

# Evaluation des pratiques professionnelles concernant la transfusion en globules rouges chez les nouveau-nés prématurés. Etude rétrospective sur l'année 2011 dans le service de néonatologie de la Maternité régionale de Nancy

Audrey Barthélémy

▶ **To cite this version:**

Audrey Barthélémy. Evaluation des pratiques professionnelles concernant la transfusion en globules rouges chez les nouveau-nés prématurés. Etude rétrospective sur l'année 2011 dans le service de néonatologie de la Maternité régionale de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01733292

**HAL Id: hal-01733292**

**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733292**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE — FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2014 — N°

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
Par

**Audrey BARTHELEMY**

le 11 avril 2014

## EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES CONCERNANT LA TRANSFUSION EN GLOBULES ROUGES CHEZ LES NOUVEAU-NES PREMATURES

ETUDE RESTROSPECTIVE SUR L'ANNEE 2011 DANS LE SERVICE DE NEONATOLOGIE DE LA MATERNITE REGIONALE DE NANCY

Examinateurs de la thèse :

| | |
|---|---|
| M. Le Professeur HASCOËT | Président du jury |
| M. Le Professeur SCHWEITZER, | Juge |
| Mme La Professeure VIEUX, | Juge |
| M. Le Docteur PERRIN, | Juge |
| Mme La Docteure HAMON, | Juge et Directrice de thèse |

**Président de l'Université de Lorraine :**
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**
**Professeur Henry COUDANE**

| | | |
|---|---|---|
| **Vice-Doyen « Finances »** | **:** | **Professeur Marc BRAUN** |
| **Vice-Doyen « Formation permanente »** | **:** | **Professeur Hervé VESPIGNANI** |
| **Vice-Doyen « Vie étudiante »** | **:** | **M. Pierre-Olivier BRICE** |

**Assesseurs**

| | |
|---|---|
| - 1er Cycle et délégué FMN Paces : | **Docteur Mathias POUSSEL** |
| - 2ème Cycle : | **Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER** |
| - 3ème Cycle :<br>• « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* » | **Professeur Marc DEBOUVERIE** |
| • « *DES Spécialité Médecine Générale* » | **Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO** |
| • « Gestion DU – DIU » | **Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE** |
| - Plan campus : | **Professeur Bruno LEHEUP** |
| - Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies : | **Professeur Laurent BRESLER** |
| - Recherche : | **Professeur Didier MAINARD** |
| - Relations Internationales : | **Professeur Jacques HUBERT** |
| - Mono appartenants, filières professionnalisantes : | **Docteur Christophe NEMOS** |
| - Vie Universitaire et Commission vie Facultaire : | **Docteur Stéphane ZUILY** |
| - Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes: | **Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT** |
| - Réingénierie professions paramédicales : | **Mme la Professeure Annick BARBAUD** |

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

## PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel
STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

**1ère sous-section : *(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
**2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
**3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

**1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
**2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

**1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
**2ème sous-section : *(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
**3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
**4ème sous-section : *(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

**1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
**2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
**3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

**1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
**2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
**3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
**4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### 47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
**2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
**3ème sous-section : *(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
**4ème sous-section : *(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

### 48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

**1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
**2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
**3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

### 49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

**1ère sous-section : *(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD
**2ème sous-section : *(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
**3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
**4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
**5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

### 50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

**1ère sous-section : *(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
**2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
**3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
**4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

### 51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

**1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
**2ème sous-section : *(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
**3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET
**4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

### 52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

**1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
**3ème sous-section : *(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
**4ème sous-section : *(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

### 53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

**1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
**2ème sous-section : *(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

### 54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

**1ère sous-section : *(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
**2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
**3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
**4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**
**1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
**2ème sous-section : *(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
**3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
**==========**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Professeur Walter BLONDEL

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

**==========**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**
Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

**==========**

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**
**1ère sous-section : *(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
**2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
**3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**
**1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
**2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**
Docteur Damien MANDRY

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**
**1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
**2ème sous-section** : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
**3ème sous-section** : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**
**1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
**3ème sous-section : *(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**
**1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
**2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
**3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

**4ère sous-section :** ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**
**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
**4ème sous-section :** ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**
**1ère sous-section** : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
**3ème sous-section :** ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
**4ème sous-section** : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**
**3ème sous-section :** ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
**4ème sous-section** : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**
**1ère sous-section :** ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
**5ème sous-section :** ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

**==========**

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**
Docteure Elisabeth STEYER

**==========**

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**
Monsieur Vincent LHUILLIER

**19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**
Madame Joëlle KIVITS

**60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**
Monsieur Alain DURAND

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Monsieur Jean REBSTOCK

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66ème Section : PHYSIOLOGIE**
Monsieur Nguyen TRAN

**==========**

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
**Médecine Générale**
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

**==========**

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur James STEICHEN (1997)
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
*Université de Montréal (Canada)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*
Professeur Brian BURCHELL (2007)
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
*Université de Wuhan (CHINE)*
Professeur David ALPERS (2011)
*Université de Washington (U.S.A)*
Professeur Martin EXNER (2012)
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur Le professeur Jean-Michel HASCOËT,

Professeur de pédiatrie,

Nous sommes honorée que vous présidiez notre jury de thèse.

Nous nous réjouissons de poursuivre notre formation au sein de votre équipe, et de bénéficier de vos connaissances et votre expérience dans ce domaine si spécifique qu'est la néonatologie.

Veuillez recevoir l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER,

Professeur de pédiatrie,

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Nous espérons que la lecture du manuscrit vous a été agréable et intéressante.

Veuillez recevoir l'expression de nos remerciements et de notre respect.

A notre juge,

Madame le Professeur Rachel VIEUX,

Professeur de pédiatrie

Nous sommes touchée que vous ayez accepté de juger notre thèse.

Nous vous remercions pour vos conseils et vos encouragements, ainsi que pour vos enseignements qui nous ont guidé dans la réalisation de ce travail. Nous espérons qu'il vous donnera satisfaction.

Nous apprécions votre rigueur et votre sérieux dans le travail, et espérons en profiter au mieux en exerçant à vos côtés.

Veuillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Julien PERRIN,

Maître de Conférences Universitaires-Praticien Hospitalier d'hématologie biologique,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons apprécié l'enthousiasme qui vous a animé lors de la demande de participation à notre jury de thèse.

Nous nous réjouissons de votre présence, en tant qu'hématobiologiste et pharmacien. Nous espérons que la lecture de ce travail vous a été intéressante et enrichissante.

Veuillez recevoir l'expression de toute notre sympathie et notre profond respect.

A notre juge et directrice de thèse,

Madame le Docteur Isabelle HAMON,

Docteur en pédiatrie,

Nous vous remercions de nous avoir proposé ce sujet de thèse, qui a suscité en nous un réel intérêt. Nous avons apprécié travailler sous votre direction pour votre disponibilité, votre efficacité et votre rapidité de travail lors de la réalisation de ce manuscrit. Nous espérons avoir répondu à vos attentes à travers la mise en œuvre de cette étude.

Nous nous réjouissons de travailler dans votre service pour acquérir les compétences nécessaires à l'exercice de la néonatologie.

Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère respect.

Aux personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail,

Madame Le Docteur Jeanne FRESSON et les internes de santé publique du DIM de la maternité pour leur aide concernant le recueil et la saisie des données dans Epidata, ainsi que l'obtention des caractéristiques de la population 2011 et des données statistiques.

Katia RAPIN, pour son aide à la recherche et la préparation des dossiers médicaux.

Aux personnes qui ont marqué mes différents parcours professionnels et m'ont fait bénéficier de leur savoir et leur expérience, à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers, et assistants-chefs de clinique,

Et en particulier,

A l'ensemble du service de néonatologie de la Maternité de Nancy, pour m'avoir fait redécouvrir et aimer la néonatologie et avoir conforté mon choix dans cette voie,

Aux équipes du Centre Hospitalier de Thionville et Metz pour m'avoir guidé lors de mes débuts en pédiatrie et néonatologie,

Au service de Médecine Infantile III, et notamment Madame le Docteur Derelle pour son aide et son soutien dans l'élaboration de mon mémoire de DES, ainsi que Madame le Docteur Amandine Georges pour son partage des connaissances médicales et non médicales,

Aux médecins du service de cardiopédiatrie pour m'avoir fait découvrir cette discipline si intéressante,

A Madame le Docteur Jacqueline Vigneron pour m'avoir fait partager avec passion la génétique, discipline qu'elle affectionne tant, et à madame le Docteur Laetitia Lambert pour sa gentillesse, sa bonne humeur et ses multiples compétences ; je les remercie de leur chaleureux accueil.

A l'équipe de l'hôpital de jour d'onco-hématologie pédiatrique, remarquable par son accueil, son humanité et sa gentillesse tant à l'égard des enfants, des familles, que des internes : un stage inoubliable ; un clin d'œil à Aurélie tout particulièrement, et plein de tendresse pour Lise et son petit Arthur.

A l'équipe de réanimation pédiatrique, aux anesthésistes et pédiatres réanimateurs, pour leur accueil, leurs compétences et la richesse de l'union des 2 spécialités ; à Virginie en particulier pour sa gentillesse.

Je n'oublie pas les pharmaciens qui ont compté dans ma formation initiale, notamment Madame Voirin, Madame Bracard et Martine Brach, dont les compétences et la rigueur m'ont servi jusqu'à ce jour.

A mes amis,

A Caroline, déjà 15 ans… Et pourtant ton enthousiasme et ton amitié sont inchangés ; pourvu que cela dure ! Aux 3 hommes de ta vie…

Aux pharmaciens de toujours, pour leur fougue et leur fidélité, François et Virginie, Marie et Louis, Boris dit Froggy, Quiterie et PAG (un peu pharmacien quand même…), Loïc.

A Aude, malgré l'éloignement.

A ceux qui avec qui j'ai partagé une année intense de révisions d'ECN, Anne, Aurélie, Sarah et Martin.

A mes co-internes, Erika, Fidelia, Kaci, Kévin, Prisca, Arnaud, Thibaut.
Et particulièrement à Françoise, Eléonore, Apolline (je ne sais plus le nombre de *p* et de *l*…), Emeline, Mathilde, Aurore, et Sébastien, sans oublier ma chère Roseline ; votre gentillesse et votre sympathie m'ont conquise, une équipe remarquable à tout point de vue !

A mes amies et futures collègues néonatologistes, Marion, Emilie, Calina, Emily, pour les moments passés et surtout à venir…

Enfin, aux amies pédiatres d'ici, parties ailleurs, Hélène et Anne-Sophie, belle vie à toutes les 2,
Et à celles venues d'ailleurs mais toujours ici ;
Ombeline et Guillaume, pour leur authentique amitié et leur enthousiasme communicatif, à nos exploits sportifs passés et à venir,
Laetitia et Ronan, et leur petite Gab', pour leur amitié sincère et leur gentillesse, un merci tout spécial à Ronan pour son aide et sa disponibilité,
Lauriane et Alan, pour leur amitié fidèle et leur ouverture d'esprit,
Julie et Adrien, et leur grande Laura, pour leur amitié sportive et festive pleine de promesses.

A mes proches,

A mes parents, pour leur soutien indéfectible, leur implication dans ma réussite, les valeurs transmises, le goût du travail, l'envie de réussir, et tout le reste… ; je vous remercie de m'avoir porté jusque là et je vous dédie cette thèse, comme la précédente, en guise de reconnaissance.…

A ma sœur Anne-Laure, ma petite sœur, ma protégée, pour le trop peu de temps partagé, pour ton soutien continu ; tes voyages t'ont enrichi et épanoui, tes exploits sportifs m'ont impressionné ; ton rapprochement géographique et affectif me réjouit sincèrement…

A mon frère Arnaud, malgré l'éloignement ; votre présence avec Cristina me fait sincèrement plaisir, vous êtes toujours présents dans les moments importants. Vivement les retrouvailles entre cousins-cousines !

A mes filleuls, Paul et Thomas,

A mes neveux, en particulier ma petite Laura,

A mes beaux-parents, pour leur soutien et leur compréhension,

A Jean-François, pour avoir respecté mes choix et mes envies, pour le soutien et la patience dont tu as dû et su faire preuve, pour les sacrifices concédés. A notre avenir, chargé de projets et de bonheurs simples…

A Capucine, le bonheur à l'état brut de ces 20 derniers mois, le moteur de mes instants fragiles… Ton sourire, ta malice, tes beaux yeux, tes bouclettes, ta tendresse égaient chacune de mes journées. Aux joies à venir !

# *SERMENT*

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

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

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

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».*

# TABLE DES MATIERES

SERMENT ..... 18
ABREVIATIONS ..... 22
INTRODUCTION ..... 24

**PREMIERE PARTIE : L'ANEMIE DU PREMATURE** ..... 26
I. L'ANEMIE DU PREMATURE ..... 27
A. PHYSIOPATHOLOGIE ..... 27
B. RISQUES DE L'ANEMIE ..... 30
II. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PREMATURE ..... 31
A. GENERALITES ..... 31
B. CARACTERISTIQUES DE LA TRANSFUSION EN CGR CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE ..... 33
1. Objectifs de la transfusion en CGR ..... 33
2. Indications et seuils transfusionnels ..... 34
3. Effets indésirables de la transfusion chez le prématuré ..... 36
4. Etudes récentes évaluant la balance bénéfices-risques de la transfusion en CGR chez le prématuré ..... 38
C. APPORT DE L'ERYTHROPOÏETINE HUMAINE RECOMBINANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PREMATURE ..... 40
1. Bénéfices ..... 40
2. Risques réels ou potentiels ..... 42
III. RECOMMANDATIONS ET BONNES PRATIQUES ..... 43
A. MISE EN PLACE DU PROTOCOLE DE TRANSFUSION CHEZ LE PREMATURE A LA MRUN ..... 43
B. DEMARCHE QUALITE ..... 45
IV. CONCLUSION ..... 48

**DEUXIEME PARTIE : TRANSFUSIONS EN CGR DANS LE CADRE DE L'ANEMIE DU PREMATURE A LA MRUN : ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'ANNEE 2011** ..... **49**
I. INTRODUCTION – OBJECTIFS DE l'ETUDE ..... 50
II. POPULATION ET METHODE ..... 51
A. POPULATION DE L'ETUDE ..... 51
B. METHODE ..... 52
III. RESULTATS ..... 54
A. POPULATION DE L'ETUDE ..... 54

1. Caractéristiques de la population étudiée ..... 54
2. Évolution clinique de la cohorte ..... 57
3. Evolution des paramètres hématologiques de la cohorte ..... 61
4. Données maternelles ..... 63
B. LES TRANSFUSIONS EN CGR ..... 64
1. Description globale des transfusions en CGR ..... 64
2. Types de transfusions en CGR ..... 67
3. Efficacité des transfusions en CGR ..... 69
4. Survenue d'effets indésirables aigus liés à la transfusion en CGR ..... 70
5. Evaluation de la conformité au protocole transfusionnel de service ..... 70
C. EVALUATION DES MESURES ASSOCIEES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE ..... 77
1. Mise en place des traitements associés : érythropoïétine humaine recombinante, fer et vitamine B9 ..... 77
2. Information parentale et justification médicale de la transfusion en CGR ..... 80
3. Prélèvements sanguins ..... 80
4. Alimentation entérale ..... 81
IV. DISCUSSION ..... 82
A. POPULATION ETUDIEE ..... 84
1. Caractéristiques de la population étudiée en 2011 ..... 84
2. Evolution clinique de la cohorte ..... 86
3. Evolution des paramètres hématologiques ..... 89
B. LES TRANSFUSIONS EN CGR ..... 90
1. Description globale des transfusions en CGR ..... 90
2. Types de transfusions en CGR ..... 92
3. Efficacité des transfusions en CGR ..... 93
4. Survenue d'effets indésirables aigus liés à la transfusion en CGR ..... 94
5. Evaluation de la conformité au protocole transfusionnel du service ..... 95
C. EVALUATION DES MESURES ASSOCIEES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE ..... 105
1. Mise en place des traitements associés : érythropoïétine humaine recombinante, fer et vitamine B9 ..... 105
2. Information parentale et justification médicale de la transfusion en CGR ..... 110
3. Prélèvements sanguins ..... 110
4. Alimentation entérale ..... 112
D. LIMITES DE NOTRE ETUDE ..... 113
E. PROPOSITIONS D'AMELIORATION ..... 114

CONCLUSION ..... 119
BIBLIOGRAPHIE ..... 120
ANNEXES ..... 125

# ABREVIATIONS

| | | |
|---|---|---|
| AFSSAPS | : | agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé |
| AG | : | âge gestationnel |
| AIMF | : | alloimmunisation maternofœtale |
| AMM | : | autorisation de mise sur le marché |
| AUDIPOG | : | association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie |
| CGR | : | concentré de globules rouges |
| CME | : | commission médicale d'établissement |
| CNIL | : | commission nationale de l'informatique et des libertés |
| CTS | : | centre de transfusion sanguine |
| DBP | : | dysplasie bronchopulmonaire |
| DIM | : | département d'information médicale |
| ECMO | : | extracorporeal membrane oxygenation |
| ECUN | : | entérocolite ulcéronécrosante |
| EEG | : | électroencéphalogramme |
| EFS | : | établissement français du sang |
| EPO | : | érythropoïétine |
| EPP | : | évaluation des pratiques professionnelles |
| ETF | : | échographie trans-fontanellaire |
| $FiO_2$ | : | fraction inspirée en oxygène |
| $H_2O$ | : | abréviation chimique de l'eau |
| HAS | : | Haute Autorité de Santé |
| Hb | : | hémoglobine |
| HbA | : | hémoglobine adulte |
| HbF | : | hémoglobine fœtale |
| HIV | : | hémorragie intraventriculaire |
| Ht | : | hématocrite |
| IC | : | intervalle de confiance |
| IV | : | intraveineux |
| IRM | : | imagerie par résonnance magnétique |
| LMPV | : | leucomalacie périventriculaire |
| MRUN | : | maternité régionale universitaire de Nancy |
| NO | : | monoxyde d'azote |
| PMD | : | protocole monodonneur |
| PMSI | : | programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PN | : | poids de naissance |
| PPC | : | pression positive continue |
| RCIU | : | retard de croissance intra-utérin |
| r-EPO | : | érythropoïétine humaine recombinante |
| ROP | : | retinopathie of prematurity (= rétinopathie du prématuré) |
| RPL | : | Réseau Périnatal Lorrain |
| RR | : | risque relatif |
| SA | : | semaine d'aménorrhée |
| SC | : | sous-cutané |

| | | |
|---|---|---|
| SFN | : | société française de néonatologie |
| SMUR | : | Service Mobile d'Urgence et de Réanimation |
| TANEC | : | Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis |
| TRAGI | : | Transfusion-Associated Gut Injury |
| TRALI | : | Transfusion Related Acute Lung Injury |
| UI | : | unités internationales |

# INTRODUCTION

Les nouveau-nés prématurés présentent une anémie physiologique beaucoup plus précoce, sévère et prolongée que les nouveau-nés à terme. Chez ces derniers, elle est maximale entre 6 à 10 semaines de vie, alors qu'elle peut exister dès les premiers jours de vie chez les enfants prématurés (1). Cette anémie est multifactorielle avec une part physiologique et une part iatrogène. La transfusion sanguine en concentrés de globules rouges (CGR) a longtemps été la seule thérapeutique efficace disponible. En raison des risques inhérents à cette pratique, en particulier infectieux et immunologique, ainsi que de son coût, les services de néonatologie ont développé d'efficaces stratégies d'épargne transfusionnelle.

Dans les années 1990, l'érythropoïétine humaine recombinante (r-EPO) a été mise en place afin de stimuler l'érythropoïèse endogène. Parallèlement, on a essayé de réduire les volumes sanguins prélevés, optimiser l'alimentation et améliorer les supplémentations martiale et vitaminique pour prévenir et limiter l'anémie dans cette catégorie de patients. Enfin l'amélioration des pratiques médicales et la mise en place de protocoles précis de prise en charge de l'anémie du prématuré au sein des services de néonatologie ont permis de diminuer significativement le nombre de transfusions dans cette population.

