ICU patients and 73% in general ward patients) in median blood loss per patient (ICU 5.1 vs 19.9 ml, p<0.001; general medicine 3.7 vs 13.5 ml, p<0.001) with the intervention. No significant difference in total blood used for testing with the intervention (447.8 vs 450.8 mL, p=0.05), but a significant difference in the total blood collected (1715.2 vs 5062.4 mL, p<0.001).	Blood loss ↓
Smoller et al ¹⁹ , 1989	Prospective historical-control cohort	<i>Not reported</i>	SICU	SV-BCT (n = 41)	LV-BCT (n = 16)	Reduction (46.8%) in total volume of blood drawn (120.2 vs 226.1 ml/patient, 32.2 vs 55.6 ml/patient/day) with the intervention. No difference in number of blood samples per patient / day.	Blood loss ↓ Lab test number =
Spethmann et al ²⁰ , 2018	Prospective pre-post intervention cohort	Intervention: 1 month Post: 1 month	ICU + geriatric inpatients	SV-BCT (n = 84 - 33 in ICU)	LV-BCT (n = 86 - 32 in ICU)	Reduction (27.2% in ICU patients and 40.4% in geriatric inpatients) in mean volume of blood drawn (ICU 79.70 vs 109.52 ml/patient/week; geriatric 2.35 vs 3.95 ml/patient/day, 16.45 vs 27.65 ml/patient/week) with the intervention. Reduction (0.5% in ICU patients, 4.7% in geriatric inpatients) in the number of tubes used per patient/day.	Blood loss ↓ Lab test number = Transfusion ↓↑

						Reduction in transfusion (7.5%) with the intervention in ICU patients (total transfusions 75 vs 81), but a slight increase in transfusion (total 3 vs 0) in the geriatric inpatients after intervention.	
Closed blood sampling system or blood conservation device (BCD)							
Ballin et al ³¹ , 2009	Bicentric case-control	May 2005 - Sept 2005	NICU	BCD (Erythro-Save®) (n = 10)	COBS (n = 10)	No significant difference in blood volume removed with the intervention (27±13.07 vs 24.32±4.69 mL, p=NS). Significant reduction in mean volume of transfused RBC (6.4 vs 21.3 mL, p=0.008); volume of re-transfused blood (by using the new device) was 13.52±7.58 mL in the intervention group.	Blood loss = Transfusion ↓
Gleason et al ²⁷ , 1992	RCT	<i>Not reported</i>	SICU	BCD (VAMP Plus®) (n = 31)	COBS (n = 37)	Significant reduction in mean blood loss per sample of blood drawn in the intervention group (35 vs 69 ml/day, p<0.01).	Blood loss ↓
MacIsaac et al ²⁸ , 2003	RCT	4 months (until August 2000)	MICU + SICU	BCD (VAMP®) (n = 80)	COBS (n = 80)	Significantly lower volume of blood discarded in the intervention group (1 vs 62 ml, p<0.001). No significant difference in Hb change between both groups, unadjusted for transfusion (-7 [-84 to +21] g/L vs -4 [-67 to +40] g/L, p=0.33). Fewer patients transfused with the intervention (17 vs 30, p=0.04), no transfusion protocol.	Blood loss = Hb decline = Transfusion ↓
Mukhopadhyay et al ²⁴ , 2010	Prospective pre-post intervention cohort	Pre: Jan - June 2008 Post: July 2008 - March 2009	MICU	BCD (VAMP®) (n = 170)	COBS (n = 80)	Significant reduction in RBC transfusion with the intervention (0.068 vs 0.131 units/patient/day, p=0.02). Significant difference in Hb change between both groups (VAMP® -14.4 ± 20.8 g/L vs controls -21.3 ± 23.2 g/L, p=0.02).	Hb decline ↓ Transfusion ↓
Mukhopadhyay et al ²⁵ , 2011	Prospective pre-post intervention cohort	Pre: Jan - June 2008 Post: July 2008 - March 2009	MICU	BCD (VAMP®) (n = 78)	COBS (n = 50)	<i>Subgroup analysis of patients with admission Hb>115 g/L and no transfusion in ICU:</i> No significant difference in Hb change between both groups (VAMP® - 4.58 [95% CI -5.38 to -3.77] g/l/day vs controls -4.86 [95% CI -5.91 to -3.8] g/l/day, p>0.05).	Hb decline =
Peruzzi et al ²⁹ , 1993	RCT	<i>Not reported</i>	MICU	BCD (VAMP®) (n = 50)	COBS (n = 50)	Significantly less blood discarded in the intervention group (19.4 vs 103.5 ml, p<0.001). Significant difference in Hb change at 228 hours of study time, with a significant association with the volume of discarded blood (p<0.001) and total volume of blood sampled (p<0.001). Mean Hb change not significantly different (VAMP® -10±23 g/L vs controls -14±22 g/L, p>0.05). No difference in transfusions per patient in both groups (0.7±1.3 vs 0.6±1.1, p>0.05) or in proportion of patients transfused (32 vs 26%, p>0.05).	Blood loss ↓ Hb decline = Transfusion =
Rezende et al ¹⁶ , 2010	RCT	6 months	MICU	BCD (VAMP®) (n = 62)	COBS (n = 50)	Both groups had statistically significant Hb drops during their ICU stay, but there was a significant difference in final Hb between both groups (VAMP® 104±23.7 to 97±13 g/L vs controls 105±22.4 to 91±18.0 g/L, p=0.006). No statistical difference in transfusion between both groups.	Hb decline ↓ Transfusion =
Silver et al ²⁶ , 1993	Prospective randomized crossover	Observation for 7 days, cross-over after 2 days	MICU (Total n=31)	BCD (SafeDraw®)	COBS	Significant difference in blood discarded per day in both groups (difference of 22.4 ml [95% CI 19.8-24.9], p<0.001). No significant difference in number of blood draws (p=0.50).	Blood loss ↓ Lab test number =

Thorpe et al ³⁰ , 2000	RCT	Feb 1996 – March 1997	ICU	BCD (VAMP®) (n = 48)	COBS (n = 52)	No significant difference in Hb concentration and transfusion between both groups.	Hb decline = Transfusion =
Point of Care Testing (POCT)							
Madan et al ³² , 2005	Retrospective pre-post intervention cohort	Pre: 1998 – Post: 2002	NICU	POCT (n = 34)	Conventional lab testing (n = 46)	No difference in the total number of laboratory blood tests done. Significant reduction (46%) in RBC transfusion number and volume with the intervention in the first 2 weeks after birth (5.7±3.74 to 3.1±2.07, p<0.001; and 78.4±51.6 to 44.4±32.9 ml/kg, p<0.01).	Lab test number = Transfusion ↓
Mahieu et al ³³ , 2011	Retrospective pre-post intervention cohort	Pre: 2006-2007 Post: 2008-2009	NICU	POCT (n = 677)	Conventional lab testing (n = 720)	More electrolyte and bilirubin tests per patient with POCT (10.7 vs 10.43 and 8.66 vs 7.67). Reduction in the mean blood volume sampled for electrolytes (-23.7%) and bilirubin (-22.2%) testing with POCT. Significant reduction in number of patients transfused with POCT (38.9% vs 50%, p<0.05) and number of transfusions per patient (1.57 vs. 2.53, p<0.01) in the group of very low birth weight infants.	Blood loss ↓ Lab test number ↑ Transfusion ↓
Moya et al ³⁴ , 2001	RCT	Control: 6 months Intervention: 6 months	NICU	POCT (n = 19)	Conventional lab testing (n = 25)	Significantly lower blood used for arterial blood gas measurement with the intervention (1.2±0 vs 6.7±2.4 ml, p<0.001), and less total blood used (8.1±5 ml vs 10.5±6.3 ml, p<0.001) No significant difference between each group in volume of blood transfused.	Blood loss ↓ Transfusion =
Van-Newkirk et al ³⁵ , 1998	Retrospective pre-post intervention cohort	Pre: April - Sept 1995 Post: Dec 1995 - May 1996	NICU	POCT (n = 25)	Conventional lab testing (n = 25)	Significant reduction in total blood loss (6.7 vs 24.1 ml, p=0.002). No significant reduction in number of blood samples per admission (67 vs 80, p=0.491). No significant difference in mean number of transfusions per admission (6 vs 8, p=0.283).	Blood loss ↓ Lab test number = Transfusion =
Weber et al ³⁶ , 2012	RCT	May 2009 – Oct 2010	CICU	POCT (n = 50)	Conventional lab testing (n = 50)	Higher mean Hb concentration* 24 hours postoperatively in the intervention group (88 [IQR 81 – 96] vs 82 [IQR 77 – 91] g/L, p=0.017). *Patients in the conventional group had higher intraoperative and postoperative blood loss (by the chest tubes). Significant lower cumulative dosage of RBC transfusion* (3 [IQR 2 - 6] vs 5 [IQR 4 - 9] units, p<0.001).	Hb decline ↓ Transfusion ↓
Widness et al ³⁷ , 2005	2-center RCT	12 months (2-week study period per patient)	NICU	POCT (n = 45)	Conventional lab testing (n = 47)	Reduction (27 and 24%) in blood loss* at week 1 and 2, respectively (p=0.0004 and p=0.006). *Cumulative laboratory blood loss was ~60% more at site B, compared with site A. No significant reduction (17%) in cumulative RBC transfusion volume per infant (38±3 vs 46±4 ml/kg; p=0.46), but significant reduction (33%) in cumulative RBC transfusion volume in week 1 (22±3 vs 33±3 ml/kg; p=0.04). Association between the duration of umbilical artery catheter use with both reduced RBC transfusion volume and laboratory phlebotomy loss in both groups, after multivariate analysis.	Blood loss ↓ Transfusion = ↓
Bundle of intervention							
Corson et al ³⁹ , 2015	Prospective cohort	Pre: 10 months Intervention: August 2013	General medicine	Information, audits, and feedback by email	Pre-intervention (n = 7832)	Significant reduction in number of daily labs ordered per patient-day (RR 81.6%: 0.16±1.01 vs 0.87±2.90, p<0.01), even after adjustment for confounders (-0.22 [95% CI -0.34 to -0.11, p<0.01).	Lab test number ↓ Transfusion = ↓