Dans le service de néonatalogie de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), ces mesures ont été instaurées depuis plusieurs années pour diminuer l'exposition transfusionnelle en CGR des nouveau-nés prématurés. Le protocole transfusionnel actuel est le fruit de 2 interventions successives d'amélioration des pratiques, l'une réalisée en 1998, l'autre en 2004. Depuis, les pratiques locales ont évolué, de même que les pratiques internationales. Concernant la transfusion en CGR, les indications sont de plus en plus restrictives afin de réduire au minimum l'exposition transfusionnelle des nouveau-nés prématurés.

C'est dans ce contexte et dans le cadre de la démarche qualité du service et de l'établissement que nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) concernant les transfusions en CGR chez le nouveau-né prématuré. La démarche consiste à étudier les pratiques médicales sur ce sujet précis dans le service de néonatologie de la MRUN et de les comparer au protocole de service en vigueur ainsi qu'aux recommandations professionnelles. Elle vise également à améliorer les pratiques internes en actualisant le

protocole existant avec les nouvelles recommandations et données de la littérature médicale, en particulier concernant la réduction de l'exposition transfusionnelle des nouveau-nés prématurés. Pour mettre en œuvre cette EPP, nous avons réalisé une étude rétrospective concernant la prescription des transfusions en CGR sur l'année 2011 dans le service de néonatologie de la MRUN.

# PREMIERE PARTIE :

## L'ANEMIE DU PREMATURE

# I. L'ANEMIE DU PREMATURE

## A. PHYSIOPATHOLOGIE

L'anémie chronique du prématuré est généralement une anémie normocytaire, normochrome et hypogénérative. Elle se rencontre d'autant plus fréquemment que l'enfant est né très prématurément et de petit poids de naissance (< 1500 g). Sa physiopathologie est complexe, alliant des facteurs physiologiques et non physiologiques. Elle est d'autant plus sévère et prolongée dans le temps que l'enfant est malade.

Pendant la période fœtale, il existe une hypoxie intra-utérine relative. L'hypoxie tissulaire est un facteur favorisant l'érythropoïèse, réalisée au niveau hépatosplénique chez le fœtus puis exclusivement au niveau médullaire après la naissance à terme. L'érythropoïèse est stimulée par l'érythropoïétine (EPO), hormone synthétisée au niveau hépatique chez le fœtus puis au niveau rénal chez l'enfant et l'adulte. Ainsi, l'EPO assure la prolifération et la différenciation des cellules souches médullaires de la lignée érythrocytaire. En réponse à l'hypoxie intra-utérine, l'érythropoïèse fœtale est fortement stimulée, expliquant la polyglobulie physiologique relative du nouveau-né. Le taux d'hémoglobine (Hb) est en effet le plus souvent supérieur à 17-18 grammes par décilitre (g/dL) (1).

A la naissance, il existe une forte élévation de la pression partielle en oxygène par rapport à la vie intra-utérine, responsable alors d'un effondrement de la production d'EPO. De plus chez le fœtus et pendant les premiers jours de vie du nouveau-né, la synthèse d'EPO est encore hépatique, organe peu sensible à l'hypoxie et à l'anémie contrairement au rein. Cette régulation est adaptée aux conditions de vie intra-utérine, évitant ainsi des taux trop importants d'hématocrite et une hyperviscosité sanguine. En outre, le switch foie-rein pour la production d'EPO est déterminé à la conception et ne survient pas plus précocement en cas de naissance prématurée.

Il s'ensuit donc physiologiquement après la naissance, qu'elle soit à terme ou prématurée, une chute progressive en 5 à 7 jours des taux d'hémoglobine et de réticulocytes. De même, le taux des précurseurs médullaires érythroïdes chute de 35% à 15% voire moins après la première semaine de vie (1).

Le nadir du taux plasmatique d'hémoglobine chez l'enfant né à terme est atteint vers 2 à 3 mois de vie ; le taux d'hémoglobine se situe alors entre 10 et 11 g/dL. Il s'agit de l'anémie

dite « physiologique » du nourrisson, bien tolérée chez les enfants nés à terme. En revanche la chute physiologique en hémoglobine chez l'enfant né prématurément et/ou de petit poids est plus importante et plus rapide, conduisant à une anémie plus sévère, plus précoce et prolongée. Le nadir se situe vers 4 à 6 semaines de vie et l'hémoglobine peut descendre aisément à 7 g/dL (2). **L'anémie du nouveau-né prématuré reflète en fait l'interruption du développement programmé normal de l'érythropoïèse**.

A cela s'ajoutent plusieurs autres processus qui vont encore aggraver cette anémie chez le prématuré :

-les hématies des nouveau-nés prématurés ont une durée de vie plus courte que celles des adultes, 60 jours versus 120 jours (1),

- le nouveau-né possède de l'hémoglobine fœtale (HbF), à forte affinité pour l'oxygène, remplacée par l'hémoglobine adulte (HbA) à faible affinité pour l'oxygène, de façon progressive à partir de 30 semaines d'aménorrhée et jusqu'à 3-4 mois de vie. L'oxygénation fœtale est facilitée au cours de la vie intra-utérine par l'HbF qui facilite le transfert d'oxygène du sang maternel à travers le placenta. En revanche, elle est moins adaptée aux conditions de vie extra-utérine riche en oxygène. En effet, à pression partielle capillaire en oxygène égale, la quantité d'oxygène libérée par l'HbF est moins importante que par l'HbA (1),

-le 2,3-diphosphoglycérate intra-érythrocytaire augmente progressivement en période post-natale, facilitant la libération de l'oxygène de l'hémoglobine (1),

-les taux d'EPO plasmatiques endogènes circulants sont relativement faibles par rapport au degré d'anémie comparés à l'adulte, car la demi-vie de l'EPO endogène est plus courte et son temps de séjour plasmatique plus bref ; de plus il existe une augmentation du volume de distribution chez le nouveau-né par rapport à l'adulte (2),

- en outre, les enfants nés prématurément ont peu de réserve martiale (inversement proportionnelle à l'âge gestationnel) car ils sont privés d'une grande partie du fer maternel et ne bénéficient pas pleinement de l'importante érythropoïèse fœtale,

- enfin, la vitesse de croissance extra-utérine est rapide et les premières semaines de vie nécessitent une production médullaire immédiate et accrue en globules rouges. Or la production d'EPO en réponse à l'anémie semble être plus faible chez l'enfant prématuré (1).

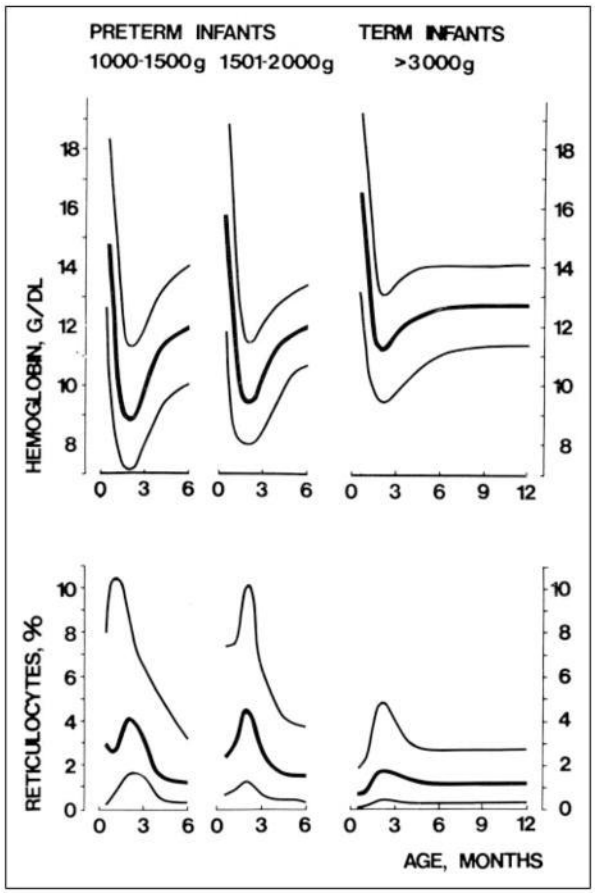



**Figure 1 : courbes comparant l'évolution des taux d'hémoglobine et de réticulocytes pendant les 6 premiers mois de vie chez les enfants nés prématurés et à terme en fonction de leur poids de naissance** (représentation de la médiane (en gras), et de l'intervalle de confiance à 95%) *Widness JA, Neoreviews* (1)*, d'après Dallman, Annu Rev Med 1981*

A ces mécanismes physiologiques, s'associent des mécanismes non physiologiques, aggravant la sévérité de l'anémie chez l'enfant né prématurément et/ou de faible poids de naissance. Ces mécanismes sont d'origine iatrogénique et/ou pathologique.

En effet, il peut exister une spoliation sanguine non négligeable due aux prélèvements sanguins itératifs réalisés les premiers jours de vie, en raison des risques inhérents à la prématurité (sepsis, troubles hématologiques, déséquilibres hydroélectrolytiques et endocriniens, adaptation de la ventilation, équilibre des traitements médicamenteux,…) et majorés par l'état pathologique de l'enfant. Ils sont responsables d'une chute de l'hémoglobine ainsi que d'une déplétion des réserves en fer (3). Les états infectieux sont, en outre, souvent responsables d'une anémie rapide par hémolyse avec insuffisance d'érythropoïèse compensatrice. Un saignement, tel que des hématomes lors de

l'accouchement ou une hémorragie (intracérébrale occulte, pulmonaire, autour de la pose d'une voie centrale,...), auront également un retentissement important du fait de la faible masse sanguine de ces nouveau-nés (environ 75 à 80 millilitres par kilogramme (mL/kg)). Ainsi, plus l'enfant est de petit poids, plus il sera exposé à la survenue d'une anémie sévère précoce et, de ce fait, à une transfusion précoce compensatrice en CGR. En réaction à cette transfusion précoce, l'érythropoïèse endogène sera encore ralentie voire stoppée du fait d'un apport facilité d'oxygène aux tissus, par remplacement de l'HbF par l'HbA. Pour finir, une alimentation inadaptée ou des apports en fer et vitamines insuffisants concourent également à majorer/prolonger cette anémie (2).

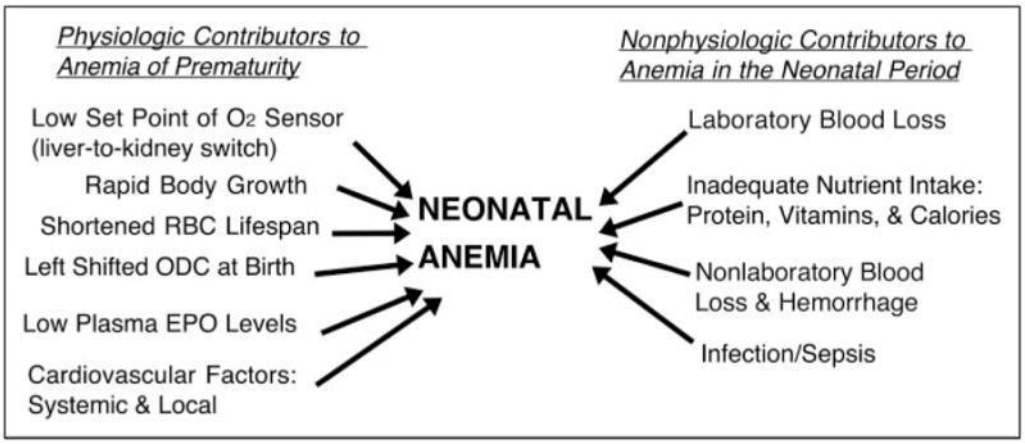



**Figure 2: Physiopathologie de l'anémie du prématuré**, d'après *Widness JA, Neoreviews* (1)
EPO=erythropoietin, ODC=oxygen dissociation curve, RBC=red blood cell

## B. RISQUES DE L'ANEMIE

L'anémie physiologique peu profonde du prématuré peu malade et en croissance simple est généralement bien tolérée cliniquement. Lorsqu'elle s'acutise et devient sévère, son expression clinique peut prendre différentes formes, le plus souvent peu spécifiques de leur cause initiale.

Les signes classiques de l'anémie peuvent être présents, à savoir tachycardie, pâleur, hypotonie, dyspnée, fatigabilité à l'effort, voire authentique malaise.
D'autres manifestations sont plus évocatrices d'anémie chez le nouveau-né prématuré comme les apnées, les épisodes de bradycardie associés parfois à des désaturations ; ces

effets sont délétères pour le développement et la croissance cérébrale. L'anémie est également responsable de difficultés alimentaires et d'absence de gain pondéral. L'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) est une pathologie multifactorielle du prématuré et de l'hypotrophe, très souvent associée à l'anémie, sans qu'un lien de causalité directe ne soit clairement établi. En effet, en cas d'anémie importante du prématuré, il peut exister une altération du flux sanguin mésentérique responsable d'une hypoxie voire d'une ischémie digestive avec lésions de la muqueuse digestive, pouvant aller du simple météorisme abdominal à la perforation digestive (4).

# II. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PREMATURE

## A. GENERALITES

La transfusion itérative en CGR a longtemps été le principal et seul traitement de l'anémie du prématuré. Cependant, depuis la fin des années 1990, l'introduction de l'EPO exogène et la mise en place de recommandations strictes de transfusions, le taux de transfusions de CGR en période néonatale a fortement chuté. L'épargne transfusionnelle chez le nouveau-né prématuré reste l'objet de nombreuses réflexions; c'est pourquoi plusieurs stratégies sont discutées et mises en œuvre dans les services de néonatologie, le plus souvent en association. Leurs voies d'action sont variables mais complémentaires et se déclinent en trois grands axes : « augmenter » la masse sanguine de l'enfant à la naissance, limiter les prélèvements, et enfin favoriser la production érythrocytaire endogène.

1) Deux stratégies ont actuellement été décrites **pour tenter d'augmenter la masse sanguine à la naissance.**

**Le clampage retardé du cordon** est un geste décrit depuis près d'un demi-siècle (5). Une analyse d'études randomisées contrôlées publiée en 2008 (6) a permis de démontrer qu'un clampage du cordon reporté d'au moins 30 secondes chez des enfants prématurés majorait l'hématocrite dans les premières heures de vie, diminuait de moitié le risque transfusionnel, réduisait le nombre de transfusions par enfant et abaissait le risque d'hémorragies intraventriculaires (HIV).

**La « traite du cordon » après la naissance** est une alternative proposée au clampage retardé du cordon. Il s'agit d'une méthode active permettant de transférer rapidement un maximum de sang du placenta vers le nouveau-né, y compris lorsque le prématuré est en mauvais état général à la naissance (et ne peut attendre 30 secondes avant d'être pris en charge) ou est extrait par césarienne (position alors au dessus du niveau placentaire). Il semblerait que ces 2 techniques soient équivalentes et procurent les mêmes résultats malgré un rendement très imparfait (5).

2) **La réduction du nombre et du volume des prélèvements sanguins** faits aux nouveau-nés est une préoccupation constante des équipes médicales. La spoliation sanguine iatrogène des premières semaines de vie serait un facteur causal majeur de l'anémie du prématuré. En effet, il existe une concordance temporelle entre l'intensité des prélèvements sanguins et l'administration des transfusions. Les prélèvements sont les plus importants les premières semaines de vie lorsque l'enfant est le plus malade, et les transfusions sont majoritairement administrées le 1$^{er}$ mois de vie (environ 50% les 2 premières semaines de vie, 70% les 4 premières semaines de vie) (1). On observe également une relation directe entre le volume sanguin prélevé et le volume sanguin transfusé (coefficient de corrélation de 0,73 à 0,91 selon les études)(1). Cette spoliation « médicale » atteint selon les auteurs entre 11 à 22 mL/kg de poids corporel par semaine de vie, ce qui représente 15 à 30% du volume sanguin circulant (1). Ces dernières années, les progrès réalisés sur les méthodes d'analyses des prélèvements ont permis de diminuer le volume des échantillons sanguins, et le monitorage non invasif de certaines données biologiques a permis d'épargner de nombreux prélèvements. En outre, il serait possible, dès la naissance, de réaliser les premiers prélèvements sanguins du nouveau-né à partir du sang prélevé directement au cordon. Plusieurs études ont été menées pour comparer les résultats des différents sites de prélèvements ; il ne semble pas y avoir de différence significative en particulier pour l'hémoglobine, et les faibles variations observées ne modifient pas la prise en charge médicale du nouveau-né (5). Même les résultats des prélèvements infectieux, avec de bonnes conditions de recueil, ne sont pas différents qu'ils soient prélevés directement chez l'enfant ou sur du sang cordonal ou placentaire (5). De plus, réaliser le premier prélèvement au cordon en salle de naissance offre d'autres avantages. L'enfant n'est pas déstabilisé sur le plan hémodynamique et le résultat est obtenu plus rapidement. De fait, l'installation en secteur d'hospitalisation et le processus de stabilisation de l'enfant sont plus rapides.

Cependant tous les biologistes ne semblent pas s'accorder sur ce point. Ainsi ce type de prélèvements ne fait pas partie du guide des bonnes pratiques de notre établissement.

3) Afin **d'optimiser la production érythrocytaire**, une alimentation précoce et adaptée ainsi qu'une supplémentation systématique en fer et vitamines rapidement introduite sont indispensables. Il a également été montré qu'un apport adéquat et précoce en protéines était un important facteur de stimulation de l'érythropoïèse (5).

En parallèle, on s'est intéressé également à la possibilité de **transfusion autologue de sang placentaire dans les premiers jours de vie.** Il s'agit d'assurer le recueil, à la naissance, du sang fœtal issu du placenta, de l'autoconserver pour le transfuser ultérieurement au nouveau-né. Cette technique est cependant peu utilisée en pratique car elle nécessite une logistique coûteuse afin de prélever puis conserver ce sang en toute sécurité, notamment en éliminant la contamination bactérienne maternofœtale qui peut avoir été à l'origine de l'accouchement prématuré. Cette méthode semble donc intéressante pour diminuer l'exposition transfusionnelle pendant la période correspondant au délai d'action de l'EPO (première quinzaine de jours après la naissance), mais reste difficilement compatible avec les contraintes économiques actuelles (7).

## B. CARACTERISTIQUES DE LA TRANSFUSION EN CGR CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

### 1. Objectifs de la transfusion en CGR

L'objectif premier théorique de la transfusion en CGR d'un prématuré en anémie chronique est l'amélioration du transport tissulaire en oxygène lorsque celui-ci est insuffisant pour satisfaire les besoins en oxygène d'un ou plusieurs organes. L'hypothèse communément acceptée est que l'augmentation de la masse sanguine par la transfusion en CGR favorise l'oxygénation tissulaire. Ainsi les effets délétères de l'anémie sont limités (8).

Dans la pratique, la transfusion en CGR est réalisée pour maintenir un taux minimal d'hématocrite ou d'hémoglobine défini comme le taux minimal d'hémoglobine nécessaire à un bon développement sans complication. Ce taux optimal d'hématocrite est variable selon

la sévérité de la pathologie présentée par l'enfant et son âge post-natal, mais n'est pas consensuellement défini à un nombre précis ; le plus souvent, il est laissé à l'appréciation libre du médecin en charge de l'enfant, ou alors a été l'objet de la rédaction de guidelines de service.

Après réalisation d'une transfusion en CGR, l'efficacité transfusionnelle à court ou à long terme est, quant à elle, difficile à mettre en évidence de façon unanime et consensuelle, et les études sur le sujet n'apportent pas de preuves formelles (8). Ainsi, certaines études ont montré que l'augmentation du débit cardiaque et de la fraction d'extraction en oxygène observée lorsqu'un prématuré est anémique, régressait dans les suites de la transfusion en CGR (8). D'autres études se sont intéressées à l'oxygénation tissulaire locorégionale avant et après transfusion en CGR ; elles s'accordent à dire que l'oxygénation tissulaire, en particulier au niveau cérébral, est nettement améliorée après transfusion (9) (10). En outre, l'hémoglobine des CGR est de type A, donc la libération d'oxygène est facilitée par rapport à l'Hb de type F; l'oxygénation tissulaire serait ainsi immédiatement augmentée après la transfusion (7).