		Post: 7 months		(n = 5759)		No difference in number of patients transfused in both groups (4.7 vs 5.3%, p=0.1). Significant reduction in blood volume transfused per patient (744.9±472.0 vs 836.8±621.4 mL, p=0.03); but no significant reduction in the multivariate model (-127.2 [95% CI -257.9 to -3.6] ml, p=0.06).	
Delgado-Corcoran et al ⁴⁰ , 2014	Prospective cohort (retrospective control)	Jan 2010 – Dec 2011	Pediatric CICU (RACHS 1-6)	Education and daily discussion on blood testing needs, emphasis on noninvasive monitoring, testing on clinical triggers (n = 319)	Pre-intervention (n = 346)	Significant reduction (37%) in total blood tests per patient (24 vs 38, p<0.0001). Significant reduction in median RBC transfusion volume (10 vs 26 ml/kg, p=0.01).	Lab test number ↓ Transfusion ↓
Delgado-Corcoran et al ⁴¹ , 2016	Retrospective cohort	Pre: 2010 Post: 2011-2013	Pediatric CICU (RACHS 3-6)	Education and daily discussion on blood testing needs, emphasis on noninvasive monitoring, testing on clinical triggers (n = 47)	Pre-intervention (n = 199)	Significant lower median number of lab tests/patient/day in patients with single ventricle palliation (9 vs 15, p<0.001) as well as biventricular repair (10 vs 15, p<0.001). Significant lower proportion of patients transfused on postop day 0 (53% vs 80%, p=0.038). Cyanotic population: Significant longer time to first transfusion (4 vs 1 day), even after controlling for delayed sternal closure (HR 0.25 [95% CI 0.14-0.46], p<0.001). <i>Significant lower median hematocrit level at time of first transfusion (37 vs 40%, p=0.004).</i> Biventricular population: Significant shorter time to first transfusion with the intervention bundle (4 vs 7 days, p=0.022). <i>No difference in hematocrit at time of transfusion after controlling for delayed sternal closure (HR 1.61 [95% CI 0.98-2.63], p=0.058).</i>	Lab test number ↓ Transfusion ↓↑
Faisal et al ⁴² , 2019	Prospective cohort	Pre: Aug - Oct 2016 Post: Aug - Oct 2017	General medicine	Education, reminders to reduce routine blood tests in person and through emails, posters (n = 419)	Pre-intervention (n = 293)	Significant reduction in median number of lab tests ordered (p<0.0001). Less people were transfused (2.9 vs 6.1%; p=?).	Lab test number ↓ Transfusion ↓
Foulke et al ⁴³ , 1989	Prospective cohort	2 x 10 weeks	MICU	SV-BCT, Sensibilization by displaying daily blood loss (n = 70)	Pre-intervention (n = 81)	Reduction of daily blood loss per patient (43.6±3 vs 62.6±4 ml, p=0.083), and significant reduction of total blood loss per patient (168±18 vs 316±81 ml, p<0.001). Lower proportion of patients transfused (1/70 vs 8/81, p<0.05).	Blood loss ↓ Transfusion ↓
Hassan et al ⁴⁴ , 2010	Retrospective cohort	Historical control (H): 1997-2000 Intervention (I) + Simultaneous	Pediatric Inpatients	Blood conservation guidelines: minimize draws, SV-BCT, return blood discard	No intervention (Simultaneous n = 28, historical control n = 29)	Reduction in lab frequency and significant reduction in blood loss (Intervention < Simultaneous control < Historical control, p = 0.006). Lower proportion of patients transfused (I 8.3 vs S 17.9 vs H 31, p=0.11), with a RR of transfusion of 2.14 (CI 0.46–10.06) for simultaneous controls versus the intervention group.	Blood loss ↓ Lab test number ↓ Transfusion ↓

		s control (S): 2000 - 2004		volume (n = 24)			
Harber et al ⁴⁵ , 2006	RCT	Aug – Nov 2003	ICU	SV-BCT, return blood discard volume (n = 24)	LV-BCT (n = 25)	Significant reduction in median and cumulative daily blood loss / patient (8 [IQR 7-10] vs 40 [IQR 28-43] ml, p<0.001; and 25 [IQR 14-33] vs 141 [IQR 80-202] ml, p<0.001). No reduction in number of tests per patient per day (p=0.42). Reduction in mean hemoglobin change with the intervention (-13 vs -20 g/L, p=?). No significant difference in patients transfused in both groups (2 vs 3, p=?).	Blood loss ↓ Lab test number = Hb decline ↓ Transfusion =
Henry et al ⁴⁶ , 1986	Prospective cohort	<i>Not reported</i>	CICU + SICU	SV-BCT, information about blood overdraws (n = 20)	LV-BCT (n = 20)	Reduction in mean daily blood loss in CICU patients (196 vs 377 ml, p=?) and SICU patients (150 vs 240 ml, p=?).	Blood loss ↓
Karanjkar et al ⁵³ , 2019	RCT	<i>Not reported</i>	Pediatric CICU	POCT, treatment algorithm for transfusion (n = 85)	Conventional lab testing (n = 85)	Significant reduction in RBC transfusion with the intervention (p<0.001).	Transfusion ↓
Kumwilai-sak et al ⁴⁷ , 2008	Prospective cohort (retrospective control)	Pre: Nov 2005 - April 2006 Post: May - Oct 2006	SICU	Guidelines for laboratory decision-making and limiting unnecessary lab testing (n = 559)	Pre- intervention (n = 558)	Significant reduction (37%) in overall number of lab tests performed (40,877 vs 64,305, p<0.001), but significant increase (38%) of the number of tests ordered by a physician (35,472 vs 20,472, p<0.001). No difference in the overall number of RBC transfused (p=0.98).	Lab test number ↓ Transfusion =
Mahdy et al ⁴⁸ , 2009	RCT	Jan - March 2006	ICU	SV-BCT, BCD (VAMP®) (n = 20)	LV-BCT, COBS (n = 19)	Significantly less blood discarded (0 vs 25 ml, p<0.001). No statistical difference in Hb change (-7.9±6 vs 13±11.3 g/L, p=0.09). <i>No patient transfused.</i>	Blood loss ↓ Hb decline =
Meybohm et al ⁴⁹ , 2016	Prospective, multicenter, controlled, noninferiority, cohort	July 2013 - June 2015 (<i>unsynchronized between centers</i>)	Surgical inpatients	Patient Blood Management program: preoperative screening, transfusion program, POCT, minimize blood sampling, BCD, decrease perioperative blood loss (n = 75206) (Inter-center variability)	Pre- intervention (n = 54513)	Significant reduction (17%) in number of RBC transfusions per patient (1.00±0.05 vs 1.21±0.05, p<0.001). Slightly higher prevalence of anemia before surgery and at discharge in the intervention cohort, and significant more patients with Hb < 90 g/L at discharge (p<0.001).	Transfusion ↓ Absolute Hb ↓
Michel et al ⁵⁴ , 2020	Prospective pre-post	Pre: Oct 2016 – Feb 2019	Pediatric CICU	Educational blood saving program	Pre- intervention (n = 41)	Significant reduction in blood drawn for blood gas analysis (0,38±0,12 vs 0,52±0,16 ml, p<0.001) and for complete blood sampling (2.11±0.35 vs 2.62±0.32 ml, p<0.001).	Blood loss ↓ Lab test number = Transfusion =

	intervention cohort	Post: March 2017 – Aug 2018		(n = 37)		Significant reduction (35%) in daily blood loss per patient 1.1±0.7 vs 1.7±1.0 ml/kg/d, p=0.008). No difference in the number of blood samples per patient per day (8.3±3.9 vs 9.8±3.8, p=0.08). No difference in the number of patients transfused (51.4 vs. 51.2%, p=1,0). Non-significant reduction in RBC transfusion volume during the first 5 days following cardiac surgery (2.2± 2.5 vs 3.3±5,3 ml/kg/d, p=0.28).	
Riessen et al ⁵⁰ , 2015	Prospective pre-post intervention cohort	Pre: 2008 Intervention implementation: 2009 Post: 2010	MICU	BCD (xtrans®), SV-BCT, reduced blood draws (n = 50)	Pre-intervention (n = 41)	Significant reduction in mean blood loss per ICU-day (15.0±0.7 vs 43.3±2.1ml, p<0.001). No significant difference in mean Hb concentrations in both groups. Less patients with a Hb < 90g/L in the intervention group (15.4 vs 21.2%, p=0.01). Significant reduction in RBC transfusion per 100 observation days (2.3 vs 7, p<0.001).	Blood loss ↓ Hb decline ↓ Transfusion ↓
Saxena et al ⁵¹ , 2003	Prospective intervention cohort	Pre: Feb - April 2003 Intervention: May 2003	SICU	SV-BCT, revision of lab orders (n = ?)	Pre-intervention (n = ?)	Reduction in volume of scheduled blood drawn for lab testing (33 vs 46%, p=?). Daily reduction in blood loss was at least 12.5mL / patient.	Blood loss ↓
Steffen et al ⁵² , 2017	Prospective pre-post intervention cohort	Pre: April - Aug 2011 Post: Oct 2012 - Jan 2013	PICU	Bedside reference guide for minimal blood sample volumes, BCD, SV-BCT (n = 111)	Pre-intervention (n = 112)	Significant reduction (62%) in blood discarded (2.1 [IQR 0–7.9] vs 5.5 [IQR 1-23] ml, p<0.001). Significant less patients transfused (20.7 vs 32.1%, p=0.045).	Blood loss ↓ Transfusion ↓
Other intervention							
Low et al ³⁸ , 1995	Prospective observational cohort	May 1992 - April 1993 (48h observation period)	SICU + MICU	No arterial line and no central venous access (n = 25)	Arterial line (no central venous access) (n = 25)	Significantly lower number of blood tests (-29%, 20.6±8.2 vs 29.0±14.0, p=0.013), less blood-drawing procedures (-30%, 9.2±3.4 vs 13.1±6.8, p=0.014), and lower mean volume of blood drawn (-44%, 63.6±28.4 ml vs 114.7±53.9 ml, p<0.001) in patients without arterial line compared to those with arterial line.	Blood loss ↓ Lab test number ↓