Enfin, l'efficacité transfusionnelle peut également être appréciée par la disparition des signes cliniques liés à l'anémie, tels que les apnées ou les détresses respiratoires (8).

## 2. Indications et seuils transfusionnels

La détermination d'une indication transfusionnelle chez le nouveau-né est donc complexe et ne devrait pas s'apprécier sur les seuls paramètres hématologiques. Cependant en l'absence de marqueurs diagnostiques spécifiques du défaut d'oxygénation tissulaire, les recommandations transfusionnelles sont le plus souvent basées, en pratique, sur des seuils d'hématocrite ou d'hémoglobine associés à des critères cliniques d'appréciation souvent subjective.

L'indication transfusionnelle est **proposée** pour un seuil donné d'hématocrite ou d'hémoglobine reposant sur un faisceau d'arguments, prenant en compte en particulier l'âge gestationnel, l'âge post-natal, le soutien ventilatoire, la stabilité hémodynamique, ainsi que les signes de mauvaise tolérance clinique de l'anémie. La prévision d'une intervention

chirurgicale, du fait de la faible réserve en masse sanguine d'un enfant prématuré ou hypotrophe, est également un paramètre majeur pris en compte (7).

Les pratiques transfusionnelles en service de néonatologie ont largement évolué avec le temps, que ce soit avant ou après l'introduction de l'EPO. Les premières recommandations concernant les transfusions en CGR chez le prématuré datent de 1992 au Canada, puis de 1994 au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. En 1995, Shannon et son équipe, dans un article mettant en évidence l'impact majeur de l'introduction d'un traitement par EPO sur l'épargne transfusionnelle chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids de naissance, ont proposé un protocole de transfusion élaboré dans le cadre d'une politique transfusionnelle restrictive (figure 3) (11). Une modification profonde des pratiques transfusionnelles chez les nouveau-nés prématurés s'est alors opérée dans les services de néonatologie ayant adopté leur stratégie. Dans le but de diminuer les transfusions en CGR, de nombreux centres de néonatologie ont élaboré leur propre protocole transfusionnel à partir de ces guidelines (12).

Ainsi, après plusieurs évaluations des pratiques professionnelles concernant la transfusion en CGR des prématurés, le service de néonatologie de la MRUN a élaboré en 2003 son propre protocole inspiré des recommandations et guidelines de Shannon (Annexe 1).

Parallèlement, en France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) avait édité en 2002 un argumentaire sur la transfusion de globules rouges en néonatalogie (7). Cependant, en raison de l'absence de preuves scientifiques robustes, les auteurs n'ont pas recommandé de seuils transfusionnels stricts en transfusion de CGR chez le prématuré, mais ont proposé, à titre indicatif, **des seuils au-delà desquels une transfusion en CGR chez le grand prématuré n'était « *a priori* pas indiquée** » ! Ainsi, ils retiennent un seuil d'hémoglobine à 12 g/dL pendant la période de soins intensifs, puis 10 g/dL après stabilisation clinique pendant les deux premières semaines de vie, et enfin 7 g/dL au-delà des 2 premières semaines de vie si la réticulocytose est inférieure à 100 000/millimètre-cube ($mm^3$). Une actualisation des recommandations par la HAS, en partenariat avec la Société Française de Néonatologie, la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle et l'Etablissement Français du Sang est en cours ; les données doivent être publiées au premier trimestre 2014 (13) (14).

Transfuse infants at hematocrit ≤20%
(a) if asymptomatic with reticulocytes <100 000/μL
Transfuse infants at hematocrit ≤30%
(a) if receiving <35% supplemental hood oxygen
(b) if on CPAP or mechanical ventilation with mean airway prssure <6 cm $H_2O$
(c) if significant apnea and bradycardia are noted (>9 episodes in 12 h or 2 episodes in 24 h requiring bag and mask ventilation) while receiving therapeutic doses of methylxanthines
(d) if heart rate >180 beats/min or respiratory rate >80 breaths/min persists for 24 h
(e) if weight gain <10 g/d is observed over 4 d while receiving ≥100 kcal/kg/d
(f) if undergoing surgery
Transfuse for hematocrit ≤35%
(a) if receiving >35% supplemental hood oxygen
(b) if intubated on CPAP or mechanical ventilation with mean airway pressure ≥6–8 cm $H_2O$
Do not transfuse
(a) to replace blood removed for laboratory tests alone
(b) for low hematocrit alone

*Abbreviation: CPAP, continuous positive airway pressure by nasal or endotracheal route.

**Figure 3 : critères transfusionnels proposés par Shannon en 1995 (11)**

Actuellement, la détermination des seuils transfusionnels fait débat, la volonté étant une diminution maximale du nombre de transfusions en CGR. En effet, même si l'on admet que transfuser, quelque soit la sévérité de l'anémie, peut améliorer l'oxygénation tissulaire, la transfusion en CGR n'est pas dénuée d'effets indésirables ; en outre on ne connaît pas les seuils en dessous desquels l'anémie est systématiquement délétère pour le nouveau-né, d'autant plus s'il est prématuré. Il est possible que le risque de transfuser puisse être supérieur au bénéfice attendu.

## 3. Effets indésirables de la transfusion chez le prématuré

En sus des risques inhérents à toute transfusion en CGR, en particulier infectieux et immunologiques, certains semblent attribuer à la transfusion en CGR des risques spécifiques chez les nouveau-nés prématurés, en particulier ECUN et HIV (15).

*En effet, la littérature médicale est riche en articles évaluant **l'association de la transfusion en CGR à l'ECUN, dénommée TANEC** (Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis).

Depuis 2005, plusieurs études tentent de démontrer que la transfusion en CGR est un facteur de risque indépendant d'ECUN. Aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée mais plusieurs méta-analyses d'études observationnelles ont été publiées (15)(16) (17). Il existerait un lien de temporalité entre transfusion de CGR à un prématuré anémique et survenue d'une ECUN. Ainsi 25 à 30 % des ECUN surviendraient dans les 48 heures suivant une transfusion en CGR, et plus particulièrement dans les 12 à 24 heures. De plus, les prématurés développant une TANEC seraient prédisposés à faire des formes plus sévères d'entérocolite (16). Ces derniers seraient des nouveau-nés plus fragiles que ceux présentant une ECUN sans lien avec une transfusion; ils semblent plus jeunes, de plus faibles poids, et sont plus malades sur le plan cardiorespiratoire. Ces prématurés sont à plus haut risque de mortalité (15) (17). Une autre entité a également été définie, à savoir le TRAGI (Transfusion-Associated Gut Injury) (18). Il s'agirait de lésions digestives survenant précocement après la transfusion en CGR pouvant être responsables de la survenue tardive d'ECUN (18). Ce terme a été défini par analogie à la physiopathologie des lésions pulmonaires associées à la transfusion chez l'adulte, le TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces pathologies ne sont pas tous élucidés. Tout d'abord, l'anémie est responsable d'une diminution de la perfusion mésentérique ; ainsi, après la transfusion, se formeraient des lésions d'ischémie-reperfusion (16). Les lésions intestinales seraient dues en partie à l'activation des neutrophiles dans la circulation mésentérique par des éléments (cytokines, anticorps anti-neutrophiles du donneur) libérés par la poche de globules rouges pendant son stockage. Pendant cette période, on observe également une lyse des globules rouges libérant de l'hémoglobine. Cette hémoglobine libre a une forte affinité pour le monoxyde d'azote (NO), altérant ainsi la vasodilatation mésentérique médiée par le NO. Mais plusieurs études cliniques semblent infirmer cette hypothèse intellectuellement séduisante, car il n'a pas été mis en évidence de lien entre survenue d'ECUN et l'âge du produit sanguin transfusé. Enfin, le flux sanguin mésentérique n'augmenterait pas de façon habituelle en période post-prandiale pendant la transfusion. Par précaution, de nombreuses équipes de néonatologie (dont la nôtre) ont pris pour habitude d'arrêter toute alimentation entérale pendant les heures de la transfusion en CGR (19). Une équipe avance, d'après leur étude publiée en 2010, que l'alimentation, en la limitant au lait de femme, pourrait être maintenue pendant la transfusion, car la survenue de TANEC serait plus élevée chez les nouveau-nés nourris au lait artificiel (20). La mise en

œuvre d'études de meilleure méthodologie avec davantage de patients semble nécessaire afin de confirmer l'existence de telles pathologies et prendre en compte tous les facteurs confondants.

*La transfusion en CGR a également été incriminée dans **la survenue d'hémorragie intraventriculaire (HIV).** La transfusion pourrait altérer l'hémodynamique en modifiant la fonction cardiaque et ainsi favoriser la rupture de vaisseaux sanguins cérébraux de petit calibre (10). Baer et al. en 2011 ont montré, sans pouvoir l'expliquer, que la transfusion précoce (< 7 jours de vie) en CGR était un facteur de risque indépendant d'HIV sévère. Ils ont montré qu'il existait une relation entre la réalisation d'une transfusion en CGR et l'apparition d'une HIV sévère d'une part, et l'extension d'une HIV de grade 1 en HIV de grade 3 voire 4 d'autre part (21) (22). Cette même équipe a également mis en évidence une diminution significative du nombre d'HIV chez leurs prématurés après introduction de règles strictes de transfusion en CGR responsables d'une nette diminution du nombre de transfusions !

***D'autres effets indésirables** sont parfois également attribués à la transfusion en CGR. Myashiro *et al.* ont montré en 2011 dans une étude prospective que la transfusion en CGR était un facteur de **risque indépendant de mortalité** chez les prématurés de très petit poids de naissance (23). D'autres (Valieva *et al.* en 2006, (24)) ont mis en évidence **un risque significativement augmenté de dysplasie bronchopulmonaire (DBP)** dans une étude rétrospective sur les effets de la transfusion chez les enfants de petits poids de naissance. L'étude de Bell *et al.* a mis en évidence une majoration de la **fréquence des apnées moyennes et sévères chez le prématuré transfusé à des seuils plus faibles d'hématocrite** (25). Plusieurs équipes auraient mis en évidence un lien entre transfusion et **rétinopathie de la prématurité** sans parvenir à l'expliquer (26). Enfin, les transfusions en CGR peuvent être responsables d'une **surcharge martiale non négligeable**.

### 4. Etudes récentes évaluant la balance bénéfices-risques de la transfusion en CGR chez le prématuré

Plusieurs études internationales contrôlées et randomisées sont parues pour évaluer les conséquences de transfusions en CGR à différents seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite. En effet, elles comparent la mise en œuvre d'une politique libérale de transfusion à seuils

d'hématocrite élevés afin d'éviter une anémie prolongée, à des directives plus restrictives, n'autorisant les transfusions qu'à des seuils d'hématocrite bien inférieurs afin d'en limiter le nombre et le volume (3) (27) (25) (28).

La Cochrane Collaboration a publié en 2011 une méta-analyse d'études randomisées-contrôlées comparant les effets d'une politique transfusionnelle restrictive versus libérale sur la morbimortalité des nouveau-nés de faible poids de naissance (29). Cinq études, soit 614 patients, ont été retenues pour la qualité de leur méthodologie. Afin de comparer strictement les transfusions à seuils bas ou élevés d'hémoglobine ou d'hématocrite, 4 études ont été sélectionnées :

- l'étude Iowa de Bell et *al.* en 2005 (100 nouveau-nés prématurés entre 500 et 1300 g à la naissance, issus d'un centre américain unique) (25),
- l'étude PINT (the Premature Infants in Need of Transfusion study) en 2006, de Kirpalani et *al*. (451 nouveau-nés prématurés, PN < 1000 g, AG < 31 SA, recrutés dans 10 centres au Canada, aux Etats-Unis et en Australie) (27),
- l'étude de Chen et *al.* en 2009, (étude monocentrique taïwanaise incluant 36 enfants de moins de 1500 g) (28),
- l'étude de Connelly et *al.* réalisée en 1999 sur 24 nouveau-nés et parue seulement sous forme de résumé.

Une cinquième étude déjà ancienne, réalisée par Blank en 1984, a permis la comparaison entre transfusion à un seuil défini d'hémoglobine ou d'hématocrite versus transfusion uniquement sur une symptomatologie clinique évocatrice d'anémie (considérée comme seuil transfusionnel bas dans cette méta-analyse ) (30).

La méta-analyse de la Cochrane démontre que la réduction du nombre d'enfants recevant au moins une transfusion en CGR dans le groupe à seuil bas est modeste par rapport au groupe à seuil élevé (RR=0,95 ; IC95% (0,91-1)). Il n'est pas mis en évidence de différence significative de morbimortalité (décès, lésions cérébrales, durée d'hospitalisation, atteinte neurosensorielle à 18-21 mois) entre ces 2 groupes. En ce qui concerne les autres troubles mesurés possiblement induits par la transfusion en CGR, à savoir ECUN, DBP, rétinopathie du prématuré, croissance pondérale et apnées, il n'y a pas de différence de survenue entre les 2 groupes. **En conclusion, les auteurs ne retiennent pas de risques majorés dans le groupe à**

**la politique restrictive, mais pas d'avantages majeurs à transfuser à des seuils faibles d'hémoglobine ou d'hématocrite.**

Plusieurs auteurs se sont intéressés à ces études et aux seuils transfusionnels tolérables pour cette catégorie de patients, mais, jusqu'à présent, aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée dans ce sens et aucun marqueur fiable n'a obtenu de consensus fort pour pouvoir privilégier l'une ou l'autre des stratégies.

La décision d'une transfusion en CGR chez les enfants prématurés doit donc être précautionneusement réfléchie afin d'évaluer la balance bénéfices/risques. Un protocole écrit de guidelines transfusionnelles doit être réalisé dans chaque service à partir des données existantes de la littérature et des spécificités des nouveau-nés pris en charge localement.

## C. APPORT DE L'ERYTHROPOÏETINE HUMAINE RECOMBINANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PREMATURE

### 1. Bénéfices

L'administration d'EPO en néonatalogie a été mise en place dans les années 1990 pour le traitement et la prévention de l'anémie du prématuré. L'EPO augmente la réticulocytose et par conséquent l'hématocrite. Son délai d'action est de 1 à 2 semaines ; elle n'apporte donc pas un bénéfice immédiat en terme d'épargne transfusionnelle en période néonatale précoce.

Dès les années 90, plusieurs études, en particulier celle de Maïer et Obladen en 1994 (31), ont mis en évidence l'efficacité alors incontestable de l'EPO à réduire les besoins transfusionnels. En France, l'AMM (7) en néonatologie a été délivrée en 1996 pour les enfants de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et de terme de naissance inférieur à 34 semaines d'aménorrhée ; l'administration recommandée est sous-cutanée, car la voie intraveineuse crée des pics sériques élevés entraînant une fuite urinaire donc une efficacité moindre. La posologie optimale est de 3 doses hebdomadaires de 250 UI/kg (unités internationales par kilogramme) pendant 6 semaines, à débuter dans les premiers

jours de vie. Une supplémentation en fer, entérale ou parentérale, est indispensable pour optimiser ce traitement.

Plus tard, plusieurs méta-analyses ont modéré les effets bénéfiques de l'EPO chez les nouveau-nés prématurés. En 1997, Maïer et Obladen ont affirmé que le nombre des enfants transfusés est diminué de 20%, mais ces résultats étaient probablement surestimés du fait d'imperfections méthodologiques dans les études sélectionnées. En 2001, Vamvakas et *al.* ont publié une méta-analyse de 21 études, dans laquelle ils ont mis en évidence une diminution significative du volume sanguin transfusé après traitement par EPO. La diminution du nombre de transfusions était significative mais néanmoins modeste. Cette étude concluait à l'efficacité du traitement par EPO, mais ne recommandait pas l'EPO comme un standard du traitement de l'anémie du prématuré. Garcia en 2002 et Kotto-Kome en 2004 concluent également à une réduction modeste des transfusions en CGR par l'utilisation d'EPO (32).

C'est pourquoi, la Cochrane Collaboration s'est intéressée à ce sujet et a publié en 2012 trois articles de méta-analyses évaluant l'efficacité de l'EPO à prévenir les transfusions en CGR chez les nouveau-nés prématurés (< 37 SA) et les enfants de faible poids de naissance (< 2500 g). Il s'agit d'une mise à jour de leurs publications de 2006, évaluant d'une part l'utilisation précoce d'EPO (32), d'autre part l'utilisation tardive d'EPO (33), et enfin comparant ces 2 schémas d'administration (34). Selon les auteurs, l'administration précoce avant le huitième jour de vie permettrait en théorie de diminuer voire supprimer les transfusions en CGR reçues précocement et prévenir les transfusions tardives. L'administration tardive quant à elle, entre le huitième et le vingt-huitième jour de vie, permettrait de diminuer le nombre de transfusions reçues et ainsi d'éviter l'exposition à de multiples donneurs, en particulier chez les prématurés très malades, quasi systématiquement transfusés (32).

**En ce qui concerne l'utilisation précoce d'EPO,** l'analyse de 2012 n'a pas inclus d'études supplémentaires (27 études randomisées contrôlées, incluant 2293 patients) et confirme donc point par point les recommandations de celle de 2006. Il existe une diminution significative du nombre de transfusions en CGR (RR=0,8 ; IC 95% [0,75-0,86]) et du volume total transfusé (réduction moyenne de 6mL/kg/enfant). Cependant cette diminution est faible et d'intérêt clinique limité. En outre, il semble exister une augmentation significative

du taux de rétinopathie sévère (≥ stade 3) du prématuré (RR=1,65 ; IC 95% [1,12-2,43]). C'est pourquoi les auteurs ne recommandent pas formellement l'utilisation systématique de l'EPO précoce chez le très grand prématuré (32).

**Un traitement par EPO à début tardif, au-delà de 7 jours de vie,** (28 études incluant 1361 prématurés) réduirait significativement le nombre total de transfusions en CGR (0,66 ; IC 95% [0,59-0,74]) et le nombre de transfusions par enfant, mais pas le volume total transfusé. Ce schéma ne permet pas d'économie de donneurs. Il est cependant sans conséquence délétère sur le devenir des enfants. Les transfusions qui sont très fréquentes chez le grand prématuré durant les premiers jours de vie ne semblent donc pas évitables, ni avec l'EPO précoce ni avec l'EPO tardive. Les auteurs recommandent donc de réviser les pratiques afin de limiter les transfusions les premiers jours de vie et d'utiliser au maximum les programmes « monodon-multipoche » (33).

Enfin, dans **la méta-analyse *EPO précoce versus EPO tardive*** (2 études incluant 262 prématurés), il n'y a pas de différence significative sur la réduction transfusionnelle et le nombre de donneurs entre les 2 schémas étudiés (30).

## 2. Risques réels ou potentiels

### *a) La rétinopathie du prématuré (ROP)*

Dans la méta-analyse *EPO précoce versus EPO tardive* de la Cochrane Collaboration, l'EPO précoce est associée à un risque significativement augmenté de ROP par rapport à l'EPO tardive. Le risque de rétinopathie sévère (≥ grade 3) est également augmenté mais de façon non significative (34).

Il ne s'agit pas de la seule étude ayant mis en cause l'EPO, par son effet sur l'angiogénèse, dans la survenue de rétinopathie du prématuré, et même la supplémentation martiale par le stress oxydatif induit. L'âge post-natal d'introduction de l'EPO, ainsi que la dose cumulée d'EPO sembleraient influencer le risque de survenue de ROP (35). Mais ce risque n'a pas été évalué par des études dédiées de bon niveau de preuve et un doute important persiste cependant pour certains, quant à l'innocuité totale d'utilisation de l'EPO précocement chez

le nouveau-né grand prématuré (< 28 SA). La SFN prépare des recommandations concernant l'utilisation de l'EPO à partir de la réalisation d'une étude détaillée de type « HAS ».

#### *b) Modifications des lignées hématopoïétiques*

A l'instauration du traitement par EPO, certains ont pensé qu'elle favoriserait la survenue d'infections du fait de la leuconeutropénie secondaire. Plusieurs études ont évalué ce critère particulier ; il n'a pas été mis en évidence de lien entre infection et EPO (11) (36).

# III. RECOMMANDATIONS ET BONNES PRATIQUES

## A. MISE EN PLACE DU PROTOCOLE DE TRANSFUSION CHEZ LE PREMATURE A LA MRUN

Afin d'encadrer et d'uniformiser les pratiques au sein d'un service ou d'un centre hospitalier, sont rédigés des protocoles d'aide à la prise en charge médicale. Ceux-ci ont pour vocation d'améliorer la prise en charge d'une majorité de patients présentant le même type de pathologie, pour la rendre uniforme et consensuelle. Ainsi depuis plusieurs années, dans le domaine de la néonatologie, la mise en place de protocoles de prise en charge de l'anémie chez le prématuré a été recommandée, en particulier pour encadrer la transfusion en CGR.

Il a été démontré que, la mise en œuvre, dans les services de réanimation néonatale, de protocoles avec des règles précises de transfusion permettait d'uniformiser les pratiques entre praticiens d'une même équipe et de réduire ainsi la variabilité de l'exposition transfusionnelle en CGR de tous les prématurés pris en charge dans ce service (37) (38). Néanmoins, l'équipe de Baer aux États-Unis a montré à l'aide d'un audit que la compliance au protocole diminuait avec le temps, rendant son efficience initiale moins bonne (39). L'équipe a alors mis en œuvre un programme destiné à suivre et améliorer le respect des directives transfusionnelles initiales. Ce programme a permis d'obtenir un taux de compliance au protocole de 90% et de diminuer ainsi l'exposition transfusionnelle des prématurés sans augmenter leur durée d'hospitalisation ni leur mortalité (40).

L'amélioration a même persisté l'année suivant la réalisation de ce programme de renforcement (41).

Depuis 1995, le service de néonatologie de la MRUN a décidé de mener une politique active de réduction de l'exposition transfusionnelle en établissant et réactualisant régulièrement les protocoles de transfusion en CGR et de prévention de l'anémie chez le nouveau-né prématuré. Le service de néonatalogie est un service universitaire au sein d'une maternité de niveau III, accueillant tous les très grands prématurés de la région puisqu'il s'agit du seul niveau III de Lorraine. Il regroupe une réanimation néonatale de 20 lits exclusivement médicale, les nouveau-nés étant transférés sur le site de l'hôpital d'enfant en cas de nécessité de prise en charge chirurgicale, associée à 20 lits de soins intensifs néonataux et 20 lits de néonatologie. Le service ne réalise pas d'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) ni d'hémofiltration.

Jusqu'en 1995, aucun protocole strict ne régissait spécifiquement les transfusions en CGR du prématuré. Une étude préliminaire observationnelle et rétrospective sur l'exposition transfusionnelle en CGR des nouveau-nés prématurés hospitalisés et/ou transfusés en CGR en 1995 a été menée dans le service de néonatologie (42). Ce groupe a servi de référence pour comparer l'efficacité des mesures mises en place ultérieurement.
Suite à ce travail, et afin de réduire l'exposition à de multiples transfusions et donc à de multiples donneurs, a été élaboré un programme monodonneur-multipoche avec le Centre de Transfusion Sanguine d'alors, couplé à la mise en place d'un protocole d'administration de l'EPO chez les grands prématurés de moins de 1500 g. Le protocole monodonneur-multipoche est basé sur la division d'une poche de CGR en 3 sous-unités filles maximum, d'une durée de conservation de 28 jours. Une étude prospective a été réalisée en 1998 suite à l'instauration de ces 2 nouvelles mesures, afin d'évaluer le bénéfice obtenu par rapport aux pratiques de l'année 1995 (43). Il a été mis en évidence une réduction transfusionnelle très significative dans la population des prématurés de moins de 1500 g. En effet, le nombre moyen de transfusions a chuté de 3,64 à 1,74 par enfant grâce au recours à l'EPO; en outre, un nombre significatif de nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g n'était plus transfusé (environ 30%). Enfin, le nombre de donneurs par enfant a diminué de 3,64 en moyenne à 1,2 (44) (Tableau I).

| | *Groupe I* (n = *73*) | *Groupe II* (n = *46*) | *Groupe III* (n = *113*) |
|---|---|---|---|
| Pourcentage de bébés non transfusés | 0 % * † | 19,5 % *° | 36,4 % ° † |
| Nombre de transfusion de CGR/bébé | 3,64 ± 2,91 † | 3,12 ± 2,35 ° | 1,74 ± 2,21 ° † |
| [minimum-maximum] | [1-12] | [0-8] | [0-11] |
| Nombre de donneurs différents/bébé | 3,64 ± 2,91 * † | 2,21 ± 1,49 *° | 1,20 ± 1,40 ° † |
| [minimum-maximum] | [1-12] | [0-5] | [0-7] |
| Volume total de CGR | 73,2 ± 52 † | 83,4 ± 45,2 ° | 49,3 ± 40,8 ° † |
| transfusés/bébé en mL | (médiane = 60) | (médiane = 80) | (médiane = 33) |

* $p$ <0,01 entre les groupes I et II ; ° $p$ < 0,01 entre les groupes II et III ; † $p$ < 0,01 entre les groupes I et III.

**Tableau I: impact transfusionnel de l'utilisation d'un programme monodonneur-multipoche seul (groupe II) ou combiné à un protocole d'administration précoce d'EPO (groupe III) chez des prématurés de poids de naissance <1500 grammes comparés à un groupe « référence » (groupe I)** (CGR : concentré de globules rouges ; résultats exprimés en moyenne ± déviation standard) (44)

Dans un second temps, une étude rétrospective réalisée en 2002-2003 a évalué l'impact de ces mesures sur la transfusion tardive (> 28 jours) du nouveau-né prématuré de moins de 1300 g (45). Malgré une efficacité avérée du nouveau protocole en phase précoce, il a été mis en évidence un nombre encore excessif de transfusions en période tardive (49% de la cohorte a reçu au moins une transfusion tardive), souvent chez des patients asymptomatiques, probablement lié à l'absence de protocole strict d'indication transfusionnelle dans le service concernant les prématurés en phase de croissance tardive. Ce travail a permis de compléter les insuffisances de guidelines du protocole local établi en 1998. Le protocole a ainsi été enrichi par des recommandations précises concernant les transfusions effectuées chez les nouveau-nés prématurés de plus de 28 jours de vie, après concertation des différents prescripteurs de transfusion du service de néonatologie.

**Le protocole final de service, gérant les recommandations de transfusions de CGR chez le prématuré en phase aigue ou tardive a été implémenté dans le service en 2004, sous forme de guideline écrit (annexe1).**

## B. DEMARCHE QUALITE

La qualité de la prise en charge médicale des patients est la préoccupation première de tout médecin et établissement de santé. Les professionnels de santé ont intégré depuis plusieurs années *l'Evidence-Based Medecine* (la médecine basée sur les preuves ou

médecine factuelle) comme support qualité de leurs pratiques quotidiennes afin de les améliorer sans cesse. En outre, la méthodologie d'amélioration de la qualité dans le domaine de la santé a connu une évolution rapide depuis les années 1990 (46).

Dans le but d'apprécier et de faire progresser de façon continue les pratiques médicales en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en œuvre des programmes d'assurance-qualité. Elle incite tous les établissements et professionnels de santé à évaluer leurs prises en charges médicales, par des programmes d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, d'autant que ces EPP sont intégrées à la certification des établissements de santé. Lors des visites de certification de l'établissement, les experts-visiteurs évalueront la qualité des démarches conduites, la pérennité et la mesure d'impact sur l'amélioration continue de la qualité des soins. L'HAS a édité un guide pratique en 2007 pour la mise en place de tels programmes. Une nouvelle version à été publiée en 2010 (47); elle s'inscrit dans la continuité de la version de 2007, mais avec des exigences renforcées. Par EPP, l'HAS entend « *des programmes d'activité médico-soignante, permettant, dans la prise en charge au quotidien, la mise en œuvre de manière concertée de recommandations et standards de bonnes pratiques, et comportant un volet intégré d'évaluation* ».

L'EPP se traduit donc par la mise en place :

-de protocoles de prise en charge, établis à partir des données et recommandations médicales,

-de mesure des pratiques, réalisée à partir du dossier médical ou par l'observation médicale elle-même

-d'analyse des données cliniques et des écarts avec la pratique

-de mise en œuvre d'actions d'amélioration, avec un calendrier et des actions dédiées.

La MRUN a suivi les recommandations de l'HAS et a édité en décembre 2010 une procédure d'évaluation des pratiques professionnelles à mettre en œuvre dans l'établissement (annexe 2). Elle a été rédigée par un groupe de travail dédié, vérifiée par la coordinatrice des soins puis approuvée par la commission médicale d'établissement (CME).

Au sein du service de néonatologie, nous avons décidé de réaliser une EPP sur la prise en charge de l'anémie chez le nouveau-né prématuré, et en particulier sur la transfusion en CGR. Ce choix a été guidé par plusieurs facteurs. Il s'agit d'une pathologie constante dans la population des enfants nés prématurément. En outre, elle représente une préoccupation importante et quotidienne des équipes médicales. La prévention et le traitement de cette pathologie sont essentiels, d'une part pour assurer une croissance et un développement optimaux avec le moins de complications secondaires à l'anémie, et d'autre part pour limiter au maximum l'exposition transfusionnelle en CGR non dénuée d'effets indésirables. Enfin, la dernière actualisation du protocole ayant été réalisée en 2004, il a été ressenti nécessaire d'évaluer les pratiques internes et l'évolution locale de la prise en charge de cette pathologie, ainsi que d'actualiser nos pratiques à partir des données récentes de la littérature médicale.

Pour se faire, nous avons réalisé une étude rétrospective pour évaluer les pratiques concernant la prise en charge de l'anémie chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés en 2011 à la MRUN.

# IV. CONCLUSION

L'anémie est une pathologie constante du prématuré, d'autant plus sévère que l'âge gestationnel est bas et le poids de naissance est faible. Elle est due à la conjonction de facteurs physiologiques et non physiologiques, parfois iatrogènes.

La transfusion en CGR reste indiquée dans le traitement de cette pathologie, même si l'exposition transfusionnelle a considérablement diminué ces dernières années. Les preuves de son efficacité sont difficiles à établir ; ainsi les praticiens évaluent toujours la balance bénéfice/risque. Depuis 10 ans, outre un meilleur état général global des nouveau-nés prématurés dû à la maturation anténatale par glucocorticoïdes, plusieurs effets indésirables graves spécifiques du nouveau-né (HIV et ECUN) sont attribués à la transfusion en CGR, c'est pourquoi de nombreuses équipes de néonatologie essaient de mettre en œuvre une politique transfusionnelle de plus en plus restrictive. Dans le cadre de la démarche qualité du service de néonatologie de la MRUN, nous avons entrepris une évaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge de l'anémie et la transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré. Cette démarche a pour but :

- d'évaluer les pratiques locales en les comparant aux guidelines du protocole établi en 2004 (conformes ou non conformes);
- puis de proposer des améliorations, soit en corrigeant d'éventuelles dérives, soit en actualisant nos recommandations selon la stratégie de l'Evidence-Based Medecine.

# DEUXIEME PARTIE :

## TRANSFUSIONS EN CGR DANS LE CADRE DE L'ANEMIE DU PREMATURE A LA MRU DE NANCY :

## ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'ANNEE 2011

# I. INTRODUCTION – OBJECTIFS DE l'ETUDE

Cette étude est le support de la réalisation de l'EPP sur la prise en charge de l'anémie et la transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré à la MRUN.
L'objectif de notre travail a été double.

**L'objectif principal est l'évaluation de la conformité des pratiques transfusionnelles en CGR** du service de néonatologie de la MRUN avec le protocole local en vigueur concernant la prise en charge de l'anémie du prématuré. Nous avons évalué les seuils et motifs transfusionnels en CGR, la mise en œuvre des traitements associés préventifs ou curatifs de l'anémie chronique du prématuré (EPO, fer, vitamine B9) et l'utilisation du protocole monodonneur.

**L'objectif secondaire est l'amélioration des pratiques du service**, dans le but d'optimiser encore la prise en charge de l'anémie chez l'enfant né prématurément, en particulier dans la poursuite de la réduction de l'exposition transfusionnelle. Les nouvelles recommandations, les données récentes de la littérature médicale et l'analyse de l'évolution de nos pratiques par rapport aux études antérieures réalisées dans le service permettront d'optimiser et/ou d'actualiser nos pratiques.

# II. POPULATION ET METHODE

## A. POPULATION DE L'ETUDE

Afin de vérifier la conformité des transfusions de CGR chez le prématuré (hors anémie aiguë), nous nous sommes intéressés aux nouveau-nés prématurés, transfusés en CGR à la MRUN sur une année pleine, **l'année 2011**.

La MRUN est la seule maternité de niveau III de Lorraine, accueillant ainsi tous les très grands prématurés de cette région, qu'ils soient nés dans l'établissement (*in-born*) ou transférés (*out-born*) par le SMUR néonatal (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation) à partir d'une maternité appartenant au Réseau Périnatal Lorrain (RPL).

**Les critères d'inclusion** dans l'étude étaient : naissance prématurée, c'est-à-dire strictement inférieure à 37 semaines d'aménorrhée (SA), transfusion en CGR au cours de l'année 2011 pendant l'hospitalisation à la MRUN.

**Les critères d'exclusion** étaient :

- transfusion antérieure dans un autre établissement ;
- prématuré de 36 SA inclus dans le protocole hypothermie thérapeutique contrôlée pour asphyxie sévère ;
- transfusion en urgence sur hémorragie aiguë.

Nous avons en effet exclu les enfants ayant reçu une transfusion avant leur arrivée à la MRUN, les protocoles de transfusions étant différents dans chaque établissement. Nous avons également exclu ceux qui ont subi une hypothermie thérapeutique en raison des perturbations secondaires du métabolisme et de la coagulation pouvant modifier les besoins transfusionnels par rapport aux nouveau-nés prématurés n'entrant pas dans ce protocole. La transfusion pour hémorragie aiguë, quant à elle, ne fait pas partie du protocole local de transfusion du prématuré.

Nous n'avons pas défini de critère de poids car le protocole de transfusion s'adresse à tous les enfants nés prématurément sans tenir compte de leur poids à la naissance ou au moment de la transfusion.

## B. METHODE

Pour effectuer cette EPP, nous avons réalisé une **étude rétrospective observationnelle monocentrique** dans le service de néonatalogie de la MRUN (protocole en annexe 3). La période de recueil s'est étendue sur 12 mois, **entre le 01 janvier 2011 et le 31 décembre 2011.**

Nous avons établi, *a priori*, **un cahier de recueil** pour chaque prématuré transfusé, des différents paramètres démographiques, cliniques et biologiques nécessaires à notre étude (annexe 4).

Les données ante-, per- et post-natales ont été recueillies dans les dossiers médicaux pédiatriques et gynécologiques, après accord du département d'information médicale (DIM) de l'établissement. L'anonymisation des données collectées a été respectée avec attribution d'un numéro d'étude à chaque nouveau-né transfusé, et consultation des dossiers avec recueil des données au sein de l'établissement. La déclaration de l'étude à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée à son commencement.

Nous avons recherché les paramètres immunologique et hématologique de la mère, pouvant retentir sur l'existence ou la sévérité d'une anémie chez le prématuré. Concernant les nouveau-nés, nous avons relevé les paramètres de naissance, leur évolution (hématologique, respiratoire, neurologique, digestive, staturopondérale) et le décès et/ou le transfert éventuel vers une autre maternité.

Nous **avons caractérisé chaque transfusion** et relevé les informations concernant les traitements associés, l'alimentation entérale et la quantité hebdomadaire des prélèvements sanguins.

Les transfusions en CGR chez le nouveau-né prématuré sont toutes mises en œuvre à partir du dernier protocole du service actualisé en 2004. Les prescriptions d'érythropoïétine et les supplémentations en fer et vitamine B9 sont réalisées à partir du protocole thérapeutique de prescription d'EPO établi en 1998 suite à la mise en place officielle de ce traitement dans le service (annexe 5). Le protocole monodonneur en vigueur est celui établi en collaboration avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) en 1998 lors de sa mise en place dans le service (annexe 6).

La saisie des données a été réalisée dans le logiciel EpiData et l'analyse statistique avec le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

L’évaluation réalisée dans le cadre de cette EPP repose sur une approche par comparaison sous forme d’un audit clinique ciblé. Cette méthode permet de mesurer la qualité des pratiques actuelles du service en matière de transfusion en CGR et de prise en charge de l’anémie chez le prématuré et de les comparer avec les protocoles internes. Nous pourrons alors apprécier la compliance aux protocoles et l’évolution de notre prise en charge depuis l’instauration des protocoles antérieurs, mais également analyser nos pratiques par rapport aux nouvelles recommandations et données médicales sur le sujet. L’objectif ultime de ce travail réside bien en l’amélioration de la qualité de la prise charge dans notre établissement sur ce thème précis.

# III. RESULTATS

*Bien que l'objet de notre étude porte essentiellement sur les transfusions en CGR des prématurés et leur adéquation au protocole de transfusion du service, nous ne pouvons faire l'impasse sur une brève description de la population de nouveau-nés qui ont été transfusés dans ce cadre. Ces prématurés transfusés font en effet partie de la cohorte bien plus large de prématurés pris en charge tout au long de l'année 2011 dans notre service* ***(n=520)*** *et présentent des caractéristiques démographiques et pathologiques particulières.*

## A. POPULATION DE L'ETUDE

### 1. Caractéristiques de la population étudiée

Cent quarante-huit enfants ont été transfusés en CGR en 2011 à la MRUN. Sur ces 148 enfants, 18 n'ont pas été inclus dans notre étude car ils n'étaient pas nés prématurément. Parmi les enfants *out-born* (nés prématurément dans une maternité du RPL puis transférés à la MRUN), aucun n'avait reçu de transfusion en CGR avant son arrivée dans notre service ; aucun prématuré *out-born* n'a été exclu de ce fait. Enfin, aucun nouveau-né prématuré n'a été mis en hypothermie thérapeutique (indication possible à partir de 36 SA) en 2011 à la MRUN, ni n'a reçu de transfusion en CGR pour une hémorragie aiguë massive initiale.

Ainsi 130 enfants prématurés transfusés pour anémie subaigüe ou chronique ont été inclus dans notre étude, portant sur l'ensemble de l'année 2011. Ils représentent donc 87,8% de l'ensemble des enfants transfusés à la MRUN en 2011.

Pour la présentation des résultats, les variables ont été exprimées en moyenne et écart-type lorsque leur distribution était normale, et en médiane avec minimum et maximum dans le cas contraire ou en cas de variable quantitative discrète.