Abbreviations used: BCD = blood conservation device; COBS = conventional open blood sampling; CICU = cardiac intensive care unit; Hb = hemoglobin (in g/L); ICU = intensive care unit; LV-BCT = large volume blood collection tubes; MICU = medical intensive care unit; n = number of patients; NICU = neonatal intensive care unit; PICU = pediatric intensive care unit; POCT = point of care testing; RBC = red blood cell; RCT = randomized controlled trial; ref = reference; SICU = surgical intensive care unit; SV-BCT = small volume blood collection tubes

Chapitre 4 – Discussion générale et conclusion

Les effets possiblement délétères de l'anémie sur le développement neurocognitif, le comportement et la qualité de vie sont aussi inquiétants que la proportion d'enfants anémiques sortants des soins intensifs. Plus de la moitié des enfants survivant à une maladie critique sont anémiques à leur sortie des soins intensifs (1-4, 17). Selon la littérature adulte, on peut probablement s'attendre à plusieurs mois de récupération avant de retrouver un niveau d'hémoglobine normal (26). L'étiologie de l'anémie chez des patients critiqueusement malades est d'origine multifactorielle, mais les prélèvements sanguins en sont un contributeur certainement modifiable. Toutefois, malgré la reconnaissance du problème de l'anémie iatrogène depuis presque 30 ans (35), le problème reste d'actualité.

L'objectif principal de ce mémoire était d'investiguer l'effet des prélèvements sanguins effectués pour des raisons diagnostiques sur le développement d'anémie chez les enfants gravement malades, et d'identifier les caractéristiques des enfants les plus à risque d'être prélevés et de devenir anémiques à leur sortie des SIP (**article 1**). Deuxièmement, on voulait identifier les interventions efficaces afin de réduire ce volume de sang prélevé, l'anémie iatrogène et le nombre de transfusions (**article 2**); cette revue de la littérature était essentielle à faire avant de développer des programmes interventionnels.

Dans ce chapitre final, nous allons discuter des principaux résultats des deux articles, des méthodologies des deux études (type d'étude, taille d'échantillon, analyses multivariées), et des défis rencontrés pendant le déroulement des deux études. Nous finirons ce chapitre en discutant des possibilités de recherche future.

4.1 Contributions majeures

4.1.2 Résumé des principaux résultats

Afin de résumer les principaux résultats des deux études présentées dans ce mémoire, les hypothèses évoquées dans le Chapitre 1 ont été reformulées pour être des questions cliniques d'intérêt dans le sujet.

- *Est-ce que les volumes de sang prélevés pour des raisons diagnostiques chez les patients admis aux SIP sont associés à un risque élevé d'anémie à la sortie des SIP ?*

Notre étude de cohorte (chapitre 2) a révélé que le volume de sang prélevé par enfant aux SIP pour des raisons diagnostiques est en moyenne de 3.9 (\pm 19.0) ml/kg. Ce volume équivaut à presque 5% du volume sanguin circulant. De plus, environ 25% de ce volume de sang prélevé du patient est jeté et n'est pas envoyé au laboratoire pour analyse. Nous montrons également qu'il y a une association entre les prélèvements sanguins (en variable continue) et un risque élevé d'anémie à la sortie des SIP (OR 1.63, 95% CI 1.18-2.45, $p=0.003$).

- *Quels patients critiquement malades sont plus à risque pour les prélèvements sanguins diagnostiques plus importants ?*

Les enfants avec des cathéters veineux centraux ou artériels sont plus à risque que les patients n'ayant pas de cathéters. De plus, les patients sous ventilation assistée sont prélevés davantage comparativement à ceux qui n'ont pas de support ventilatoire. Nous avons observé que les patients admis à la suite d'une chirurgie cardiaque et les patients en choc ou sepsis sont davantage prélevés comparativement à ceux avec d'autres diagnostics.

- *Quelles sont les interventions ou stratégies possiblement efficaces pour réduire le nombre et volume des prélèvements sanguins, l'anémie iatrogène et la transfusion ?*

Notre revue de la portée (chapitre 3) nous permet de répondre à cette question. On peut réduire le volume de sang prélevé par l'utilisation des tubes de prélèvement à plus petit volume, ce qui semble évident, or les micro-tubes ne sont pas encore utilisés de façon standardisée, même en pédiatrie. En plus du matériel micro-méthode ou petit volume, on peut diminuer le volume de

sang gaspillé en utilisant des dispositifs de prélèvement en circuit clos. Troisièmement, les tests faits au chevet pour répondre à une question clinique (*point-of-care testing*) ont aussi démontré leur efficacité pour diminuer le volume de sang prélevé et le recours à la transfusion. Finalement, les programmes d'éducation ainsi que les outils d'aide à la décision peuvent guider les prescripteurs et/ou préleveurs dans la nécessité de prélèvement diagnostique et/ou la meilleure technique à prélever. Ces méthodes sont très prometteuses et ont été démontrées efficaces dans plusieurs études.

- *Est-ce que les interventions efficaces varient selon la population observée ?*

Certaines interventions, comme l'utilisation des tubes pédiatriques de petit volume, sont certainement plus faciles à implémenter avec efficacité dans la population adulte et ceci sans nuire à la fiabilité des résultats laboratoires. Les micro-tubes, bien qu'ils pourraient être intéressants à utiliser de façon quotidienne en pédiatrie, nécessitent plus de manipulations au laboratoire en raison de l'absence de système sous vide empêchant une automatisation des analyses. Pour cela, ils ne sont donc pas si faciles à implémenter, et peuvent entraîner des coûts plus élevés.

Éviter la prescription de tests diagnostiques réguliers et instaurer les *point-of-care tests*, qui se font au chevet du patient pour répondre à une question clinique précise, sont des modalités démontrées efficaces pour réduire le volume de sang prélevé ainsi que la transfusion dans la population néonatale ainsi qu'adulte. Bien que ces stratégies n'aient pas été plus étudiées en pédiatrie, on peut imaginer que les résultats seraient probablement semblables dans cette population.

Finalement, c'est assez évident que l'éducation des soignants et des prescripteurs est une mesure qui pourrait être efficace même si cela pose un défi. Le recueil d'information sur les volumes de sang prélevé ainsi que les nombres de tests prescrits, la rétroaction de cette information à l'équipe médicale, l'utilisation des protocoles et d'algorithmes d'aide à la décision, sont des interventions que l'on peut implémenter dans tout type de population. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de ces modalités et il est suggéré par l'Organisation Mondiale de la

Santé ainsi que l'organisation Canadienne Choisir avec Soins que ces interventions soient une partie intégrale de tout projet de Gestion Personnalisée du Sang (16, 74).

4.1.2 Validité interne : les difficultés rencontrées et limites des études

4.1.2.1 Critique de l'article 1: *Impact of Blood sampling on Anemia in PICU: A Prospective Cohort Study*

1. Type d'étude et choix des paramètres d'intérêt

Cette étude avait pour objectif d'observer l'effet des prélèvements sanguins faits pendant l'hospitalisation d'un enfant gravement malade sur le risque d'anémie à sa sortie des SIP, et ce sans changer la pratique de prescription des médecins et la pratique de prélèvements des infirmières, car cela faisait partie de notre variable d'intérêt. Dans ce contexte, nous avons choisi d'effectuer cet essai sous la forme d'un devis de type observationnel prospectif chez une cohorte d'enfants admis aux SIP. Il était prématuré de développer un projet avec des interventions. Il fallait d'abord démontrer une association entre les facteurs de risque (le volume de sang prélevé) et le sort délétère (l'anémie) et ainsi justifier nos projets futurs.

L'objectif primaire de notre étude était de déterminer si le volume de sang prélevé à visée diagnostique avait un effet sur l'incidence d'anémie à la sortie des SIP. On s'est basé sur les valeurs d'hémoglobine prélevées par patient les plus proches de leur sortie, en utilisant les définitions d'anémie par groupe d'âge (**tableau 1, chapitre 1**). Malheureusement, on n'avait pas des valeurs d'hémoglobine nécessaires chez tous les patients pour effectuer cette analyse de façon générale. Étant donné la nature observationnelle de notre projet, on n'a pas voulu faire plus de prélèvements afin d'avoir des valeurs d'hémoglobine chez tous les patients inclus (ce qui aurait pu par le fait même augmenter le risque d'anémie chez certains). Nous avons tout de même réussi à démontrer une association significative entre le volume de sang prélevé et l'anémie.

Cependant, puisque nous savons que l'anémie à l'admission est aussi un facteur de risque d'anémie au congé, il demeure difficile de déterminer un lien de causalité entre les prélèvements et l'incidence d'anémie au congé. Par conséquent, nous avons aussi tenté de déterminer l'impact des prélèvements sanguins sur une diminution d'hémoglobine réelle et significative pendant le

séjour aux soins intensifs indépendamment de la présence ou non d'anémie à l'admission ou au congé. De cette manière, nous pouvions exclure le facteur de confusion d'anémie à l'admission. On a observé que la diminution d'hémoglobine n'était pas associée de manière statistiquement significative au volume prélevé. En prenant en considération que la proportion des enfants qui avaient des valeurs d'hémoglobine disponibles étant de 74.7% (316/423) et que la proportion des enfants transfusés pendant leur séjour étant de 10.2% (43/423), il est possible de croire que nous avons potentiellement sous-estimé l'effet réel des prélèvements sur la diminution d'hémoglobine. De plus, on a démontré que les enfants non-transfusés avait une diminution d'hémoglobine significativement plus importante que ceux transfusés ce qui supporte notre hypothèse.