**TABLEAU II: Caractéristiques de la cohorte de l'étude**

| CARACTERISTIQUES INITIALES n=130 | n | % |
|---|---|---|
| Nombre de filles/garçons | 50/80 | *38,5/61,5* |
| Age gestationnel médian (SA) | 28 *(24-36)* | |
| moyen | 29 *(ET=3)* | |
| Poids de naissance médian (grammes) | 1083 *(538-4050)* | |
| moyen | 1286 *(ET=632)* | |
| Taille de naissance moyenne (cm) | 38 *(ET=4.8)* | |
| Périmètre crânien de naissance moyen (cm) | 26,2 *(ET=3,3)* | |
| Retard de croissance intra-utérin | 14 | *10,8* |
| AVB/césarienne | 55/75 | *42,3/57,7* |
| Maturation fœtale complète | 52 | *40,3* |
| Nombre de grossesses simples/gémellaires/triples | 95/31/4 | *73,1/23,9/3,1* |
| Score d'*Apgar* à 1 minute (médiane) | 5 *(0-9)* | |
| Score d'*Apgar* à 5 minutes (médiane) | 7 *(0-10)* | |
| Nombre total de transfusions | 256 | |
| Nombre médian de transfusions par enfant | 1 *(1-7)* | |
| Nombre moyen de transfusions par enfant | 2 *(ET=1,4)* | |
| Hématocrite (%)/hémoglobine à la naissance (g/dL) (moyenne) | 44 *(19,1-55,1)*/14,8 *(6,5-18,9)* | |

*Moyenne exprimée avec l'écart-type (ET), médiane exprimée avec minimum et maximum*
*AVB=accouchement voie basse, SA=semaines d'aménorrhée, cm=centimètres, g/dL=gramme par décilitre*

Les données comparatives du tableau III concernant les populations de prématurés transfusés et non transfusés proviennent du DIM de la MRUN et ont été établies à partir de la base de données des transfusions (MATSITU) et de la base PMSI de la MRUN. Il existe une différence dans les effectifs des nouveau-nés transfusés car nous les avons sélectionnés différemment. En effet pour notre étude, nous avons étudié les transfusions réalisées en 2011 chez les enfants nés prématurément, alors que les données du DIM comportent les enfants prématurés nés en 2011 ou hospitalisés à la MRUN en 2011 à moins de 28 jours de vie et qui ont été transfusés, et ne comprennent pas les nouveau-nés nés en 2010 et transfusés en 2011 ou ceux admis en hospitalisation à plus de 28 jours de vie. Néanmoins les données du DIM restent valables et interprétables pour la population de notre étude.

**TABLEAU III: Caractéristiques de la population des nouveau-nés prématurés hospitalisés à la MRUN en 2011**

| (N=520) | Transfusés | Non transfusés | p* |
|---|---|---|---|
| **N** | 111 | 409 | |
| **Sexe : garçons** | 70 (63,1%) | 218 (53,3%) | 0,06 |
| **Terme (SA)** | | | |
| **[22-27]** | 39 (35,1%) | 11 (2,7%) | < 0,0001 |
| **[28-32]** | 52 (46,9%) | 113 (27,6%) | |
| **[33-36]** | 20 (18%) | 285 (69,7%) | |
| | | | |
| **Poids de naissance (g)** | | | |
| **< 750** | 49 (44,1%) | 68 (16,6%) | < 0,0001 |
| **[750 - 1000[** | 22 (19,8%) | 9 (2,2%) | |
| **[1000 - 1500[** | 21 (18,9%) | 68 (16,6%) | |
| **[1500 - 2000[** | 10 (9 %) | 90 (22%) | |
| **[2000 - 2500[** | 6 (5,4%) | 92 (22,5%) | |
| **[2500 - 3000[** | 1 (0,9%) | 67 (5,4%) | |
| **≥ 3000** | 2 (1,8%) | 14 (3,7%) | |
| **RCIU (< 10ème p. AUDIPOG)** | 11 (9,9%) | 43 (10,5%) | 0,85 |
| *** test du Khi2, seuil de signification α = 5%** | | | |

SA=semaines d'aménorrhée, g=grammes, RCIU=retard de croissance intra-utérin, 10ème p.=dixième percentile
AUDIPOG= association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie

L'âge gestationnel médian de naissance dans la cohorte est de 28 SA. Le prématuré le plus immature est né à 24 SA et 6 jours, et les 2 plus matures sont nés à 36 SA et 6 jours. Notre cohorte comporte significativement plus d'enfants très grands prématurés que la population des non transfusés, à savoir respectivement 35,1% de moins de 28 SA versus 2,7%.

Le poids de naissance médian est de 1083 grammes, mais avec une large dispersion des valeurs, allant de 538 g à 4050 g (Tableau II). Notons que 95 prématurés de la cohorte, soit 73,1%, ont un poids de naissance inférieur à 1500 g.

Par ailleurs, en ce qui concerne le poids de naissance en rapport avec l'âge gestationnel, on note que 10,8% des nouveau-nés transfusés en 2011 présentaient un retard de croissance intra-utérin (RCIU) évalué à partir des courbes AUDIPOG. Le RCIU, anomalie dynamique de croissance du fœtus, est responsable d'une hypotrophie à la naissance définie par un poids de naissance inférieur au dixième percentile sur les courbes de croissance de référence pour l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né.

Le taux médian d'hématocrite à la naissance est de 44% et le taux médian d'hémoglobine de 14,8 g/dL.

Au total, les prématurés transfusés en 2011 représentent **25% de la totalité des prématurés** hospitalisés à la MRUN en 2011. Chez les prématurés de petit PN, c'est-à-dire de moins de 1500 g, ce taux est de 38,8%, chez les très petits PN (< 1000 g) ce taux est de 40,3%, et chez les moins de 750 g il est de 41,9%. Chez les très grands prématurés, de moins de 28 SA, le taux de transfusion est de 78%.

## 2. Évolution clinique de la cohorte

Nous présentons dès à présent l'évolution des nouveau-nés pour nous permettre d'évaluer au mieux, dans la suite du travail, les caractéristiques des transfusions et des transfusés, en tenant compte de la gravité de la pathologie présentée par chacun et du décès éventuel du nouveau-né. Nous présentons également les complications présentées par l'ensemble des nouveau-nés nés prématurément en 2011 à la MRUN dans le tableau V.

**TABLEAU IV: Caractéristiques évolutives de la cohorte de l'étude**

| CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION n=130 | n | % |
|---|---|---|
| Hématocrite/hémoglobine à la sortie (moyenne) | 35,9 *(24,4-55,5)*/11,9 *(7,9-19)* | |
| Age médian de retour à domicile (SA) | 43 *(36-48)* | |
| Nombre d'enfants ayant reçu une ventilation mécanique | 104 | *80* |
| Nombre de jours de ventilation (médiane) | 3 *(0-41)* | |
| Nombre de jours d'oxygénothérapie (médiane) | 34,7 *(0-63)* | |
| Nombre d'enfants présentant une DBP à J28 | 67 | *51,5* |
| DBP à 36SA | 30 | *23,1* |
| Nombre d'enfants présentant une immaturité cardiorespiratoire traitée à 37 SA | 27 | *20,8* |
| Nombre d'enfants présentant des complications neurologiques | 71 | *54,6* |
| Nombre d'enfants présentant une ECUN | 17 | *13,1* |
| Nombre d'enfants décédés | 22 | *16,9* |
| Nombre d'enfants transférés en hôpital périphérique | 57 | *43,8* |

*SA= semaines d'aménorrhée, cm=centimètres, DBP=dysplasie bronchopulmonaire, J28=28ème jour, 36SA=36ème semaine d'aménorrhée d'âge corrigé, ECUN=entérocolite ulcéronécrosante*

**Tableau V : caractéristiques des nouveau-nés prématurés hospitalisés à la MRUN en 2011**

| N=520 | n | % |
|---|---|---|
| DBP 36 SA | 56 | *10,8* |
| HIV | 65 | *12,5* |
| HIV ≥ grade3 | 13 | |
| LMPV | 2 | *0,4* |
| ROP | 16 | *3,1* |
| ECUN | 22 | *4,2* |
| Décès | 22 | *4,2* |

*MRUN=maternité régionale universitaire de Nancy, DBP 36 SA=dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée, HIV=hémorragie intraventriculaire, LMPV=leucomalacie périventriculaire, ROP=retinopathie of prematurity, ECUN=entérocolite ulcéronécrosante*

## Mortalité :

Parmi les 130 nouveau-nés inclus dans l'étude, 22 sont décédés à la MRUN. Il n'y a pas eu de décès après retransfert en maternité périphérique. Tous les prématurés décédés à la MRUN en 2011 appartiennent à notre cohorte. Quinze prématurés, soit 11,5% de la totalité des prématurés hospitalisés à la MRUN en 2011 et 68% des prématurés décédés, sont décédés avant leur 28ème jour de vie. L'âge médian au décès est de 11 jours avec de grandes variations, allant du jour de la naissance à 151 jours de vie. Il s'agit de 14 garçons et 8 filles. L'âge gestationnel médian est de 27 SA, allant de 25 SA à 33 SA et 3 jours ; leur poids de naissance médian est de 1113 g, s'étendant de 538 g à 4050 g. Seuls 5 nouveau-nés parmi les 22 décédés pesaient plus de 1 kg. Avant leur décès, ils avaient reçu chacun une médiane de 2,5 transfusions en CGR, avec un minimum de 1 et un maximum de 7 transfusions.

## Morbidité :

### *Complications respiratoires :*

Les complications respiratoires concernent un nombre élevé de nouveau-nés de l'étude (tableau IV). Vingt-six nouveau-nés n'ont jamais été ventilés de façon invasive. En médiane, les autres ont été ventilés 3 jours, mais il existe une large dispersion dans le nombre de jours de ventilation. Plus de 50% des enfants présentent une Dysplasie BronchoPulmonaire (DBP) au 28ème jour de vie, 23,1% à 36 SA, et plus de 20% une immaturité cardiorespiratoire sévère, définie par la poursuite d'un traitement analeptique respiratoire après 37 semaines d'âge postconceptionnel. Dans la population totale des prématurés, seuls 10,8% des prématurés présentent une DBP à 36 SA (tableau V).

***Complications Neurologiques :***

Plus de la moitié des enfants présentent des troubles neurologiques ou neurosensoriels (surdité évaluée à partir de 36 SA par des potentiels évoqués auditifs automatisés, rétinopathie du prématuré évaluée par fonds d'yeux chez les prématurés de moins de 32 SA et moins de 1500 g à la naissance, jusqu'à maturité totale de la rétine).

Des anomalies cliniques sont mises en évidence chez 16 nouveau-nés de l'étude ; il s'agit le plus souvent d'une hypotonie. Cette anomalie s'associe à d'autres troubles neurologiques (anomalies radiologique, échographique ou électroencéphalographique, troubles visuels ou auditifs) pour 11 d'entre eux.

Sur le plan échographique, une HIV a été objectivée chez 41 nouveau-nés, soit 31,5% de la cohorte (tableau IV). Les HIV de grade 2, selon la classification de *Papile,* sont les plus nombreuses ; on en a observé 17 soit 41,5%. Les HIV de grade 1 représentent 24,3%, celles de grade 3 : 12,2% et celles de grade 4 : 19,5%. Une HIV n'a été diagnostiquée que chez 12,5% de la population totale des prématurés (tableau V), et 20% ont présenté une HIV sévère (grade ≥ 3) contre 31,7% pour notre cohorte. Des lésions de leucomalacie périventriculaire n'ont été identifiées que chez 2 des enfants de la cohorte ; aucun autre diagnostic de LMPV n'a été réalisé cette année-là.

Au niveau neurosensoriel, 12 enfants ont des lésions de rétinopathie du prématuré (ROP). Dix sont des rétinopathies de stade 2 selon la classification internationale. Un nourrisson présente une rétinopathie de stade 1 et un autre de stade 3. Aucun décollement de rétine n'a été identifié. Au total seuls 16 prématurés en 2011 ont présenté une ROP.

Cinq enfants sont suspects de surdité lors du dépistage réalisé à la maternité à partir de 36 semaines d'âge postconceptionnel et ont nécessité un examen de contrôle.

Enfin, d'autres anomalies, en particulier à l'électroencéphalogramme (EEG) ou à l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale, sont présentes chez 38 nouveau-nés.

***Complications Digestives :***

Sur le plan digestif, 17 enfants sur 130, soit 13,1% de la cohorte, ont présenté une ECUN tous stades confondus selon la classification de *Bell*. Sept avaient une ECUN stade I, 6 une ECUN de stade IIa et 3 de stade III. Parmi ces derniers, 1 est décédé à 4 semaines de vie, un a subi une résection large avec grêle court secondaire, et le 3$^{ème}$ ne présentait pas de séquelles digestives à sa sortie au domicile. Par ailleurs, 65,4% des nouveau-nés ont eu pendant leur

hospitalisation d'autres troubles digestifs ; il s'agit pour la plupart de reflux gastro-œsophagien (RGO).

***Croissance post-natale (tableau VI):***

Pour apprécier la croissance staturopondérale post-natale, nous avons utilisé les courbes de croissance de référence établies par l'OMS. Le Z-score a été calculé pour évaluer l'écart par rapport à la moyenne.

**TABLEAU VI : Evolution des paramètres auxologiques de notre population**

| EVOLUTION** | | Naissance (130 vivants) | J14 (116 vivants) | J28 (115 vivants) | Transfert (n=57) | 36 SA (111 vivants) | Sortie (108 vivants) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CROISSANCE | **Taille (cm)** | 38 (ET=4,8) | - | 40,6 (ET=4,6) | 42,1 (ET=2,9) | - | 46,7 (ET=3,5) |
| | *Données manquantes* | *0* | | *67 (58,3%)* | *13 (22,8%)* | | *28 (25,9%)* |
| | **Poids (g)** | 1286 *(ET=632)* 1083** (538-4050) | - | 1527 *(ET=523)* 1386** (835-3240) | 1926 (ET=474) | - | 2860 (ET=540) |
| | *Données manquantes* | *0* | | *9 (7,8%)* | *5 (8,8%)* | | *10 (9,3%)* |
| | **PC (cm)** | 26,8 (ET=3,3) | - | 28,5 (ET=3) | 31 (ET=2) | - | 34,3 (ET=2) |
| | *Données manquantes* | *0* | | *37 (32,2%)* | *13 (22,8%)* | | *24 (22,2%)* |

*NB: **la médiane, avec les minima et maxima, sont indiqués lorsque la médiane est différente de la moyenne*
*J14=14ème de jour de vie, J28=28ème jour de vie, 36 SA=36 semaines d'aménorrhée d'âge post conceptionnel, PC=périmètre crânien, ET=écart-type, cm=centimètre(s),*

Les mensurations moyennes de la cohorte à la naissance sont proches de la moyenne (Z-score PC à 0,15 DS, Z-score poids à -0,09 DS). On note un déficit de croissance staturopondérale de notre population au vingt-huitième jour de vie (Z-score PC à -1,1 DS, Z-score poids à -1,6 DS), puis une récupération partielle du retard au moment du retour à domicile (Z-score PC à -0,13 DS, Z-score poids à -1,1 DS). Les données manquantes concernent principalement la taille des enfants et sont plus nombreuses à J28 (Tableau VI).

***Sortie à domicile :***

Le retour à domicile pour les 108 enfants vivants a été effectué en moyenne au terme de 43 SA, soit un âge corrigé de 2 semaines.

***Transfert en hôpital périphérique :***

Par ailleurs, 57 enfants, soit 52,8% des enfants survivants pris en charge initialement dans notre service, ont été transférés vers une maternité périphérique pour poursuivre leur convalescence. L'âge postconceptionnel moyen au moment du retransfert est de 35 SA. Vingt-trois courriers de sortie des services de pédiatrie de périphérie, soit 40,4% des enfants transférés, étaient présents dans les dossiers médicaux du service. Seul 1 courrier n'a pu être obtenu secondairement malgré des demandes téléphoniques itératives auprès de l'établissement concerné.

Ainsi nous avons pu observer que 8 enfants sur les 57 transférés, soit 14% (7,4% de la population totale), ont reçu une transfusion en CGR après leur transfert. Il s'agissait d'enfants prématurés de terme et d'AG moyens comparables à ceux de notre population totale. En revanche, ces nouveau-nés avaient reçu une médiane de 2,5 transfusions (1 à 4 transfusions maximum) lors de leur séjour à la MRUN, légèrement plus que celle de notre cohorte globale. Cependant, il est intéressant de noter que sur ces 8 enfants, 6 faisaient partie du même service hospitalier pédiatrique. Il est probable que les critères transfusionnels entre centres soient différents, et que ce centre exerce une politique de transfusion en CGR plus libérale. Mais en l'absence des motifs et seuils transfusionnels des transfusions réalisées après retransfert, aucune conclusion n'est possible.

## 3. Evolution des paramètres hématologiques de la cohorte

Les bilans martiaux sont réalisés selon le protocole de service toutes les 3 semaines afin d'évaluer l'évolution de l'anémie et des réserves martiales, d'adapter les traitements et d'envisager une éventuelle transfusion (Tableau VII).

**TABLEAU VII : Evolution des paramètres hématologiques**

| EVOLUTION** | | Naissance (130 vivants) | J14 (116 vivants) | J28 (115 vivants) | Transfert (n=57) | 36 SA (111 vivants) | Sortie (108 vivants) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HEMATOLOGIE | **Hémoglobine (g/dl)** | 14,8 *(ET=2,5)* 15,2** *(6,5-20,6)* | 15 (ET=2,1) | 14,4 (ET=2,3) | 14,3 (ET=2,9) | 12,3 (ET=1,8) | 11,9 (ET=2) |
| | *Données manquantes* | *0* | *12 (10,3%)* | *34 (29,6%)* | *6 (10,5%)* | *42 (37,8%)* | *22 (20,4%)* |
| | **Hématocrite (%)** | 43,9 (ET=7) 44,5** (19,1-60) | 43,2 (ET=5,9) | 42,9 (ET=6,6) | 42,1 (ET=7,6) | 36,9 (ET=5,4) | 35,9 (ET=5,9) |
| | *Données manquantes* | *0* | *16 (13,8%)* | *36 (31,3%)* | *7 (12,3%)* | *44 (39,6%)* | *47 (43,5%)* |
| | **Réticulocytes (/mm$^3$)** | - | 234237 (ET=165703) | 263191 (ET=109030) | 202400 (ET=106287) | 181942 (ET=97719) | 138744 (ET=104831) 98952** (31000-500220) |
| | *Données manquantes* | | *22 (19%)* | *39 (33,9%)* | *13 (22,8%)* | *47 (42,3%)* | *55 (50,9%)* |
| | **Ferritinémie (µg/L)** | - | 358,5 (ET=190,3) 329** (74-1044) | 301,4 (ET=235,1) 222** (50-1250) | 216,8 (ET=114,5) 200** (74-439) | 186,3 (ET=150,2) 151** (25-989) | 148,4 (ET=120) 120,5** (23-720) |
| | *Données manquantes* | | *77 (66,4%)* | *55 (47,8%)* | 18 (31,5%) | *56 (50,5%)* | *46 (42,6%)* |

*NB : **la médiane, avec les minima et maxima, sont indiqués lorsque la médiane est différente de la moyenne J14=14ème de jour de vie, J28=28ème jour de vie, SA=semaines d'aménorrhée, ET=écart-type, g=gramme(s), g/dL= gramme(s) par décilitre, mm3=millimètre(s) cube(s), µg/L=microgramme(s) par litre*

Sur le plan hématologique, on met en évidence un taux moyen d'hémoglobine et d'hématocrite relativement stable jusqu'à J28. Ce taux est compris entre 14 et 15 g/dL pour l'hémoglobine et est supérieur à 40% pour l'hématocrite.

Au-delà, on note une chute des valeurs moyennes, avec un taux d'hémoglobine à 11,9 ±2 g/dL au moment de la sortie et un taux d'hématocrite à 35,9 ± 5,9 %.

Le taux moyen de réticulocytes atteint son maximum à J28 pour décroître jusqu'à la sortie, mais avec d'importantes variations entre les prématurés de la cohorte. Ce taux est beaucoup plus élevé dans le sous-groupe des nouveau-nés prématurés traités par EPO que dans celui ne recevant pas ce traitement (265923 versus 58308/mm$^3$).

La ferritinémie est maximale à J14 puis décroit progressivement jusqu'à la sortie, passant d'une valeur moyenne élevée de 329 µg/L à une valeur moyenne de 120,5 µg/L. Les écarts entre les nouveau-nés de la cohorte sont importants avec une large dispersion des valeurs

(tableau VII). On observe en toute logique que la ferritinémie à J28 est plus élevée chez les nouveau-nés ayant reçu plusieurs transfusions en comparaison à ceux n'en ayant reçu qu'une seule ; en effet elle est de 401,3 µg/L en moyenne chez les nouveau-nés ayant reçu 4 transfusions versus 184,7 µg/L pour ceux n'ayant reçu qu'une transfusion en CGR.