Notre étude observationnelle sur les prélèvements sanguins aux SIP est la première étude pédiatrique qui a regardé non seulement le volume de sang prélevé à visée diagnostique mais également le volume de sang gaspillé; c'est-à-dire le volume de sang prélevé au patient mais pas envoyé au laboratoire. Ce volume pourrait être jeté ou gaspillé pour plusieurs raisons. Pour tout prélèvement fait par une voie veineuse ou artérielle et non par ponction, on a besoin de rincer ou de purger la voie de prélèvement afin d'avoir des résultats laboratoires fiables et non-dilués (87, 88). Par ailleurs, il peut aussi s'agir de volume prélevé en surplus par l'infirmière ou des tests laboratoires demandés mais annulés avant que le sang soit envoyé au laboratoire et analysé. Finalement, il y a parfois une partie du sang envoyé qui n'est pas utilisé au laboratoire pour faire les tests, certains tests nécessitent plus de sang pour pouvoir effectuer l'analyse que d'autres. Nous avons voulu identifier la proportion de sang effectivement gaspillée aux SIP. Nous avons observé qu'en moyenne, peu importe le type de prélèvement, près d'un quart du volume prélevé est jeté. Si on avait évalué plus précisément uniquement la quantité de sang jeté par voie centrale, on aurait probablement trouvé une proportion encore plus importante, en sachant que le volume minimal à prélever pour rincer la voie est d'un millilitre alors que certains tests diagnostiques nécessitent seulement 0.5mL pour être fiables. L'identification de cette proportion significative de sang jeté nous a permis de souligner l'importance d'implémenter des stratégies afin de réduire la proportion de de sang jeté au chevet, comme l'utilisation des équipements de prélèvement en système fermé.

2. Taille de l'échantillon et puissance statistique

Environ 1200 patients sont admis aux soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine par année. Cette étude de cohorte a inclus tous les enfants consécutivement admis aux SIP sur une période de 4 mois. Cela nous a permis de recueillir des données sur 423 patients avec des diagnostics hétérogènes. Même s'il y avait peu d'exclusions à la base, le manque des valeurs d'hémoglobine chez 105 patients (et 4 décès) a mené à une réduction significative de l'échantillon à analyser dans le modèle multivarié. La taille d'échantillon est corrélée de façon positive à la puissance statistique : plus on a de patients observés, plus on a de chance de trouver un résultat statistiquement significatif (89, 90). La puissance statistique de notre cohorte de 314 patients inclus dans l'analyse multivariée était de 80%. C'est-à-dire qu'on avait une probabilité de 80% de correctement rejeter une fausse hypothèse nulle. Autrement dit, on avait une probabilité de 80% de détecter une association entre le volume de sang prélevé et le risque d'anémie à la sortie des SIP. Cette puissance statistique est corrélée à une ampleur de l'effet plutôt haute : elle nous donne la possibilité de détecter des associations moins fortes avec un rapport de côtes plus élevé ($OR \geq 2$). Une taille d'échantillon plus large aurait augmenté la probabilité de trouver d'autres déterminants avec une association plus petite mais donc plus significative. Étant donné le devis observationnel de cette première étude faisant partie d'un plus grand projet d'amélioration de notre pratique clinique, avec la disponibilité de ressources qui limitait le temps d'observation à 4 mois, on a accepté cette puissance de 80% et l'ampleur d'effet associée. Cette puissance nous a permis de détecter une association statistiquement significative ($p < 0.003$) entre le volume de sang prélevé aux SIP (transformé en logarithmique) et un risque plus élevé d'anémie à la sortie des SIP. Toutefois, en catégorisant les volumes de sang prélevé, on a seulement pu observer une tendance vers un risque plus élevé d'anémie au congé et non une association statistiquement significative. En catégorisant en volume par kg, et non volume total absolu, on a perdu de la puissance pour nous permettre de trouver une possible association. Le choix de catégoriser les volumes de sang a été fait par l'équipe de recherche a posteriori afin de faciliter la compréhension des résultats et la traduction en pratique, ce qui est difficile à faire avec des données transformées en paramètres logarithmiques.

3. *Biais et confounding*

Le devis observationnel de cette étude mérite d'être discuté davantage, puisqu'il peut entraîner quelques biais potentiels ainsi que le phénomène du *confounding*.

Dans notre unité, les prélèvements sanguins (veineux et artériels) sont dans la plupart des cas faits par l'équipe infirmière. Les quelques prélèvements faits par les médecins sont toujours faits en présence d'une infirmière au chevet. Les prélèvements capillaires sont effectués par des techniciennes du laboratoire, mais également en présence d'une infirmière de notre équipe des SIP. C'est pourquoi nous avons décidé de mettre les infirmières en charge d'enregistrer elles-mêmes les volumes de sang prélevés (envoyés au labo) et jetés (non envoyés au labo) dans le dossier électronique du patient. Cette décision a impliqué le défi de motiver les infirmières à bien noter les données dans le dossier électronique. Nous avons organisé des séances aux SIP pour sensibiliser les équipes d'infirmières à l'anémie iatrogène. Nous leur avons présenté le but de notre étude ainsi que le rôle important des infirmières pour nous aider à investiguer l'association entre le volume de sang prélevé et l'anémie à la sortie des SIP. De plus, nous avons fait des rappels hebdomadaires afin de stimuler les infirmières à documenter les volumes de sang prélevés (le volume total et jeté) de façon précise dans le dossier. Or, la charge de travail actuelle est assez élevée pour les infirmières aux SIP et elles doivent parfois faire des choix et prioriser les soins. Par conséquent, les volumes de sang prélevés n'étaient pas toujours inscrits par l'infirmière dans le dossier du patient. Ce manque de données a pu mener à un biais d'information ou *information bias*, et spécifiquement un biais de mesure ou *measurement bias*. De plus, le fait de sensibiliser régulièrement les infirmières à noter le volume de sang jeté dans le dossier, pourrait avoir mené à un changement de leur comportement concernant les prises de sang.

Les données nécessaires étaient enregistrées dans 57% des prélèvements faits aux SIP entre septembre 2019 et janvier 2020. Pour pallier ce biais d'information, tel que mentionné dans le manuscrit 1 (**Chapitre 2**), 43% des volumes de sang (prélevé et jeté) ont été estimés par l'équipe de recherche. Ces estimations ont été faites en se basant sur les volumes minimaux nécessaires pour avoir des résultats laboratoires nécessaires et les volumes enregistrés par les infirmières pour chaque test. Afin de vérifier l'exactitude de notre méthode d'estimation, on a conduit une analyse post-hoc de *Bland-Altman* dans laquelle on a comparé les volumes de sang estimés aux

volumes mesurés (91). Dans cette analyse, on a estimé le volume de sang pour 236 prélèvements faits chez 15 patients, sélectionnés de façon aléatoire, pour lesquels les volumes de sang étaient mesurés et enregistrés par les infirmières. Par la suite, on a comparé le volume de sang mesuré par l'infirmière (la valeur de référence) au volume de sang estimé par un des chercheurs (TF) qui n'était pas au courant de la valeur de référence. Nous avons trouvé une concordance forte et statistiquement significative entre les volumes mesurés et estimés, et ce pour le volume utilisé pour les tests ($r=0,85$; $p<0.0001$) ainsi que pour le volume jeté ($r=0,71$; $p<0.0001$). Les différences moyennes entre les valeurs estimées et valeurs de référence étaient faibles : les volumes utilisés (volume prélevé moins le volume jeté) estimés étaient en moyenne de 0.37 ± 0.90 ml plus bas que les volumes enregistrés, tandis que les volumes estimés de sang jeté étaient en moyenne de 0.09 ± 0.42 ml plus bas que les volumes mesurés par les infirmières.

On a aussi possiblement rencontré un autre problème de biais d'information. On ne sait pas si les infirmières n'ont pas prélevé plus que le volume qu'elles ont enregistré. Il n'y avait pas de double vérification pour les volumes de sang enregistrés par les infirmières. On peut considérer ce type de biais d'information comme du *reporting bias* (ou biais de rapport ou déclaration des données). On a demandé aux infirmières de noter le volume exact, et qu'on utiliserait ces volumes notés seulement pour analyser l'effet du volume de sang sur l'anémie chez les patients aux SIP, et non pour contrôler les infirmières et leur façon de prélever du sang avec plus ou moins de gaspillage comparé aux autres.

De plus, les médecins de notre unité n'étaient pas non plus aveugles pour l'étude, et peuvent avoir changé leurs habitudes de prescription des tests diagnostiques pendant la période de l'étude. Ce biais est donc lié au changement de comportement du médecin prescripteur, ce qui peut être considéré comme un biais de performance ou *performance bias*. Donc il y aurait pu avoir un rapportage qui n'était représentatif de la réalité. Toutefois, pour ces raisons, on ne peut que penser que nos résultats sont en général plutôt sous-estimés.

Finalement, un des biais systématiquement retrouvé dans des études épidémiologiques est le problème du *confounding*. Le *confounding bias* peut mener à une sur- ou sous-estimation (*positive confounding* ou *negative confounding*) de l'association observée entre le facteur

d'exposition (la variable d'intérêt) et l'issue de santé (92). Une troisième variable peut donc altérer l'association et est appelée un facteur confondant ou *confounder*. Le facteur d'exposition est rarement le seul facteur qui diffère entre les groupes avec ou sans la maladie. Dans notre contexte, sachant que l'anémie aux SIP est d'origine multifactorielle, le risque de *confounding bias* est certainement possible. De plus, certains facteurs pourraient être des facteurs de risque à l'anémie (e.g. la sévérité de la maladie, le diagnostic) et d'autres facteurs pourraient influencer l'association trouvée entre le volume de sang prélevé et l'anémie (e.g. l'âge). La sévérité de la maladie ou le diagnostic à l'admission pourraient être des facteurs de risque à l'anémie à cause de leur effet sur l'érythropoïèse ou l'hémolyse (**chapitre 1**). De plus, les patients les plus malades peuvent être prélevés le plus. Ce type de *confounding* est appelé le *confounding by indication* (93). C'est une problématique souvent encourue dans les études observationnelles menées dans le milieu des soins intensifs car les facteurs d'exposition ainsi que les issues de santé sont souvent influencés par la sévérité de la maladie du patient. Afin d'adresser le problème de *confounding bias*, on a effectué une analyse de régression multivariée (*multivariate regression analysis*) pour évaluer les facteurs de risque d'anémie à la sortie des SIP. Les possibles facteurs confondants ont été sélectionnés préalablement, d'une part les facteurs confondants les plus communs (comme l'âge et le sexe), d'autre part les facteurs confondants potentiels dans le contexte d'anémie et prélèvements sanguins. Cependant, étant donné la limite du nombre de patients inclus dans l'analyse multivariée, $n = 320$, on était également limité dans le nombre de facteurs confondants qu'on pouvait introduire dans le modèle.

Post hoc, on a effectué une analyse de sensibilité sur le groupe de patients admis plus que 48 heures ($n=194$). Dans une analyse de sensibilité, on évalue à quelle mesure le résultat observé est influencé par un changement de méthode, de valeurs, de variables ou d'hypothèses. De cette manière, on peut vérifier si le résultat observé est statistiquement stable. Dans le groupe des patients admis ≥ 48 heures, nous avons observé une association significative entre les volumes de sang prélevés et un risque élevé d'anémie au congé des soins intensifs : OR 2.57 (IC 0.97-6.78) avec $p=0.057$ pour le groupe prélevé 1-5ml/kg comparativement à ceux prélevés <1 ml/kg, et un OR 4.31 (IC 1.14-16.37) avec $p=0.032$ pour le groupe prélevé >5 ml/kg comparativement à ceux prélevés <1 ml/kg. Donc possiblement, la durée d'hospitalisation joue un rôle supplémentaire dans

l'association entre le volume de sang prélevé et l'anémie à la sortie des SIP. On peut s'imaginer qu'on prélève parfois plus chez les patients admis plus longtemps, surtout s'ils ont un accès vasculaire centrale et/ou artérielle. Ces prélèvements sanguins contribuent également aux carences en fer, ce qui les met encore plus à risque de l'anémie à la sortie des SIP.

4. Multi-colinéarité et corrélation entre plusieurs variables

Un autre problème possible qui peut se retrouver dans des études observationnelles est le problème de multicollinéarité. Ceci se produit lorsque plus de deux variables indépendantes peuvent avoir une relation linéaire exacte entre elles (94). Ce phénomène augmente les intervalles de confiance et donc les valeurs p. Ceci peut rendre le coefficient d'association calculé moins fiable. Or, on n'a pas investigué en détail la possibilité de multi-colinéarité dans notre analyse multivariée. Cependant, on a évalué la possible corrélation entre la sévérité de la maladie et le volume de sang prélevé.

On a observé que les patients ventilés étaient prélevés significativement plus que les patients non-ventilés. En contraste, on n'a pas observé d'association entre le score de sévérité de la maladie (PELOD-2 score, le plus sévère mesuré pendant l'hospitalisation au SIP, **annexe 1**) et le volume prélevé. Cette observation est intéressante et nécessite plus d'exploration. La ventilation est considérée et parfois utilisée comme variable substitut de la sévérité de la maladie. C'est également un des facteurs pris en compte pour calculer le PELOD mais ce n'est pas le facteur unique (**annexe 1**) (95). Ainsi, si les patients ventilés sont davantage prélevés, on s'attendrait à ce que les patients avec un score de sévérité de maladie plus élevé soient aussi plus prélevés. Une des explications pour l'absence de cette association est que la plupart des enfants dans notre cohorte avaient un score PELOD de 1 à 4 (voir **Supplemental Table 2** et **Supplemental Table 3** du 1^{er} article) et uniquement 58 enfants avait un score de PELOD sévère ≥ 10 . En outre, la moyenne du score PELOD des patients transfusés était de 4.8 ± 3.4 avec une médiane de 4.0 [écart interquartile ou *interquartile range* (IQR) 2.0;7.0]. De plus, moins de la moitié des patients avec un PELOD sévère ≥ 10 étaient transfusés. Par conséquent, nous pensons que notre étude manquait probablement de puissance à ce niveau pour nous permettre de détecter une association significative.

5. Rôle de la transfusion des globules rouges

La prescription de transfusion de globules rouges est intrinsèquement liée à la présence d'anémie car les indications usuelles de transfusion sont établies selon différents niveaux d'hémoglobine et selon les conditions cliniques. Dans notre unité, on tente plus souvent qu'autre de suivre les recommandations de TAXI (*Transfusion and Anemia Expertise Initiative*)(73) pour guider notre pratique de transfusion (96). Ces recommandations suggèrent différents seuils d'hémoglobine selon différents scénarios cliniques. Il est donc important de toujours réfléchir à l'enjeu potentiel de la transfusion sur l'issue primaire (présence d'anémie) car il est certain qu'une transfusion pourrait camoufler la présence d'anémie et nuire à notre tentative d'établir une association entre les prélèvements sanguins et l'anémie. Ce problème est reconnu surtout dans la littérature de la médecine transfusionnelle, le besoin d'une transfusion peut troubler l'association entre le paramètre d'intérêt, par exemple une autre intervention comme les prélèvements, et l'issue primaire, comme l'anémie. Ceci est connu sous le terme de *confounding by indication*. Par conséquent, dans notre analyse multivariée, nous avons corrigé pour la transfusion comme possible facteur confondant. On a choisi de documenter la présence (oui) ou absence (non) de transfusion. Cependant, et de manière rassurante, dans notre étude nous avons aussi documenté qu'uniquement 10% des patients admis aux SIP ont reçu une ou plusieurs transfusions. Or, on n'a pas prélevé de façon standardisée des taux d'hémoglobine pré-et post-transfusion chez les patients inclus pour ne pas interférer avec la pratique clinique actuelle. Par ailleurs, la plupart des enfants ont reçu leur première transfusion dans les premières 24 à 48 heures suivant l'admission (médiane 11.8h, écart interquartile 5-41h). Vu cette faible proportion et l'administration précoce des produits sanguins très tôt après l'admission et donc bien avant tous les prélèvements, nous ne pensons pas que la transfusion ait eu un impact majeur sur l'association de l'anémie aux prélèvements. De plus, on a fait une analyse de sensibilité post-hoc en excluant les patients transfusés pour voir si ça changerait les résultats. Cette analyse nous a donné le même résultat : on a trouvé une association statistiquement non-significative de l'anémie aux prélèvements ($p=0.41$). Cela nous a rassuré quant à la validité de nos résultats globaux.

6. L'application de la définition de l'anémie

Comme beaucoup d'autres groupes de recherche, nous avons utilisé la définition de l'anémie proposé par l'OMS (voir Chapitre 1 – 1.1.1 Définition) pour définir la présence ou l'absence d'anémie dans notre cohorte. Or, cette définition et la classification en trois grades de sévérité (légère, modérée, sévère) datent de 1968. L'OMS s'est basée sur quelques anciennes études faites chez un petit nombre de patients et avec des méthodologies pauvrement décrites (23, 97). Les définitions sont restées inchangées depuis leur création outre un changement mineur pour les enfants âgés 5 à 14 ans. On peut donc se questionner sur la validité et surtout l'actualité de la définition de l'anémie proposée par l'OMS (98). Cependant, il manque encore trop de données pédiatriques pour pouvoir développer une définition plus robuste.

Comme déjà mentionné dans le chapitre 1, c'est connu que la distribution d'hémoglobine varie dans la population et que cette variation est dépendante de différentes variables comme l'âge, mais aussi le sexe, la race et même le statut socio-économique. Par ailleurs, les définitions d'anémie ne sont pas adaptées aux différentes conditions médicales spécifiques qui ont un effet sur le transport en oxygène, comme prévalent aux soins intensifs.

Après notre analyse multivariée, nous avons observé dans notre cohorte que l'association entre l'anémie (à la sortie des SIP) et les prélèvements sanguins varie selon l'âge et qu'elle est plus prononcée dans le groupe des adolescents (aOR, 6.53; 95% IC, 2.02–21.04) (voir **Supplemental Table 2** du 1^{er} article). Ceci peut être expliqué par la variation normale de l'hémoglobine selon l'âge, et une différence entre les seuils définis d'anémie tolérés entre les jeunes enfants (seuil d'hémoglobine plus bas toléré) et les adolescents.

4.1.2.2 Critique de l'article 2: *Strategies to Reduce Diagnostic Blood Loss and Anemia in Hospitalized Patients: A Scoping Review*

Une étude de la portée ou *scoping review* est une méthode idéale afin d'évaluer l'ensemble des données disponibles dans la littérature sur un sujet en particulier et d'en faire un résumé (99). C'est souvent une étape essentielle avant le développement d'études observationnelles et interventionnelles sur un sujet. Une revue de la portée est faite de manière

systematique, mais diffère d'une revue systematique dans le sens où cette dernière essaie de répondre à une question clinique très spécifique. Une revue de la portée peut répondre à une question de recherche plus large portant sur différents éléments.