Le nombre de données manquantes est relativement important et s'accroît avec l'âge de l'enfant (Tableau VII). Au minimum, il existe 10,3% de données manquantes, allant jusqu'à un maximum de 66,4% pour la ferritinémie à J14. Pour la ferritinémie, il s'agit de dosages décalés dans le temps par rapport aux dates du relevé de l'étude ; en effet il n'est pas nécessaire d'obtenir des ferritinémies à des dates définies, mais seulement d'effectuer des dosages réguliers, couplés avec un autre prélèvement biologique. On note cependant dans notre étude que la ferritinémie n'est dosée que dans 68,7% des cas avant une transfusion tardive.

### 4. Données maternelles

Parmi elles, il existe beaucoup de données manquantes rendant les résultats partiellement inexploitables. Toutes les informations souhaitées dans notre cahier de recueil n'étaient pas disponibles dans les documents auxquels nous avions accès, en particulier les supplémentations martiales ou en vitamine B9. Cependant, nous disposions des antécédents et événements médicaux maternels majeurs ; or aucune transfusion en CGR n'était rapportée, signifiant qu'aucune des mères de nouveau-nés inclus dans l'étude n'avait présenté d'anémie sévère ante ou pernatale, ayant pu retentir sur son fœtus.

## B. LES TRANSFUSIONS EN CGR

### 1. Description globale des transfusions en CGR

Au total ce sont **256 transfusions en CGR qui ont été réalisées chez les 130 enfants inclus** dans l'étude.

Les nouveau-nés ont reçu en médiane 1 transfusion en CGR, et un maximum de 7 transfusions au cours de leur séjour à la MRUN. Les caractéristiques des différentes transfusions sont regroupées dans le tableau VIII. Toutes les transfusions ont été réalisées en secteur de réanimation ou de soins intensifs néonatals.

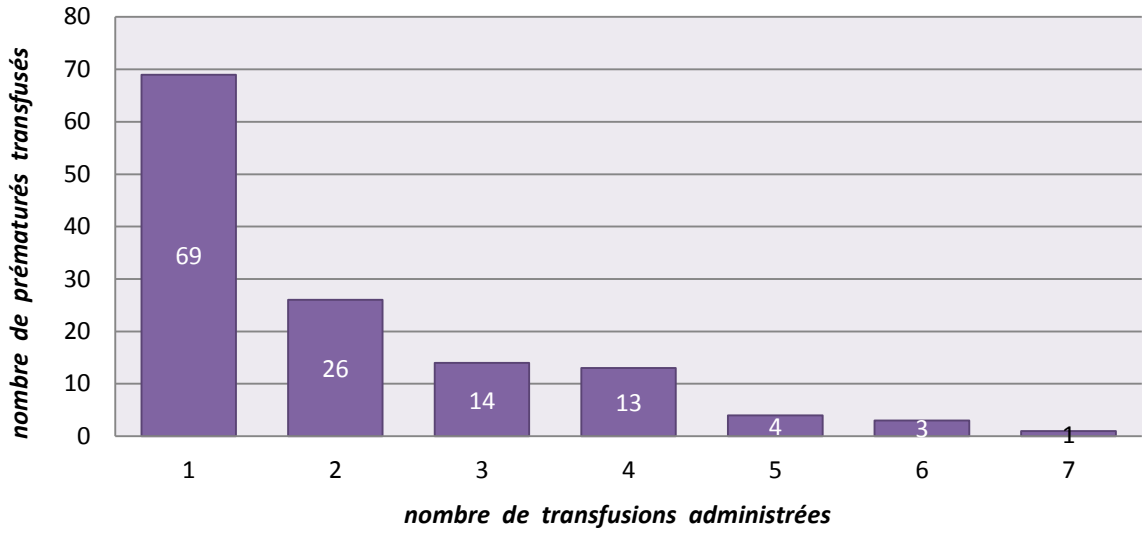



**FIGURE 4: Graphique représentant le nombre de transfusions en concentrés de globules rouges (CGR) reçus par les nouveau-nés prématurés inclus dans l'étude**

Soixante neuf nouveau-nés sur les 130, **soit 53,1% de la cohorte**, c'est-à-dire plus de la moitié des enfants transfusés en CGR en 2011, **n'ont reçu qu'une seule transfusion pendant tout leur parcours à la MRUN**. Vingt pour cent des prématurés transfusés ont reçu 2 transfusions en CGR, 10,8% en ont reçu 3, 10% en ont reçu 4, 3,% en ont reçu 5, 2,3% en ont reçu 6 et moins d'1% en a reçu 7 (figure 4).

Les nouveau-nés de PN < 1500 g ont reçu en moyenne 2,3 transfusions en CGR pendant leur hospitalisation, alors que ceux pesant au moins 1500 g en ont reçu 1,2 en moyenne.

Le volume total médian transfusé par enfant est de 32 ml avec un minimum de 13 ml (2 nouveau-nés) et un maximum de 131 ml (2 nouveau-nés en 3 transfusions).

**TABLEAU VIII : Caractéristiques descriptives des transfusions en Concentrés de Globules Rouges (CGR) de notre cohorte**

| Caractéristiques des transfusions | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nombre total de transfusions en CGR | *129* | 60 | 34 | 20 | 8 | 4 | 1 |
| Age post-natal médian (jours) | *3* | 9 | 13,5 | 18,5 | 30,5 | 50 | 71 |
| *(Min-Max)* | *(0-42)* | *(1-39)* | *(2-78)* | *(4-61)* | *(19-121)* | *(24-76)* | |
| Poids médian (g) | *1107* | 948 | 893 | 938 | 1136 | 1600 | 2121 |
| *(Min-Max)* | *(538-4050)* | *(487-3720)* | *(532-3700)* | *(694-2100)* | *(956-2622)* | *(1460-2270)* | |
| Taux d'hématocrite moyen (%) | 35*(ET=4,1)* | 35,1*(ET=3,9)* | 34,9*(ET=3)* | 33,4*(ET=3,9)* | 34,9*(ET=3,2)* | 33,4*(ET=3,2)* | 31,4 |
| médian | 35,9 | 35,8 | 34,8 | 33,9 | 34,2 | 33,2 | |
| *(min-max)* | *(20,5-41,6)* | *(19,9-40,4)* | *(26,6-39,8)* | *(25,1-39)* | *(29,6-38,6)* | *(29,9-37,5)* | |
| Taux d'hémoglobine moyen (g/dl) | 11,8 | 12 | 12 | 11,8 | 12 | 11,3 | 9,7 |
| | *(ET=1,5)* | *(ET=1,3)* | *(ET=1,4)* | *(ET=1,7)* | *(ET=1,4)* | *(ET=1,5)* | |
| médian | 12,1 | 12,3 | 12,4 | 12 | 12,2 | 10,9 | |
| *(min-max)* | *(6,5-14,1)* | *(6,9-14,2)* | *(7,8-13,7)* | *(9-14,6)* | *(9,7-14,1)* | *(10-13,2)* | |
| Volume moyen de CGR transfusé (ml/kg) | 16 | 15,7 | 15,8 | 15,4 | 16 | 15,1 | 15 |
| | *(ET=2,7)* | *(ET=2,2)* | *(ET=1,9)* | *(ET=1,9)* | *(ET=1,7)* | *(ET=0,2)* | |
| Volume moyen prélevé avant transfusion (ml/kg) | 10,1 | 20,9 | 30,6 | - | - | - | - |
| | *(ET=6,5)* | *(ET=7,9)* | *(ET=9,4)* | | | | |
| Volume médian d'alimentation entérale (ml/kg/j) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 15 |
| *(Min-Max)* | *(0-160)* | *(0-160)* | *(0-120)* | *(0-144)* | *(0-160)* | *(0-125)* | |
| Réticulocytes (nombre médian/mm$^3$) | *182664* | 100206 | 93720 | 120143 | 172000 | 130309 | 240768 |
| | *(14280-446000)* | *(8690-397000)* | *(17806-351405)* | *(16225-260199)* | *(36904-332088)* | *(118624-307560)* | |
| Nombre de PMD mis en œuvre | 102 | 56 | 29 | 19 | 7 | 3 | 1 |
| | *(79,1%)* | *(93,3%)* | (85,3%) | (95%) | *(100%)* | *(75%)* | *(100%)* |

*NB : T1 à T7=transfusion numéro 1 à numéro 7, Min-Max=minimum-maximum, g=gramme(s),* g/dl=gramme(s) par décilitre, ml/kg=millilitre(s) par kilogramme, ml/kg/j=millilitre(s) par kilogramme et par jour, *ET=écart-type,* mm$^3$=millimètre(s) cube(s), PMD=protocole monodonneur, SA=semaines d'aménorrhée

D’après le tableau IX décrivant les caractéristiques des nouveau-nés selon le nombre de transfusions en CGR reçues, plus les enfants sont prématurés et plus leur poids de naissance est faible, plus ils reçoivent de transfusions en CGR. Les figures 5 et 6 expriment ces données à l’aide de graphiques.

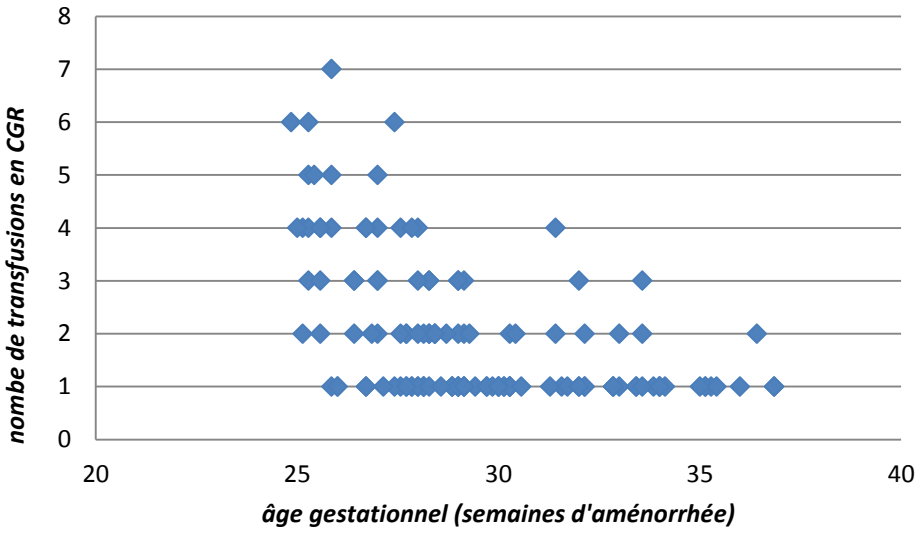



**FIGURE 5: représentation graphique du nombre de transfusions reçues selon l’âge gestationnel**

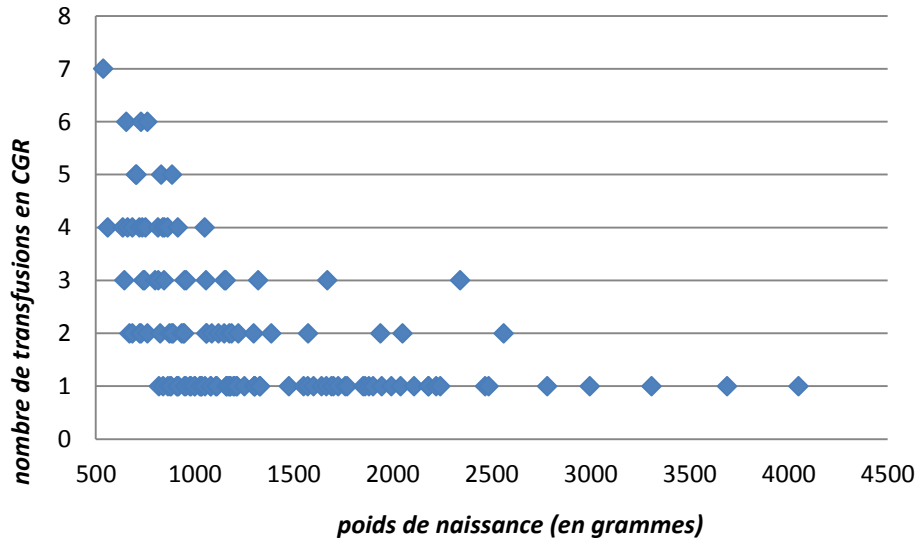



**FIGURE 6 : Représentation graphique du nombre de transfusions reçues selon le poids de naissance**

En outre les décès sont plus nombreux dans les groupes à nombre élevé de transfusions. Les enfants les plus transfusés ont également une atteinte respiratoire plus sévère, avec un nombre moyen de jours de ventilation et un âge au sevrage de l'oxygène plus élevés. Enfin, le taux d'hématocrite à la sortie diffère peu d'un groupe à l'autre alors que les réticulocytes sont d'autant plus bas que le nombre de transfusions a été élevé.

**TABLEAU IX : Caractéristiques des nouveau-nés selon le nombre de transfusions reçues**

| Nombre de transfusion(s) reçue(s) / Caractéristiques des nouveau-nés | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age gestationnel moyen (SA) | 29 | 29 | 28 | 26 | 25 | 25 | 25 |
| Poids de naissance moyen (g) | 1286 | 1143 | 1085 | 775 | 781 | 714 | 538 |
| Premier taux d'hématocrite (moyenne en %) | 43,9 | 43,5 | 42,4 | 43 | 51,3 | 40,9 | 38,6 |
| Premier taux d'hémoglobine (moyenne en g/dl) | 14,8 | 14,7 | 14,6 | 14,6 | 15,1 | 13,7 | 12,1 |
| Nombre moyen de donneurs par bébé | 1 | 1,2 | 1,8 | 2,2 | 3 | 3 | 4 |
| Pourcentage de nouveau-nés décédés | 5,4% | 6,7% | 6% | 85,7% | 0% | 50% | 100% |
| Nombre moyen de jours de ventilation | 2,1 | 6,2 | 12,2 | 11,8 | 21 | 32,7 | 25 |
| Age au sevrage de l'oxygénothérapie (en SA) | 33 | 36 | 38 | 36 | 40 | - | - |
| Hématocrite moyen a la sortie (%) | 35 | 36,8 | 37,2 | 38 | 35 | - | - |
| Taux moyen de réticulocytes à la sortie ($mm^3$) | 148735 | 147249 | 111311 | 133829 | 88865 | - | - |
| Ferritinémie moyenne à la sortie (µg/L) | 123 | 198,9 | 163,6 | 110,5 | 87 | 70 | - |

*SA=semaines d'aménorrhée, g=gramme(s),* g/dl=gramme(s) par décilitre, $mm^3$=millimètre(s) cube(s), µg/L=microgramme(s) par litre

## 2. Types de transfusions en CGR

**Les transfusions précoces**, administrées dans les 28 premiers jours de vie, représentent 89,8% (230 sur 256) des transfusions en CGR. La majorité, 188 soit 73,4% de la totalité des transfusions en CGR, sont administrées dans les 14 premiers jours de vie et 42 (16,4%) sont administrées entre J15 et J28.

Cent onze prématurés, soit 85,4% de la cohorte, n'ont reçu que des transfusions précoces. Six nouveau-nés ont reçu jusqu'à 4 transfusions avant leur quatorzième jour de vie. Avant J28, 6 transfusions au maximum ont été administrées à un même enfant. Cent quinze enfants, soit 88,5% de la cohorte, ont reçu leur première transfusion en CGR pendant leurs 2 premières semaines de vie.

La première transfusion a été administrée à une médiane de 3 jours de vie. Pour les prématurés n'ayant reçu qu'une seule transfusion, la transfusion a été administrée à une médiane de 5 jours de vie.

**Les transfusions tardives,** celles administrées après le vingt-huitième jour de vie, sont au nombre de 26, soit 10,2% du nombre total de transfusions en CGR ; elles ne concernent que 19 nouveau-nés prématurés, soit 14,5% des prématurés transfusés. Ils ont reçu de 1 à 3 transfusions tardives (Figure 7) et 1 à 7 transfusions au total. Elles ont été administrées entre J29 et J121, à un âge médian de 41 jours. Le taux médian d'hématocrite avant transfusion est de 32,5% (minimum=19,9% et maximum=39,1%), celui d'hémoglobine est de 10,3 g/dL (minimum=6,9 g/dL et maximum=13,2 g/dL). Par ailleurs, 4 nouveau-nés n'ont reçu que des transfusions tardives.

L'âge gestationnel moyen des nouveau-nés ayant reçu des transfusions tardives est identique à celui de la population totale, soit 28 SA. En revanche, leur poids de naissance médian est inférieur, à 885 g (minimum=538 g et maximum=2560 g). Ces enfants ont reçu une médiane de 3 transfusions en CGR contre une seule pour les prématurés de la cohorte totale.

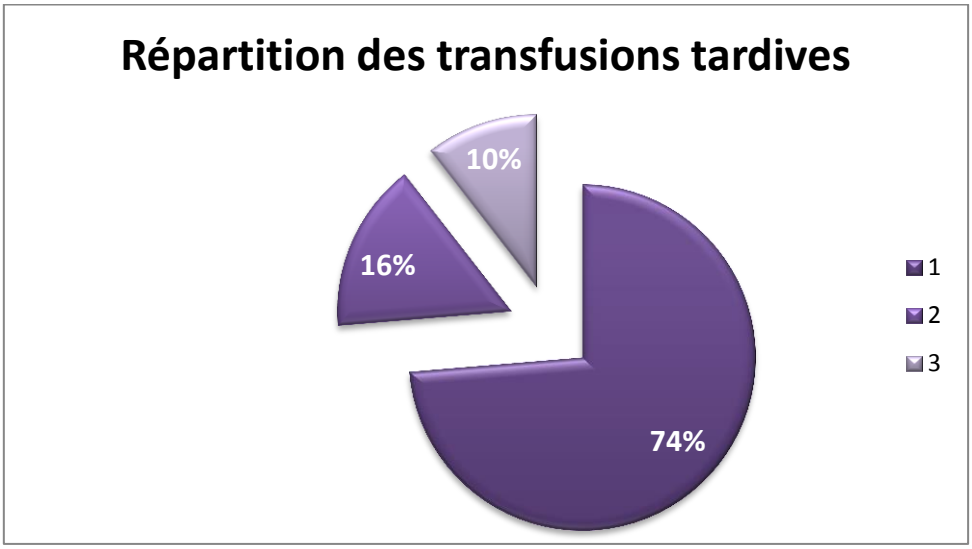



**FIGURE 7 : diagramme représentant la proportion des nouveau-nés ayant reçu 1 à 3 transfusions tardives (> J28) en concentré de globules rouges**

### 3. Efficacité des transfusions en CGR

Nous avons voulu essayer **d'évaluer rétrospectivement ce critère pour connaître l'efficacité clinique objective de chaque transfusion**, puisque certaines transfusions ne pouvaient être réalisées que sur des seuils transfusionnels franchis. Nous avions défini des critères d'efficacité a priori dans notre cahier de recueil.

Nos résultats sont présentés dans le tableau X.

**TABLEAU X : Evaluation de l'efficacité des transfusions en Concentrés de Globules Rouges**

| TRANSFUSION | Efficace | Efficacité non prouvée | Non évaluable | Délétère | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| N°1 | 22 (17,1%) | 64 (49,6%) | 42 (32,3%) | 1 (0,78%) | 129 |
| N°2 | 4 (6,67%) | 33 (55%) | 20 (33,3%) | 3 (5%) | 60 |
| N°3 | 4 (11,8%) | 19 (55,9%) | 11 (32,4%) | 0 | 34 |
| N°4 | 1 (5%) | 9 (45%) | 8 (40%) | 2 (10%) | 20 |
| N°5 | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 4 (50%) | 0 | 8 |
| N°6 | 1 (25%) | 2 (50%) | 0 | 1 (25%) | 4 |
| N°7 | 0 | 1 (100%) | 0 | 0 | 1 |
| TOTAL | 33 (12,9%) | 131 (51,4%) | 85 (32,9%) | 7 (2,7%) | 256 |

Ainsi, selon nos critères définis a priori, **seuls 12,9% des transfusions ont prouvé leur efficacité réelle**. Dans plus de la moitié des cas, l'efficacité n'a pu être démontrée et dans près d'un tiers des cas elle était non évaluable.