Le *scoping review* (**chapitre 3**) est la première étape d'un programme de recherche qui sera axé sur l'application de certaines stratégies interventionnelles pour diminuer l'anémie iatrogène aux SIP. Contrairement à une revue systematique, on n'a pas voulu se concentrer que sur un seul type d'intervention dans une seule population, étant donné les lacunes dans la recherche à cet égard dans la population pédiatrique. Les revues plus récentes à ce sujet nous offrent des données intéressantes (75, 100), mais les données sont limitées à la population adulte ou les données pédiatriques plus valables ou plus récentes n'étaient pas incluses (75). Notre *scoping review* vise à donner une synthèse de toutes les interventions possibles qui peuvent aider à réduire le problème d'anémie iatrogène. Nous avons voulu donner un résumé complet de la littérature jusqu'à maintenant. Nous ne nous sommes donc pas limités à la littérature pédiatrique mais nous avons également inclus des études faites dans la population adulte ou néonatale, puisque plusieurs interventions peuvent être efficaces et généralisables dans différentes populations. Toutefois, même si certaines études étaient déjà évaluées dans d'autres revues, on n'a pas pu les exclure sans nuire à la validité et utilité de notre *scoping review*.

De même, on n'a pas seulement inclus des études sur la population admis aux soins intensifs. Des 39 études inclus dans notre revue, six études ont évalué des patients non admis aux soins intensifs, deux études ont analysé des données des patients aux soins intensifs et des patients hospitalisés dans une autre unité. Les 31 autres études portaient sur la population de soins intensifs. On est convaincu que certaines stratégies implémentées chez des patients qui n'étaient pas en soins intensifs peuvent être adaptées à la population de soins intensifs.

Bien que l'issue d'intérêt de notre projet fût la prévalence d'anémie iatrogène, nous avons décidé d'inclure des études qui ont aussi regardé le volume ou la fréquence des prélèvements sanguins, l'effet sur l'hémoglobine, l'incidence d'anémie et la transfusion, afin de ne pas manquer des interventions possiblement efficaces. De manière non surprenante, étant donné que notre question de recherche très large, le nombre d'études identifiées dans les 4 grandes bases de

données reconnues (PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid All EBM Reviews et Ovid Embase) à la première étape de la recherche systématique était énorme (au-delà de 16,000 papiers). Malgré la charge de travail nécessaire, nous avons tout de même décidé de poursuivre notre projet et d'évaluer ces 16,000 papiers. Puisque nous avons déjà cherché des études parmi les bases de données les plus grandes et les plus fréquemment employées pour les revues systématiques médicales, et étant donné le nombre d'articles déjà identifiés, nous n'avons pas ressenti la nécessité de poursuivre notre recherche dans d'autres bases de données moins usuelles et dans la *grey literature*. Or, la technique push-pull (voir le **chapitre 1** et **chapitre 3** - Discussion) n'était malheureusement pas couverte par notre question de recherche, malgré le fait que cette technique pourrait également aider à minimiser les pertes sanguines par prélèvement.

On a effectué la phase de sélection d'articles de façon systématique; à chaque étape, deux réviseurs décidaient de l'inclusion ou l'exclusion des articles, et quand il y avait un désaccord, un troisième réviseur prenait la décision finale. De manière non surprenante encore une fois, à la fin de notre processus de sélection, nous nous sommes retrouvés avec un nombre encore important d'articles à inclure dans le *scoping review* et par conséquent, une hétérogénéité importante à travers les différents articles. On a choisi d'avance d'exclure toute étude avec des issues non liées à l'état de santé, et ceux évaluant uniquement la fréquence des tests laboratoires avec des assomptions sur le volume sanguin exact et l'effet sur l'anémie ou la transfusion. Or, les 34 articles exclus pour ces raisons peuvent probablement quand-même communiquer de l'information importante aux lecteurs et les interventions évaluées dans ces études peuvent également être utilisées dans le développement des programmes de Gestion Personnalisée du Sang. Dans ce contexte, on a créé un tableau supplémentaire qui décrit les 34 articles additionnels, incluant leurs interventions, issues et résultats.

Afin de mieux résumer l'évidence sur l'efficacité des interventions évaluées dans les différentes études incluses, nous avons voulu effectuer une méta-analyse des études qui évaluent une même intervention. Dans une méta-analyse, toutes les données des études indépendantes sur le même sujet sont examinées, afin de déterminer une cohérence entre les effets observés dans les différentes études (101). Certaines études randomisées n'utilisaient pas les mêmes mesures (par exemple, moyennes vs. médianes ou le nombre de transfusions vs. le volume de

sang transfusé) et étaient donc difficiles à intégrer dans une méta-analyse. Bien que nous ayons contacté à deux reprises les auteurs de ces études, nous n'avons pas eu de réponse et pas assez de données supplémentaires pour pouvoir effectuer une méta-analyse. Ces études étaient malheureusement trop hétérogènes surtout dans leur présentation des résultats et leurs issues d'intérêts. De plus, les autres études contenaient toutes un risque de biais assez élevé. Leur méthodologie n'était pas toujours claire, bien décrite ou systématisée. Par conséquent, les interprétations de notre revue ne contiennent pas des conclusions très fortes ou précises sur l'efficacité des différentes interventions.

4.1.3 Validité externe et implications cliniques

Les pratiques cliniques des prélèvements sanguins et transfusions des produits sanguins peuvent varier entre hôpitaux et pays. Bien que notre étude de cohorte soit la première en pédiatrie à décrire les volumes sanguins prélevés et gaspillés et l'association avec l'anémie, toutes les données récoltées et analysées ne peuvent pas être appliquées systématiquement à toutes les unités de SIP. Toutefois, les diagnostics d'admission semblent bien généralisables aux raisons d'admission d'autres SIP, avec une atteinte respiratoire étant le diagnostic plus fréquent et un bon équilibre entre des patients chirurgicaux et non-chirurgicaux (2). Nos résultats peuvent tout de même suggérer certains problèmes communs à tous et qui pourraient de manière générale contribuer à l'anémie iatrogène chez nos enfants. La nécessité de diminuer le volume et la fréquence des prélèvements sanguins est certainement un problème propre à chaque unité mais peut prendre des proportions diverses.

Les effets à long terme de l'anémie développée de façon aiguë pendant une hospitalisation aux soins intensifs sont peu connus. Ni la trajectoire, ni la durée d'anémie après les soins intensifs n'ont été investiguées chez les enfants survivants à une maladie critique. Des études faites chez des adultes survivants à une maladie critique suggèrent que l'anémie peut persister pendant plusieurs mois. Si cette constatation demeure vraie chez les enfants, on a besoin des futures études qui vont investiguer davantage cette problématique et qui évalueront notamment l'effet sur le devenir neurocognitif, tant à court terme qu'à long terme.

En parallèle, on doit continuer à améliorer notre pratique de façon continue. Créer des programmes de Gestion Personnalisée du Sang pour chaque patient admis aux SIP est certainement nécessaire si on ne veut pas nuire. Ce mémoire constitue une base sur laquelle plusieurs unités cliniques peuvent s'inspirer pour développer leurs propres conduites cliniques.

4.2 Suggestions de recherche future

Même si ce mémoire met en évidence le problème de l'anémie iatrogène aux SIP et présente les possibles stratégies afin de minimiser ce problème, il reste plusieurs étapes à accomplir avant de pouvoir répondre à toutes les questions sur le sujet. Par conséquent, plusieurs suggestions de recherche future sont listées ci-dessous.

Les données présentées dans ce mémoire pourront servir à faire le calcul d'échantillon nécessaire pour les essais cliniques à venir, afin d'assurer une puissance statistique suffisante, et de préciser la population qui pourrait bénéficier le plus de la recherche sur l'anémie iatrogène.

Nous avons identifié l'anémie à l'admission comme facteur de risque d'anémie au congé. D'autre part, nous avons aussi noté dans la cohorte incluse dans l'analyse multivariée qu'une proportion de 18.5% des patients développent une nouvelle anémie à la sortie des SIP. Il pourrait être intéressant de se concentrer davantage sur la population avec une nouvelle anémie dans des futurs projets de recherche en visant un assez grand nombre de patients inclus. Ceci nous permettrait de cibler une population qui est particulièrement vulnérable au développement d'anémie iatrogène puisque ces enfants n'avaient pas d'anémie à l'admission. L'étude de cette population pourrait éventuellement nous permettre de mettre en évidence d'autres facteurs de risque et par ailleurs éliminer les difficultés d'interprétation causées par la présence d'anémie à l'admission, un diagnostic présent chez 40% des enfants admis aux SIP.

Par ailleurs, vu l'effet de l'enseignement comme stratégie de réduction de prélèvements sanguins, il pourrait être intéressant d'investiguer davantage les indications de la prescription des tests sanguins aux SIP, le comportement du prescripteur des tests diagnostiques et la prescription des produits sanguins, de même que l'interaction entre les prélèvements sanguins et la

transfusion. Cela pourrait d'autant plus nous permettre de trouver des solutions d'amélioration de la pratique.

Ultimement, un essai clinique randomisé lors duquel des patients seraient randomisés à certaines interventions, comme la méthode push-pull et/ou promouvoir l'équipe médicale et infirmières à prélever moins, serait la méthode la plus optimale pour déterminer le bénéfice de ces interventions sur l'anémie à la sortie des SIP. Cela nous permettrait, par le fait même, d'établir une réelle causalité entre les prélèvements et l'incidence d'anémie iatrogène.

L'anémie aux SIP est une problématique réelle qui touche une proportion significative d'enfants. Ce mémoire évalue la participation des prélèvements sanguins à cette problématique et offre aussi quelques pistes de solutions. Ce mémoire est la pierre angulaire de notre programme de recherche sur la réduction des prélèvements sanguins aux SIP et la diminution de l'anémie iatrogène. J'espère qu'il pourra aussi servir de base à d'autres unités de SIP aussi désireuses d'améliorer le devenir de leurs enfants.

Références bibliographiques

1. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1906-12.
2. Demaret P, Karam O, Tucci M, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):107.
3. Demaret P, Valla FV, Behal H, et al. Anemia at Discharge From the PICU: A Bicenter Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(9):e400-e9.
4. François T, Sauthier M, Charlier J, et al. Proceedings of Reanimation 2021, the French Intensive Care Society International Congress. *Annals of Intensive Care*. 2021;11(1):97.
5. Du Pont-Thibodeau G, Jutras C, Lacroix J. Anemia at PICU Discharge: Is It a Problem? *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(6):597-8.
6. Kapoor RK, Kumar A, Chandra M, et al. Cardiovascular responses to treadmill exercise testing in anemia. *Indian Pediatr*. 1997;34(7):607-12.
7. Su J, Cui N, Zhou G, et al. Hemoglobin Status and Externalizing Behavioral Problems in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8).
8. Walter T. Effect of iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(4):815-27.
9. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol*. 2002;27(2):85-92.
10. Yang L, Liu JM, Ye RW, et al. [Correlation on hemoglobin concentration and the development of cognition among pre-school children]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(4):389-93.
11. Francois T, Emeriaud G, Karam O, Tucci M. Transfusion in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2019;7(19):511.
12. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(4):335-40.
13. Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018;58(1):60-9.
14. Jutras C, Charlier J, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. *Int J Clin Transfus*. 2020;8:23-33.
15. Sloniewsky D. Anemia and transfusion in critically ill pediatric patients: a review of etiology, management, and outcomes. *Crit Care Clin*. 2013;29(2):301-17.
16. World Health Organization. WHO Global Forum for Blood Safety: Patient blood management. 2011 March. Available at: https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf. Accessed March 29, 2023.
17. Leibson T, Koren G. Informed consent in pediatric research. *Paediatr Drugs*. 2015;17(1):5-11.
18. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1205-20.

19. Martinez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. *Pediatrics*. 2008;122(1):52-7.
20. Randolph AG. Why So Few Randomized Trials in Pediatric Critical Care Medicine? Ask the Trialists. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(5):486-7.
21. Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Research Involving Children; Field MJ BR, editors. Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children. Washington (DC): National Academies Press (US)2004.
22. Sullivan HC, Roback JD. The pillars of patient blood management: key to successful implementation (Article, p. 2840). *Transfusion*. 2019;59(9):2763-7.
23. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Geneva. 2011. Available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>. Accessed March 29, 2023.
24. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(2):98-104.
25. Flerlage JE, B.; eds. The Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers. 20th ed. Saunder/Elsevier. 2015:305.
26. Jutras C, Sauthier M, Tucci M, et al. Incidence of anemia at discharge of 4890 consecutive pediatric intensive care survivors. *Vox Sanguinis*, Supplement. 2018;113:5-347.
27. Ngo QN, Matsui DM, Singh RN, Zelcer S, Kornecki A. Anemia among Pediatric Critical Care Survivors: Prevalence and Resolution. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:684361.
28. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
29. Ozier Y, Aubron C, Nguyen BV. [Hospital-acquired anemia: Facts, consequences and prevention]. *Transfus Clin Biol*. 2016;23(4):185-91.
30. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1233-5.
31. Liniewska G, Melvin JR, Becker B, et al. Iatrogenic blood loss in the ICU. Chest Conference: *CHEST*. 2010;138(4).
32. Packer ME, Thorne CJ, Arora N. Blood sampling on the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):S262-S3.
33. Johnson A, Hoch A, Bateman S, Valentine S. Reducing phlebotomy-induced blood loss in the PICU: A quality improvement study. *Crit Care Med*. 2015;43(12):200.
34. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):22-7.
35. Bushell LC, Hewson M. Phlebotomy practice at wellington nicu-a retrospective audit. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:73.
36. Nexø E, Christensen NC, Olesen H. Volume of blood removed for analytical purposes during hospitalization of low-birthweight infants. *Clin Chem*. 1981;27(5):759-61.
37. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
38. Alobaidi R, Basu RK, DeCaen A, et al. Fluid Accumulation in Critically Ill Children. *Crit Care Med*. 2020;48(7):1034-41.
39. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(3):257-68.

40. Boyd CJ, Brainard BM, Smart L. Intravenous Fluid Administration and the Coagulation System. *Front Vet Sci.* 2021;8:662504.
41. Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med.* 1994;22(5):821-6.
42. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1049-57.
43. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2004;20(2):159-78.
44. Aoun M, Sleilaty G, Boueri C, Younes E, Gabriel K, Kahwaji RM, et al. Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):100.
45. Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, et al. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(8):693-9.
46. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? : Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(13-14):411-23.
47. Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. Fifth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 1 volume (various pagings) p.
48. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plotz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1414-22.
49. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
50. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381-91.
51. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.
52. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatr Int.* 2012;54(5):669-75.
53. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S.
54. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro R, et al. Sleep and neurofunctions throughout child development: lasting effects of early iron deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 1:S8-15.
55. Madan N, Rusia U, Sikka M, Sharma S, Shankar N. Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):58-64.
56. Sungthong R, Mo-suwan L, Chongsuvivatwong V. Effects of haemoglobin and serum ferritin on cognitive function in school children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11(2):117-22.
57. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull.* 2003;24(4 Suppl):S104-10.
58. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):100-9.

59. Warner MA, Hanson AC, Frank RD, et al. Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2017843.
60. Shah A, Wray K, James T, et al. Serum hepcidin potentially identifies iron deficiency in survivors of critical illness at the time of hospital discharge. *Br J Haematol*. 2019;184(2):279-81.
61. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019;77(12):865-77.
62. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986-95.
63. Shah A, Fisher SA, Wong H, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care*. 2019;49:162-71.
64. Munoz M, Breymann C, Garcia-Erce JA, et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008;94(3):172-83.
65. Investigators I, Litton E, Baker S, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial : A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1715-22.
66. Litton E, Baker S, Erber W, et al. Hepcidin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: a nested cohort study. *J Intensive Care*. 2018;6:60.
67. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):CD003266.
68. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.
69. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(22):2827-35.
70. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007;357(10):965-76.
71. Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, et al. Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD010969.
72. Jacobs BR, Lyons K, Brill J. Erythropoietin therapy in children with bronchiolitis and anemia. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):44-8.
73. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):884-98.
74. Canadian Society for Medical Laboratory Science. Choosing Wisely Canada: Medical Laboratory Science. 2020. Available at: <https://choosingwiselycanada.org/recommendation/medical-laboratory-science/>. Accessed March 29, 2023.
75. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):278.
76. Siegal DM, Manning N, Jackson Chornenki NL, Hillis CM, Heddle NM. Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618810374.
77. Moya MP, Clark RH, Nicks J, Tanaka DT. The effects of bedside blood gas monitoring on blood loss and ventilator management. *Biol Neonate*. 2001;80(4):257-61.

78. Mahieu L, Marien A, De Dooy J, et al. Implementation of a multi-parameter Point-of-Care-blood test analyzer reduces central laboratory testing and need for blood transfusions in very low birth weight infants. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):325-30.
79. Hiscock R, Kumar D, Simmons SW. Systematic review and meta-analysis of method comparison studies of Masimo pulse co-oximeters (Radical-7 or Pronto-7) and HemoCue(R) absorption spectrometers (B-Hemoglobin or 201+) with laboratory haemoglobin estimation. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(3):341-50.
80. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2013;3:14.
81. Oto J, Nakataki E, Hata M, et al. Comparison of bacterial contamination of blood conservation system and stopcock system arterial sampling lines used in critically ill patients. *Am J Infect Control*. 2012;40(6):530-4.
82. Adlard K. Examining the push-pull method of blood sampling from central venous access devices. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2008;25(4):200-7.
83. Phillips MR, Khoury AL, Bortsov AV, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *J Surg Res*. 2015;195(1):257-62.
84. Eaton KP, Levy K, Soong C, Pahwa AK, Petrilli C, Ziemba JB, et al. Evidence-Based Guidelines to Eliminate Repetitive Laboratory Testing. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1833-9.
85. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP. The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest*. 1995;108(1):216-9.
86. Park DY, McMaster P, Shann F, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):217-21.
87. Davies MW, Mehr S, Morley CJ. The effect of draw-up volume on the accuracy of electrolyte measurements from neonatal arterial lines. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(2):122-4.
88. Konopad E, Grace M, Johnston R, Noseworthy T, Shustack A. Comparison of PT and aPTT values drawn by venipuncture and arterial line using three discard volumes. *Am J Crit Care*. 1992;1(3):94-101.
89. Chow S-C, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. Sample size calculations in clinical research. Third edition. ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2017. pages cm. p.
90. Serdar CC, Cihan M, Yucel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502.
91. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
92. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! *Anesth Analg*. 2017;125(3):1042-8.
93. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by Indication in Clinical Research. *JAMA*. 2016;316(17):1818-9.
94. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(6):558-69.
95. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761-73.

96. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Ducruet T, Lacroix J. Survey on stated transfusion practices in PICUs*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(5):409-16.
97. Macdougall LG. Nutritional anemias in childhood. *Postgrad Med*. 1968;43(6):150-6.
98. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015;52(4):261-9.
99. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143.
100. Helmer P, Hottenrott S, Steinisch A, et al. Avoidable Blood Loss in Critical Care and Patient Blood Management: Scoping Review of Diagnostic Blood Loss. *J Clin Med*. 2022;11(2).
101. Cheung MW, Vijayakumar R. A Guide to Conducting a Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(2):121-8.

Annexes

Annexe 1 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) score

Organ Dysfunctions and Variables ^a	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic^b							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5-10			3-4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0-10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1mo	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 mo	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 mo	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 mo	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 mo	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1mo	≤ 69		≥ 70				
1-11 mo	≤ 22		≥ 23				
12-23 mo	≤ 34		≥ 35				
24-59 mo	≤ 50		≥ 51				
60-143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory^d							
PaO ₂ (mm Hg)/FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
PaCO ₂ (mm Hg)	≤ 58	59-64		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (x 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

^aAll variables must be collected, but measurements can be done only if justified by the patient's clinical status. If a variable is not measured, it should be considered normal. If a variable is measured more than once in 24 hr, the worst value is used in calculating the score. FiO₂: fraction of inspired oxygen.