Ces données ne sont pas corrélées avec le numéro de la transfusion reçue. En revanche, dans la majeure partie des cas pour laquelle l'efficacité transfusionnelle a été démontrée, le motif transfusionnel initial était l'anémie clinique, c'est-à-dire une anémie biologique associée à une symptomatologie clinique d'anémie (pâleur, tachycardie, prise pondérale insuffisante en particulier).

Peu de transfusions en CGR ont été jugées rétrospectivement délétères. Il s'agissait dans tous les cas d'une aggravation de l'instabilité clinique, plus particulièrement sur le plan respiratoire et dans un cas, sur le plan hémodynamique.

## 4. Survenue d'effets indésirables aigus liés à la transfusion en CGR

Un seul incident transfusionnel est survenu chez un nouveau-né prématuré au cours de l'année 2011 à la MRUN lors de la réalisation d'une des 256 transfusions en CGR.

Le nouveau-né concerné a présenté de la fièvre pendant l'administration de la poche de CGR. La transfusion a été arrêtée selon le protocole en vigueur de l'EFS. Les bilans microbiologiques et immunoallergiques ont été réalisés, mais aucune étiologie en lien avec la poche de CGR n'a été identifiée. Les symptômes ont totalement régressé et le nouveau-né s'est stabilisé à son état clinique antérieur.

## 5. Evaluation de la conformité au protocole transfusionnel de service

### *a) Conformité aux seuils transfusionnels*

Les taux moyens pré-transfusionnels d'hématocrite et d'hémoglobine sont constants de T1 à T5 ; l'hématocrite moyen pré-transfusionnel varie entre 33,4% et 35,1%, le taux moyen d'hémoglobine entre 11,8 et 12 g/dL. Pour les transfusions T6 et T7, les taux sont légèrement inférieurs mais ne concernent que 5 patients (Tableau VIII).

**En ce qui concerne le nombre total de transfusions :**

Seules 8 transfusions en CGR sur les 256 (soit **3,1%)** de l'étude **ne sont pas conformes au protocole de transfusion** établi en 2004 dans le service. Ces transfusions ont été réalisées en excès, à des taux d'hématocrite trop élevés pour l'âge post-natal et la situation clinique de l'enfant, comme défini dans le protocole.

**Pour la première transfusion T1 :**

Pour les 129 transfusions T1 administrées, 5 sont non conformes (3,8 %). Ce sont toutes des transfusions précoces réalisées entre J0 et J12. Le taux d'hématocrite pré-transfusionnel varie entre 40,1% et 41,6%, alors qu'une transfusion en CGR pendant les 14 premiers jours de vie n'est recommandée, dans le protocole de service, que pour un hématocrite inférieur à 40%.

**Pour la deuxième transfusion T2 :**

En ce qui concerne T2, 2 transfusions sur les 60 réalisées sont non conformes (3,3 %). L'une a été effectuée à 40,4% d'hématocrite à J9, l'autre à 33% d'hématocrite à J21 pour une anémie biologique isolée chez un enfant stable sans oxygénothérapie. L'enfant n'est plus considéré comme instable et suit donc les règles de transfusions tardives ; à ce taux d'hématocrite une transfusion n'était pas recommandée par le protocole.

**Pour la quatrième transfusion T4 :**

Pour T4, 1 transfusion, sur les 20 réalisées, a également été effectuée à un taux d'hématocrite trop élevé : 34,7% à J42 chez un enfant stable cliniquement avec une oxygénothérapie mais une $FiO_2$ inférieure à 35% et une pression positive continue (PPC) inférieure à +6 cm d'$H_2O$ ; une transfusion en CGR ne semblait pas s'imposer pas dans cette situation. Il s'agit de la seule transfusion tardive non conforme.

**Les transfusions T3, T5, T6 et T7** : ont toutes été conformes aux seuils transfusionnels donnés par le protocole.

### *b) Conformité des motifs transfusionnels*

Nous avons essayé de recueillir rétrospectivement dans les dossiers médicaux les indications transfusionnelles pour chaque transfusion, telles qu'elles devraient être inscrites par le médecin responsable de l'épisode transfusionnel.

Nous avons constaté que **plus de la moitié des motifs transfusionnels n'était pas reportée dans les observations cliniques des dossiers médicaux en tant que tels** (52,7% -Tableau XII). Dans ces cas-là, nous avons recherché, dans le reste du dossier médical et le dossier de soins, l'état clinique et les paramètres biologiques de l'enfant précédant la transfusion afin d'essayer d'identifier a posteriori l'indication transfusionnelle. En procédant ainsi, seules 12 transfusions sont restées sans motif transfusionnel évident soit parce qu'il s'agissait de transfusions non conformes au protocole soit parce qu'il subsistait un doute sur l'indication après relecture du dossier médical.

Nous avions, a priori, défini 12 motifs transfusionnels et ajouté l'item « motif non identifié » (Tableau XI). Une même transfusion pouvait avoir plusieurs motifs transfusionnels. C'est pourquoi nous avons scindé les résultats en motif transfusionnel principal et motifs transfusionnels associés (Tableaux XI et XII). Nous n'avons pas considéré que « la spoliation sanguine supérieure à 10mL/kg » puisse être un motif de transfusion principal car, même si elle constitue bien un motif transfusionnel théorique dans le protocole de service, elle n'en est pas un dans la pratique ; en effet, les quantités de sang prélevées sont très peu souvent consignées et ne sont que rarement calculées de façon cumulative dans le service.

**TABLEAU XI : Motif principal de transfusion en CGR selon les transfusions**

| MOTIF PRINCIPAL DE TRANSFUSION | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1=Anémie biologique | 58 | 20 | 7 | 5 | 1 | 0 | 1 | 92 |
| 2=Anémie clinique | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 3=Pré-chirurgical | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 4=Hémorragie | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Instabilité : | | | | | | | | |
| 5= Respiratoire | 6 | 5 | 8 | 6 | 2 | 3 | 0 | 30 |
| 6=Apnées/bradycardies | 5 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 14 |
| 7=Hémodynamique | 6 | 6 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 19 |
| 8=Spoliation sanguine>10mL/kg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pathologie associée : | | | | | | | | |
| 9=Infection | 24 | 16 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 57 |
| 10=ECUN | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 11=DBP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12=motif non identifié | 4 | 4 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 12 |
| 13=alloimmunisation fœto-maternelle | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| **Total** | **129** | **60** | **34** | **20** | **8** | **4** | **1** | **256** |

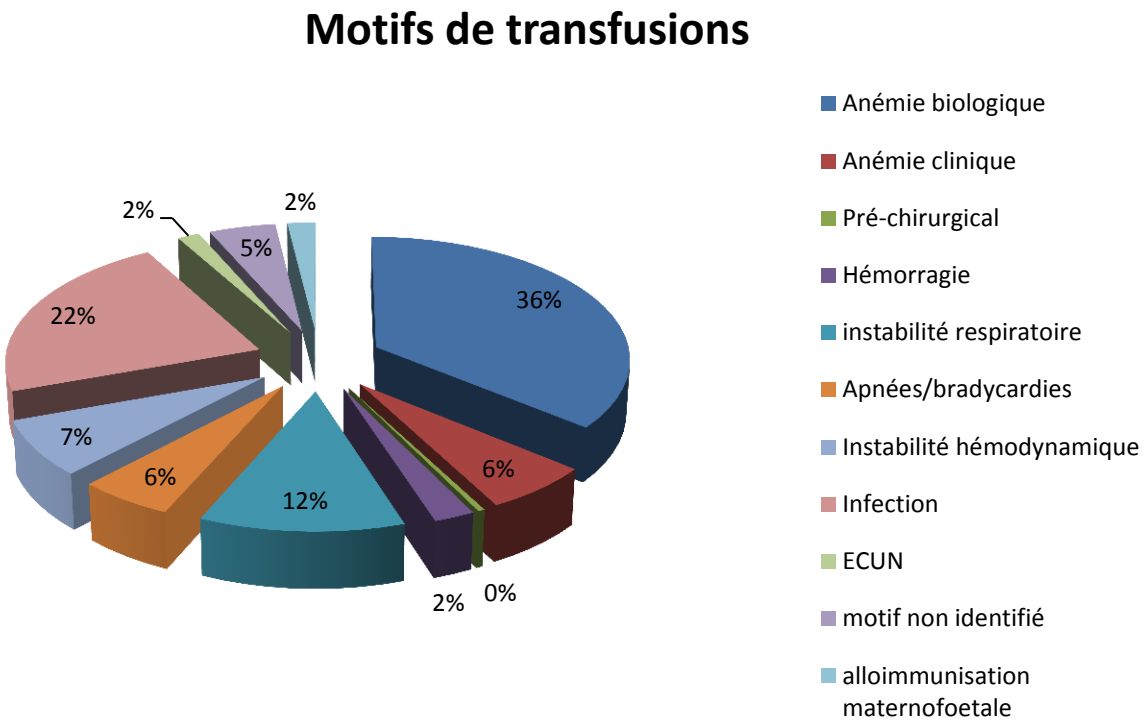



**FIGURE 7 : diagramme représentant la répartition des motifs transfusionnels principaux**

*(ECUN=entérocolite ulcéronécrosante)*

**TABLEAU XII : Motifs associés de transfusion en CGR**

| MOTIFS TRANSFUSIONNELS ASSOCIES | TOTAL |
|---|---|
| 8=Spoliation sanguine (>10mL/kg) | 109 |
| 9=Infection | 10 |
| 10=ECUN | 10 |
| Instabilité | |
| 5=Respiratoire | 7 |
| 6=Apnées/bradycardies | 9 |
| 7=Hémodynamique | 11 |
| 11=DBP | 3 |
| 3=Pré-chirurgical | 2 |
| 4=Hémorragie | 2 |
| 13=AIMF | 1 |
| **Total** | **164** |

*ECUN=entérocolite ulcéronécrosante, DBP=dysplasie broncho pulmonaire, AIMF=alloimmunisation maternofœtale*

**L'indication transfusionnelle principale la plus fréquente**, toutes transfusions confondues, est l'anémie biologique isolée. Elle représente 35,9% des motifs transfusionnels et même 45% des motifs de la première transfusion en CGR. Il s'agit de transfusions précoces réalisées sur des bilans sanguins systématiques afin de maintenir un hématocrite supérieur à 40% en phase aiguë. Notons que 25 des 69 nouveau-nés (36,2%) n'ayant été transfusés qu'une seule fois durant tout leur parcours à la MRUN ont reçu leur transfusion pour anémie isolée !
Elle précède en fréquence l'infection (22,3%) et l'instabilité respiratoire (11,7%) (Tableau XI et figure 7).

Les deux-tiers **des motifs associés de transfusions** sont la spoliation sanguine supérieure à 10 mL/kg avant la transfusion (Tableau XII). Ce motif concerne 42,5% de la totalité des transfusions en CGR de notre cohorte !

Au total, les transfusions en CGR dans notre cohorte sont réalisées en premier lieu pour une anémie biologique isolée (35,9%) et en second lieu pour une infection intercurrente (26,2%). Les instabilités respiratoire et hémodynamique, ainsi que la majoration des épisodes d'apnées et bradycardies sont des motifs fréquents de transfusion, et sont souvent associés à une infection ou à une ECUN. Les autres motifs transfusionnels sont plus rares.

Une transfusion fœto-maternelle est identifiée chez 5 des nouveau-nés prématurés transfusés. Dans 4 cas sur les 5, les enfants étaient anémiques dès la naissance (hématocrite entre 37 et 39 %) et ont reçu une transfusion en CGR dans les 48 heures. Seuls 2 sur les 4 étaient symptomatiques. Dans 1 cas, il existait également une alloimmunisation maternofœtale associée.

**Concernant plus particulièrement les transfusions tardives,** 15 (57,7%) ont été réalisées pour infection ou ECUN, avec pour 8 d'entres elles une instabilité respiratoire ou hémodynamique associée. Quatre prématurés ont été transfusés pour une anémie biologique isolée et 2 pour une anémie symptomatique. Enfin 2 l'ont été pour une hémorragie, 2 pour une anémie importante en contexte de DBP et 1 pour instabilité clinique (respiratoire et hémodynamique).

### *c) Conformité de l'utilisation du protocole monodonneur*

Sur les 256 transfusions réalisées chez des prématurés en 2011 dans notre étude, 218 soit **85,2% ont été réalisées dans le cadre d'un protocole monodonneur** (Tableau XIII).

Les nouveau-nés ont été exposés en moyenne à 1,4 ± 0,7 donneur (médiane=1) et au maximum à 4 donneurs. **Quatre-vingt quatorze enfants sur les 130 transfusés (72,3 %) n'ont eu qu'un seul donneur,** 22 en ont eu 2, 11 en ont eu 3 et 2 en ont eu 4 (1 donnée manquante).

**TABLEAU XIII : Caractéristiques des protocoles monodonneur-multipoche (PMD) utilisés**

| PMD | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nombre d'utilisations de PMD | 101 (78,3%) | 56 (93,3%) | 29 (85,3%) | 20 (95%) | 8 (100%) | 3 (75%) | 1 (100%) | 218 (85,2%) |
| Poche n°1/1er | 97,1% | 19,6% | | | | | | |
| Poche n°2/1er | 2,9% | 69,6% | | 15,8% | | | | |
| Poche n°3/1er | | 10,7% | 65,5% | | | | | |
| Poche n°1/2ème | | | 13,8% | 52,6% | 42,9% | | | |
| Poche n°2/2ème | | | 20,7% | 31,6% | | | | |
| Poche n°3/2ème | | | | | 57,1% | | | |
| Poche n°1/3ème | | | | | | 100% | | |
| Poche n°2/3ème | | | | | | | 100% | |
| Pas PMD : n= | 27 | 4 | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | 38 |
| % | (20,9%) | (6,7%) | (14,7%) | (5%) | (0%) | (25%) | (0%) | (14,8%) |

*1er=1er donneur, 2ème=2ème donneur, 3ème=3ème donneur*

Parmi les 38 transfusions en CGR réalisées **en dehors du cadre du protocole monodonneur-multipoche**, il s'agit essentiellement d'enfants non éligibles (selon notre protocole) car pesant plus de 1500 g à la naissance. Notons toutefois que 20 nouveau-nés prématurés excédant les 1500 g à la naissance ont pourtant bénéficié de ce protocole ; or ce protocole n'a été mis en place que pour les nouveau-nés dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g car ce sont les nouveau-nés les plus à risque de transfusions, comme il l'a été mis en évidence dans les travaux du Dr Kebaili ! En effet, 73,1% des nouveau-nés de la cohorte ont un poids de naissance inférieur à 1500 g ; ces derniers ont reçu en moyenne 2,3 transfusions avec 1,5 donneur, alors que les nouveau-nés prématurés de plus de 1500 g n'ont reçu en moyenne que 1,2 transfusions en CGR avec 1,1 donneur.

Les autres causes de non utilisation de ce protocole sont les extrêmes urgences, les transfusions de nuit, week-end ou jours fériés, les oublis de demande (6 cas) ou encore les erreurs de délivrance de l'établissement français du sang (2 cas). Au total, le taux de conformité au PMD est de 78,5%.

Au total, 14 prématurés sur 130 n'ont pas du tout bénéficié du protocole monodonneur. Mais 12 sur les 14 n'ont reçu qu'une seule transfusion et n'ont donc été exposé qu'à un seul donneur !

Sur l'année 2011, 389 poches étaient disponibles dans le cadre de protocoles monodonneurs demandés. Deux cent vingt cinq ont été utilisées, donc 164 ont été jetées, soit 42% ! Ceci représente 1,3 poche jetée par enfant transfusé. Effectivement la moitié des enfants transfusés ne le sont qu'une seule fois au cours de leur parcours à la MRUN ; ainsi les deuxième et troisième sous-unités sont non utilisées donc jetées. Dans d'autres cas, les poches sont périmées lorsque l'enfant nécessite une nouvelle transfusion plus de 27 jours après la première. Enfin, quelques poches n'ont pas été utilisées au bloc opératoire ; elles y avaient été mises à disposition dans l'éventualité d'une hémorragie per-opératoire à la demande de l'équipe de chirurgie pédiatrique (chirurgie du canal artériel principalement).

## C. EVALUATION DES MESURES ASSOCIEES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE

En dehors des recommandations guidant la transfusion en CGR, le protocole de service insiste tout particulièrement sur l'épargne transfusionnelle et les moyens optimaux pour relancer l'érythropoïèse endogène. Une vérification du bon suivi de ces recommandations était jugée tout aussi importante que la réalisation des transfusions pour le sujet de notre étude.

### 1. Mise en place des traitements associés : érythropoïétine humaine recombinante, fer et vitamine B9

**Le traitement par EPO** a été mis en œuvre chez 71,5% des nouveau-nés transfusés en CGR (tableau XIV).

Quatre-vingt quinze nouveau-nés prématurés étaient éligibles au traitement par EPO conformément au protocole local ; 86 d'entre eux, soit 90%, ont reçu de l'EPO, sans pendre en compte l'EPO « rescue ». Seul 1 traitement a été omis ; les autres n'ont pu recevoir l'EPO car ils sont décédés précocement.

La conformité au protocole est obtenue dans 93,8% des cas. Seule la prise en charge de **8 enfants n'est pas conforme au protocole EPO**, soit 6,2% des cas.

Un nouveau-né a reçu de l'EPO selon le protocole tardif alors qu'il avait les critères du protocole précoce. Quatre ont reçu le protocole précoce alors qu'ils auraient du recevoir le protocole tardif : 1 en raison d'un poids de naissance inférieur à 750 g, 3 pour un âge gestationnel inférieur à 27 SA. Un nouveau-né n'a pas reçu d'EPO avant son décès à J14 alors qu'il aurait pu bénéficier de l'introduction précoce d'EPO. On relève également un début tardif à J7 d'un traitement par EPO selon le protocole précoce. Enfin, un nouveau-né ne remplissant pas les critères d'attributions d'EPO (poids de naissance supérieur à 1500 g) en a reçu dès les premiers jours de vie dans un autre établissement.

Treize nouveau-nés ont reçu 6 doses **d'EPO « rescue »** sur 2 semaines. Il s'agit d'un « protocole de rattrapage » pour les enfants ayant une anémie importante peu régénérative dans le but d'éviter une nouvelle transfusion en CGR, en phase tardive (> J28 de vie). Parmi ces enfants, 7 avaient déjà bénéficié d'un traitement par EPO ; les 6 autres n'avaient pas eu

les critères requis de poids pour recevoir de l'EPO plus précocement (PN > 1500 g). Cinq sur les 6 avaient un PN inférieur à 2000 g, un AG inférieur à 32 SA et n'avaient reçu qu'une seule transfusion. Pour 3 d'entres eux, les réticulocytes étaient dosés à J28 et étaient bas à moins de 44000/$mm^3$.

**Un traitement martial** a été administré à 77,7% des nouveau-nés de la cohorte (tableau XIV). Il s'agit soit de Venofer® à 1 mg/kg/jour en phase précoce ou en l'absence d'alimentation entérale, soit du Ferrostrane® à 6 mg/kg/j de fer élément en moyenne.
Ceux qui n'ont pas été supplémentés pendant leur séjour sont soit les nouveau-nés décédés avant d'avoir les critères requis pour recevoir ce traitement (12 enfants), soit les nouveau-nés de plus de 1500 g n'entrant pas dans le protocole EPO pour lesquels la supplémentation a été omise (16 enfants), ou encore ceux ayant une ferritinémie initiale trop élevée secondairement aux multiples transfusions (1 enfant).
Dans **15,4% des cas, le traitement n'était pas conforme** au protocole. En effet, l'introduction du fer est tardive dans plus de la moitié des cas. Pour 3 nouveau-nés, le fer a été introduit sans dosage de la ferritinémie alors qu'ils appartenaient au protocole tardif d'EPO et chez 1 nouveau-né le traitement martial a été mis en route alors que la ferritinémie était élevée. Le traitement a été débuté trop précocement chez 2 prématurés.