^bNeurologic dysfunction: Glasgow Coma Score: use the lowest value. If the patient is sedated, record the estimated Glasgow Coma Score before sedation. Assess only patients with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: nonreactive pupils must be > 3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.

^cCardiovascular dysfunction: Heart rate and mean arterial pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation.

^dRespiratory dysfunction: PaO₂: use arterial measurement only. PaO₂/Fi O₂ ratio is considered normal in children with cyanotic heart disease. PaCO₂ can be measured from arterial, capillary, or venous samples. Invasive ventilation: the use of mask ventilation is not considered invasive ventilation.

Logit (mortality) = -6.61 + 0.47 x PELOD-2 score.

Probability of death = 1/(1 + exp [-logit(mortality)])

Annexe 2 : Liste des publications

Articles publiés dans des journaux (inter)nationaux

François T, Decaluwe W, Gewillig M, Decaluwé H, Debeer A. Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Vein Obstruction. *Ommega J Pediatr* 2016; 1(1):1-5.

François T, Vande Walle J, Dhont E, Keenswijk W. An Atypical Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Mar;41(2):e111-e113. doi: 10.1097/MPH.0000000000001209.

François T, Emeriaud G, Karam O, Tucci M. Transfusion in Children with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Transl Med*. 2019 Oct;7(19):511. doi: 10.21037/atm.2019.08.28. Review.

Bridier A, **François T**, Baudin F, Emeriaud G. Neural feedback is efficient in preterm infants during neurally adjusted ventilatory assist, when using clinically relevant settings. *Pediatric Pulmonology*. 2019 Dec;54(12):1878-1879. Doi: 10.1002/ppul.24478. Publié en ligne 2019. Août 16.

Branca A, Tellez D, Berkenbosch J, Rehder KJ, Giuliano JS Jr, Gradidge E, Shults J, Turner DA, Nett S, Krawiec C, Edwards LR, Pinto M, Harwayne-Gidansky I, Bysani GK, Shenoi A, Breuer RK, Toedt-Pingel I, Parsons SJ, Orioles A, Al-Subu A, Konyk L, Panisello J, Adu-Darko M, Tarquinio K, **François T**, Emeriaud G, Lee A, Meyer K, Glater-Welt LB, Polikoff L, Kelly SP, Tallent S, Napolitano N, Nadkarni V, Nishisaki A; National Emergency Airway Registry for Children (NEAR4KIDS) Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI). The New Trainee Effect in Tracheal Intubation Procedural Safety Across PICUs in North America: A Report From National Emergency Airway Registry for Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Dec;21(12):1042-1050. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002480. PMID: 32740182.

Jutras C, Charlier J, **François T**, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical care. *Int J Clin Transfus*. 2020;8:23-33. <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S229764>

François T, Tabone L, Levy A, Alix Seguin L, Touré T, Aubin CE, Jovet P. Simulation-Based Rapid Development and Implementation of a Novel Barrier Enclosure for Use in COVID-19 Patients: The SplashGuard CG. *Crit Care Res Pract*. Accepted 4 décembre 2020. Publié 18 décembre 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3842506>

Ducharme-Crevier L, La K-A, **François T**, Gerardis G, Beauchamp M, Harrington K, Roumeliotis N, Farrell C, Toledano B, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. PICU Follow-up clinic : Patient and Family Outcomes 2 months after discharge. *Pediatr Crit Care Med*. Accepted avril 2021. Publié en ligne juin 8, 2021. doi: 10.1097/PCC.0000000000002789

Proulx F, Emeriaud G, **François T**, Joyal JS, Nardi N, Kawaguchi A, Jovet P, Sauthier M. Time Sequence Analysis of Oxygenation Defects, Ventilatory Ratio and Mechanical Power During Severe Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights from A Longitudinal Data Set. *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Accepted juin 2021. Publié en ligne 2021 Sept 29. Doi : 10.1097/PCC.0000000000002822

François T, Sauthier M, Charlier J, Tucci M, Harrington K, Ducharme-Crevier L, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. Impact of Blood Sampling on Anemia in PICU: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022 Jun 1;23(6): 435-443. doi: 10.1097/PCC.0000000000002947. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35404309.

François T, Charlier J, Balandier S, Pincivy A, Tucci M, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. Strategies to Reduce Diagnostic Blood Loss and Anemia in Hospitalized Patients: A Scoping Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2022 Oct 21. doi: 10.1097/PCC.0000000000003094. Epub ahead of print. PMID: 36269063.

Tabone L, Rivest D, Levy A, Buyck M, Jouvet P, Aubin CE, **François T**, Robert E, Baudin F. Prevention of submicron aerosolized particle dispersion: evaluation of an aerosol box using a pediatric simulation model. *Exp Lung Res*. 2022 Oct 21:1-9. doi: 10.1080/01902148.2022.2135795. Epub ahead of print. PMID: 36269071.

Abrégés présentés et/ou publiés pendant des congrès (inter)nationaux en forme d'abrégé simple, affiche ou présentation orale

François T, Dieltjens A-M, Régat L, Devleeschouwer E, Debeer A. Congenital Hyperinsulinism (CHI). *BJP. Congrès Société Belge de Pédiatrie (SBP)*, Belgique, Mars 2011. E12; 23-24.

François T, Dick C, Decaluwe W, Sijmons M. A rare cause of neonatal stridor: Laryngeal Cyst. *BJP. Congrès Société Belge de Pédiatrie (SBP)*, Belgique, Mars 2015. 17;1;83; 1142

François T, Meyts I, Lagae L, Buyse G, Jansen K. A Case of Autoimmune Encephalitis Treated with Mycophenolate mofetil. *BJP. Congrès Société Belge de Pédiatrie (SBP)*, Belgique, Mars 2016.

François T, Keenswijk W, Dhont E, Vande Walle J. A young infant presenting with pallor and poor feeding: it's time to add atypical hemolytic uremic syndrome to the equation. *BJP. Congrès Société Belge de Pédiatrie (SBP)*, Belgique, Mars 2017. 19;1;81;U12.

Du Pont-Thibodeau G, La K-A, **François T**, Gerardis G, Harrington K, Lacroix J, Roumeliotis N, Beauchamp M, Ducharme-Crevier L. Outcomes after pediatric intensive care: first-year experience of a PICU Follow-up clinic. *Critical Care Medicine*. 2020 Jan; 48(1):165 doi: 10.1097/01.ccm.0000619820.72273.4^e. Présentation orale au *Society of Critical Care Medicine (SCCM) Congress*, Florida (États-Unis), Février 2020

Tabone L, **François T**, Lévy A, Alix-Seguin L, Touré T, Aubin CE, Jouvet P. Design, Improvement and Accelerated Implementation of a New Device to Prevent Transmission of COVID-19 During Aerosol-Generating Medical Procedures. Accepted August 2020. Abstract 1897. Présenté par affiche au *World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies (WFPICCS) Virtual World Congress*, Décembre 2020

Tabone L, Rivest D, Lévy A, Aubin CE, **François T**, Jouvet P, Baudin F, Robert E. Evaluation of SplashGuard Prevention of Aerosolised Particle Dispersion in a Paediatric Model of Spontaneous and Non-Invasive Ventilation. Accepted August 2020. Abstract 1895. Présenté par affiche au *World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies (WFPICCS) Virtual World Congress*, Décembre 2020.

François T, Sauthier M, Charlier J, Toledano B, Dessureault J, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. L'étude B-VAMPIRE: une analyse descriptive du volume de sang prélevé chez les patients aux soins intensifs pédiatriques. Présentation orale au *10e Congrès annuel de la Recherche des Résidents et Moniteurs Cliniques en Pédiatrie*, Montréal, Canada, Avril 2021.

François T, Sauthier M, Charlier J, Toledano B, Dessureault J, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. A descriptive Blood sample Volume Analysis in a Multidisciplinary Pediatric Intensive care unit (B-VAMPIRE).

Abstract P37. Sélectionné pour le *Best Poster Session – Communication Orale*. *21st Annual Virtual NATA symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis*, Avril 2021

François T, Sauthier M, Charlier J, Toledano B, Dessureault J, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. A descriptive Blood sample Volume Analysis in a Multidisciplinary Pediatric Intensive caRE unit (B-VAMPIRE). FC-018. Présentation en *Flash Com* au *congrès Réanimation 2021 du Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)*, Juin 2021

François T, Charlier J, Balandier S, Tucci M, Pincivy A, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. A scoping review of Interventions to Reduce Diagnostic Blood Loss, Anemia and Transfusion. P118. Présentation par affiche au *congrès ISICEM Bruxelles*, septembre 2021

Massey V, **François T**, Pelletier F, Nguyen CT, Bonnefoy A, De Bruycker JJ, Lapeyraque A-L, Decaluwe H. Fulminant Extensive Transverse Myelitis Treated with Eculizumab in a Young Patient with Complete Complement Factor I Deficiency. Présentation par affiche au congrès annuel 2022 de la *Clinical Immunology Society*, Charlotte, USA, Avril 2022

Annexe 3 : Bourses et Prix

Bourse en Jumelage de Fonds de CHU Sainte-Justine (40.000 CAD/année), Montréal, Canada

2019-2020

2020-2021

Sélectionnée pour le *Best poster session* (Communication orale) pendant le 21^{ième} Annual Virtual NATA symposium on Patient Blood Management, Hemostasis and Thrombosis, Avril 2021

François T, Sauthier M, Charlier J, Toledano B, Dessureault J, Al Omar S, Lacroix J, Du Pont-Thibodeau G. A descriptive Blood sample Volume Analysis in a Multidisciplinary Pediatric Intensive caRE unit (B-VAMPIRE). Abstract P37.

Prix de la recherche Claude Roy pour une carrière exemplaire en recherche au cours du fellowship en soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

30 juin 2021