La conformité n'est pas évaluable chez les prématurés de plus 1500 g car la supplémentation martiale n'est protocolisée que chez les nouveau-nés recevant de l'EPO, c'est-à-dire pesant plus de 1500 g. Néanmoins il est établi dans le service qu'une supplémentation martiale par voie orale doit être réalisée chez tous les nouveau-nés prématurés, dès que l'alimentation entérale est complète et bien tolérée, même s'ils ont un PN > 1500 g. Dans cette catégorie de nouveau-nés, les oublis sont plus nombreux que dans le reste de la cohorte et le délai d'introduction du traitement est plus important (médiane de 15 jours pour les plus de 1500 g versus 6 jours pour les moins de 1500 g).

**La supplémentation en vitamine B9** concerne 73,8% des prématurés de l'étude (tableau XIV). Ceux n'ayant pas reçu le traitement par vitamine B9 sont les enfants décédés et ceux pour lesquels la supplémentation a été omise.

Elle **n'est pas conforme au protocole dans 35,4% des cas**. En effet, elle débute relativement tardivement à un âge médian de 22 jours de vie, avec un minimum à 9 jours de vie et un maximum à 64 jours. Selon le protocole, qui spécifie que la spéciafoldine doit être débutée dès que 100 mL/kg/jour d'alimentation entérale sont tolérés, le retard moyen à l'introduction du traitement est de 6 jours, allant jusqu'à 36 jours de retard maximum. En outre, un nouveau-né entrant dans le protocole n'a jamais reçu sa supplémentation vitaminique. Comme pour la supplémentation martiale, l'évaluation de conformité n'est pas réalisable chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est supérieur à 1500 g, bien que le traitement soit également préconisé chez tous les enfants prématurés, mais non spécifiquement écrit dans notre protocole de service.

**TABLEAU XIV : Mise en œuvre des traitements associés, EPO, fer et vitamine B9**

| TRAITEMENTS | EPO | Fer | Vitamine B9 |
|---|---|---|---|
| Nombre d'enfants traités | 93 (71,5%) | 101 (77,7%) | 96 (73,8%) |
| protocole d'EPO précoce | 63 (67,7%) | - | - |
| protocole d'EPO tardif | 23 (24,7%) | - | - |
| EPO 6 doses « rescue » | 13 (14%) | - | - |
| Protocole initial d'EPO + 6 doses | 7 | | |
| Age de début (médiane en jours) | - | 6 *(3-89)* | 22 *(9-64)* |
| Respect de la posologie | 93(100%) | 101 (100%) | 96 (100%) |
| Conformité au protocole | 122 (93,8%) | 74 (77,9%)* | 50 (52,6%)* |
| Non conformité au protocole | 8 (6,2%) | 20 (15,4%) | 46 (35,4%) |
| Conformité non évaluable | 0 | 36 (27,7%) | 34 (26,1%) |

*EPO=érythropoïétine*
**conformité par rapport à la population concernée (c'est-à-dire les moins de 1500 grammes)*

## 2. Information parentale et justification médicale de la transfusion en CGR

Pour évaluer les bonnes pratiques, nous avons également relevé la justification écrite de la transfusion dans le dossier médical ainsi que la preuve écrite et signée de l'information transfusionnelle délivrée aux parents.

Ces **2 informations ne sont réalisées que dans à peine plus de 50% des cas**. Le tableau XV récapitule la conformité globale des pratiques concernant la transfusion sanguine en CGR.

**TABLEAU XV : Conformité aux protocoles du service**

| PROTOCOLES | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-Justification de la transfusion dans le DM | 54,6% | 61,3% | 47,1% | 36,8% | 28,6% | 25% | 0% | 52,7% |
| 2-Information parentale signée | - | - | - | - | - | - | - | 56,9% |
| 3-Conformité du protocole de transfusion | 96,1% | 96,7% | 100% | 95% | 100% | 100% | 100% | 96,9% |
| 4-Conformité du protocole EPO | - | - | - | - | - | - | - | 93,8% |
| 5-Conformité du protocole fer | - | - | - | - | - | - | - | 56,9% |
| 6-Conformité du protocole vitamine B9 | - | - | - | - | - | - | - | 38,5% |
| 7-Conformité des traitements associés (4+5+6) | - | - | - | - | - | - | - | 30% *(39)* |
| 8-Conformité tous protocoles thérapeutiques (3+4+5+6) | - | - | - | - | - | - | - | 24,6% *(32)* |
| 9-Conformité totale (1+2+3+4+5+6) | - | - | - | - | - | - | - | 3,8% *(5)* |

*T1 à T7 : 1ère transfusion en CGR à 7ème transfusion en CGR, DM=dossier médical, CGR=concentré en globules rouges, EPO=érythropoïétine,*

## 3. Prélèvements sanguins

Nous avons évalué la fréquence des prélèvements sanguins effectués ainsi que la quantité de sang prélevée de façon hebdomadaire les 4 premières semaines de vie. Cette analyse a été réalisée à partir des fiches de résultats des examens sanguins réalisés.

La fréquence des prélèvements est quasi quotidienne la première semaine de vie pour tous les nouveau-nés prématurés transfusés. Ceci se traduit par une spoliation sanguine majeure supérieure à 10 mL/kg, constituant en elle-même un motif transfusionnel à part entière ! Ces valeurs décroissent progressivement, et même si les prélèvements restent fréquents les semaines suivantes, les quantités prélevées sont moindres (Tableau XVI).

**TABLEAU XVI: Prélèvements sanguins réalisés le premier mois de vie**

| PRELEVEMENTS SANGUINS (Nombre d'enfants prélevés) | 1ère semaine de vie n | % | 2ème semaine de vie n | % | 3ème semaine de vie n | % | 4ème semaine de vie n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fréquence des prélèvements :** | | | | | | | | |
| Quotidiens | 98 | 84,8 | 27 | 25,4 | 11 | 12 | 8 | 10,1 |
| 4 à 6/semaine | 19 | 16,2 | 60 | 56,7 | 29 | 31,5 | 20 | 25,3 |
| 2 à 3/semaine | 0 | | 9 | 8,5 | 25 | 27,2 | 24 | 30,4 |
| ≤1/semaine | 0 | | 10 | 9,4 | 27 | 29,3 | 27 | 34,2 |
| **Volumes prélevés (médiane en ml/kg)** (min-max) | **11,4** (0,8-32,7) | | **8,5** (0-34,3) | | **3,3** (0-18,9) | | **2,9** (0-16,2) | |

## 4. Alimentation entérale

L'alimentation entérale est une des mesures permettant de prévenir l'anémie chronique du prématuré. Son instauration précoce est donc essentielle.

**Dans notre population de prématurés transfusés, l'âge médian à la mise en place de l'alimentation entérale totale est de 18 jours,** avec une large dispersion de 2 à 87 jours (tableau XVII). Ceci est dû à la variabilité des caractéristiques de notre population, dont l'âge gestationnel s'échelonne de 24 à 36 SA.

L'alimentation est mixte dans un tiers des cas et enrichie dans plus de la moitié des cas, permettant des apports optimaux pour la croissance et la régénération tissulaire.

**TABLEAU XVII: Caractéristiques de l'alimentation entérale**

| Alimentation entérale | |
|---|---|
| **Age médian (jours) à la mise en place de l'alimentation entérale totale*** | 18 *(2-87)* |
| **Type lait :** | |
| Lait Maternel (LM)/lait de femme (LF) | 36 (33%) |
| Lait pour prématuré (LP) | 25 (23%) |
| LM/LF+LP | 35 (32%) |
| Hydrolysat de protéines de lait de vache | 1 (1%) |
| Relais secondairement par hydrolysat | 8 (7,3%) |
| Lait 1er âge | 1 (1%) |
| LM+1er âge | 3 (2,7%) |
| **Nombre d'enfants enrichis** | 63 (57,8%) |

**alimentation entérale totale= à partir de 120 millilitres par kilogramme et par jour*

# IV. DISCUSSION

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une EPP de service et s'inscrit dans la continuité des travaux des Docteurs Kebaili et Roumégoux, concernant l'évaluation et l'amélioration des pratiques transfusionnelles en globules rouges dans le service de néonatologie de la MRUN ; nous allons donc comparer nos résultats à ceux des études locales antérieures réalisées entre 1995 et 2011. Cependant il est important de noter que les populations des études successives du service ne sont pas totalement superposables et que les objectifs ne sont pas strictement identiques.

En résumé, le Dr Kebaili avait tout d'abord réalisé une étude rétrospective observationnelle concernant tous les nouveau-nés prématurés hospitalisés et/ou transfusés en 1995 (42); il était apparu alors que le faible PN plus que le faible AG était un facteur de risque à recevoir une ou plusieurs transfusions en CGR et qu'un risque de polytransfusion apparaissait quasi systématiquement chez les nouveau-nés de moins de 1500 g. Ce groupe de PN < 1500 g a donc servi de valeur de référence historique pour l'analyse comparative des études réalisées en 1997-1998 (43), à savoir instauration du PMD (dès le 1er décembre 1997) puis du traitement par EPO humaine recombinante (dès le 26 avril 1998). Ces études ont été réalisées chez les enfants de PN de moins de 1500 g en excluant les enfants décédés avant 6 semaines de vie ainsi que ceux porteurs de malformations congénitales graves ou atteint de maladie hémolytiques.

Le Dr Roumégoux a, quant à elle, analysé les transfusions de globules rouges tardives, c'est-à-dire effectuées à plus de 28 jours de vie, chez les nouveau-nés d'AG inférieur à 33 SA et de PN de moins de 1300 g, ayant effectué tout leur parcours néonatal à la MRUN entre le 1er janvier 2002 et le 31 juillet 2003 (45). En proposant en outre un questionnaire aux différents praticiens du service sur leurs pratiques transfusionnelles actuelles et leur adhésion a priori à des guidelines plus restrictives (critères de Shannon), elle a contribué à l'établissement du protocole de service sur l'épargne transfusionnelle en 2004 tel que nous l'évaluons à présent.

Dans un second temps, nous essayerons de situer nos résultats par rapport aux données les plus récentes de la littérature médicale, et les discuterons malgré l'existence de grandes variabilités entre les différents centres et pays, dans les pratiques à la fois de réanimation néonatale et de politique transfusionnelle. Il est à noter qu'à l'heure actuelle, des guidelines

de pratiques transfusionnelles chez le grand prématuré sont en cours d'élaboration par la HAS et la société française de néonatologie (SFN) mais ne sont toujours pas disponibles.

# A. POPULATION ETUDIEE

## 1. Caractéristiques de la population étudiée en 2011

Notre population de nouveau-nés prématurés transfusés **présente des caractéristiques particulières comparées aux prématurés non transfusés,** en particulier en terme d'AG et de PN. En effet, pour l'année 2011, les nouveau-nés prématurés transfusés sont significativement **plus immatures en AG** (35% de moins de 28 SA dans le groupe transfusé versus 2,7% dans le groupe non transfusé) et de **plus faible PN** (44% de moins de 750 g dans le groupe transfusé versus 16,6% dans le second groupe) (tableaux II et III). En outre, le taux de nouveau-nés de moins de 1500 g à la naissance représente 73,1% de notre cohorte, alors qu'il est de 35,4% dans la population des prématurés non transfusés sur la même période à la MRUN. Cette observation avait déjà été établie dans le travail du Dr Kebaili en 1995, qui trouvait qu'à AG similaire, un PN plus faible était un facteur de risque plus important de recevoir une ou plusieurs transfusions en CGR.

Nos paramètres démographiques néonataux moyens sont très proches de ceux de la population de 1998. En effet, le PN moyen était de 1145 g ± 250 g dans cette dernière et 1286 g ± 632 g dans notre cohorte ; l'AG moyen était de 29,8 ± 2,4 SA en 1998 versus 28 SA en médiane en 2011 (tableau II). De même dans l'étude de 2002-2003, le PN moyen était de 1010 g et l'AG moyen était de 29,2 SA. Le PN moyen en 2011 est légèrement plus élevé que dans les 2 autres études, probablement dû au fait que nous avons inclus tous les prématurés sans critère de poids contrairement aux précédentes études qui avaient restreint les inclusions aux prématurés de plus faible PN (< 1500 g pour en 1995 et < 1300 g en 2002).

**Le taux de RCIU dans notre cohorte** est de 10,8% ; il est comparable à celui observé dans la population générale des nouveau-nés, ainsi que chez les prématurés non transfusés hospitalisés en 2011 à la MRUN (tableaux II et III). Ce taux était largement supérieur dans les précédentes études (environ 40%). Ceci peut s'expliquer d'une part du fait que le petit poids de naissance était un critère d'inclusion dans les études précédentes avec des nouveau-nés d'AG pouvant être élevé, et d'autre part du fait que nous n'avons peut-être pas utilisé les mêmes courbes de croissance pour évaluer le RCIU.

La **proportion de garçons** est de 61,5% dans notre cohorte (63,1% dans les données DIM); le pourcentage est un peu plus faible (53,3%) dans le groupe des prématurés non transfusés en

2011 à la MRUN, sans que la différence ne soit significative (tableau III). Ce taux est semblable dans les études menées par le Dr Kebaili, ainsi que dans la population totale des nouveau-nés. Le **taux de grossesses multiples** est comparable entre 1998 et 2011, respectivement à 26% et 26,9%.

Dans notre étude, le **taux moyen d'hématocrite à la naissance est de 44% pour un taux d'hémoglobine à 14,8 g/dL** (tableau II) ; ces valeurs sont satisfaisantes et conformes aux courbes de Dallman (1). En 1998, le taux moyen à la naissance était nettement plus faible 10,4 ± 1,8 g/dL, valeur située en dessous du 5$^{ème}$ percentile des courbes de Dallman. Est-ce l'application des recommandations sur le transfert actif ou passif du sang du cordon réalisé en salle de naissance ?

Sur l'année 2011, 87,8% des nouveau-nés transfusés étaient des prématurés et ces prématurés transfusés représentaient **25% de la totalité des prématurés** hospitalisés à la MRUN cette année-là. Cette proportion augmente chez les prématurés de petit PN et de faible AG. Ces valeurs confirment les données connues, à savoir que plus les nouveau-nés sont de faibles AG et PN, plus ils sont à risque de recevoir des transfusions en CGR (5).
En 1998 à la MRUN, après le tout début de la mise en place dans le service de l'EPO et du PMD, on observait que 63,6% des prématurés de PN < 1500 g étaient transfusés. En 2002-2003, 69% des prématurés de la cohorte de PN < 1300 g était transfusé au moins une fois en CGR. On note donc une nette régression du nombre de prématurés transfusés en 2011, même dans les groupes les plus à risque (38,8% des nouveau-nés de PN < 1500 g).
Il est difficile d'obtenir des données précises et comparables sur les proportions de nouveau-nés prématurés actuellement transfusés en CGR, au niveau national ou international. En effet, on observe une grande variation selon les centres, mais la proportion de prématurés transfusés semble être, d'après la littérature médicale, bien plus importante que celle observée actuellement dans notre service.
En 2008, un forum international a rapporté les pratiques transfusionnelles déclaratives de 8 pays et 3 centres américains. Les canadiens déclarent que, dans leurs 4 centres de réanimation néonatale les plus importants du pays, 9 à 23% des nouveau-nés hospitalisés sont transfusés en globules rouges (48). Dans cette même enquête, les Pays-Bas rapportent que 90% des prématurés de moins de 28 SA sont transfusés en CGR, 20 % des plus de 32 SA

et 40 à 60% entre 28 et 32 SA. En Iowa entre 2000 et 2006, 87% des nouveau-nés de moins de 1000 g ont été transfusés en CGR, mais seulement 9% de ceux pesant entre 1500 et 2500 g et 3% des plus de 2500 g. La même année dans le plus important service de réanimation néonatale de Washington spécialisé en ECMO et chirurgie néonatale, 45% des nouveau-nés étaient transfusés. Ces exemples confirment l'hétérogénéité des pratiques et des services, et la difficulté de comparer notre service ayant une activité néonatale non chirurgicale ; néanmoins, la plupart des études s'accordent sur le fait qu'environ 80% des moins de 1500 g et 95% des moins de 1000 g sont transfusés en CGR (34) (8) (12).

**Ainsi la proportion de nouveau-nés prématurés transfusés à la MRUN est, elle, largement inférieure aux données de la littérature et a nettement régressé depuis la réalisation des précédentes études en 1998 et 2002-2003. La politique d'épargne transfusionnelle globale et continue semble avoir permis une diminution conséquente du nombre des transfusions en CGR chez les prématurés.**

## 2. Evolution clinique de la cohorte

**Mortalité :**

Dans notre population, 16,9% des nouveau-nés sont décédés (tableau IV). Tous les prématurés décédés à la MRUN en 2011 appartiennent à notre cohorte, signifiant que les nouveau-nés de notre cohorte sont beaucoup plus fragiles que ceux non transfusés. En outre ils décèdent précocement, à une médiane de 11 jours de vie.

En France, la mortalité néonatale (< 28 jours de vie) est de 2,3 pour 1000 naissances vivantes en 2010 selon les données *europeristat* ; dans notre étude, 15 prématurés sont décédés avant leur 28$^{ème}$ jour de vie, ce qui représente une mortalité très élevée de 11,5%. Effectivement, la population de notre étude est particulière et regroupe la majorité des nouveau-nés les plus sévèrement malades, le nombre de transfusions en CGR reflétant la gravité de l'atteinte clinique. En outre les nouveau-nés décédés de notre cohorte était un sous-groupe particulier de nouveau-nés, d'AG inférieur, de PN plus faible et ayant déjà reçu plus de transfusions en CGR que la moyenne de la cohorte.

**Morbidité :**

La fragilité de cette population se traduit également par une atteinte organique plus sévère que le reste de la population des prématurés.

***Complications respiratoires :***

En effet, sur le plan respiratoire, 80% des nouveau-nés de notre cohorte ont nécessité un soutien ventilatoire et on observe un taux important de DBP, plus élevé que dans la population des prématurés non transfusés (tableaux IV et V). Le taux de DBP des survivants de notre cohorte semble cependant identique à celui des données de la littérature, même si celles-ci sont très variables selon la définition adoptée et la population observée.

***Troubles Neurologiques :***

Concernant les complications neurologiques, 31,5% des nouveau-nés de notre cohorte présentent une HIV et parmi eux 31,7% sont des HIV sévères, de grades 3 ou 4. Ce taux n'est que de 12,5% chez les nouveau-nés non transfusés (tableau V), avec un taux moins important d'HIV sévère**.** Cependant les HIV surviennent principalement chez des enfants instables avec une fréquence inversement proportionnelle à l'AG et au PN, et peuvent être responsables par elles-mêmes d'une déglobulisation rapide et sévère nécessitant une ou plusieurs transfusions. C'est pourquoi cette complication est surreprésentée dans notre cohorte. Par ailleurs, dans notre cohorte, nous n'avons observé que 2 enfants suspects de leucomalacie périventriculaire (LMPV), chez des prématurés de moins de 32 SA, du fait d'une fragilité probablement plus importante que les autres.

Dans les travaux du Dr Kebaili, il n'avait pas été mis en évidence de différence significative de survenue des HIV entre 1995 et 1998, malgré un taux de transfusions nettement moins important. Dans la cohorte 2003 du Dr Roumégoux, 44,7% des nouveau-nés présentaient une anomalie à l'ETF (HIV ou LMPV) ; c'est davantage que dans notre cohorte pourtant moins transfusée tardivement. L'application d'une politique plus restrictive de transfusion dans notre service ne paraît pas majorer la survenue d'HIV.

***Rétinopathie du Prématuré :***

Le taux de ROP global est de 9,2% dans notre cohorte. Un seul cas de ROP de stade III a été mis en évidence. Comme pour les complications précédentes, l'incidence varie selon l'AG et le PN, pouvant aller jusqu'à 90% chez les moins de 750 g et 50% chez les moins de 1000 g ou

29 SA, c'est pourquoi 85,7% des prématurés atteints de ROP en 2011 à la MRUN appartiennent à notre cohorte de prématurés fragiles ayant nécessité au moins une transfusion.

***Troubles Digestifs :***

Dix-sept nouveau-nés de notre cohorte ont présenté une ECUN, soit 13,1% des prématurés transfusés. En fait, en 2011, tous les nouveau-nés ayant présenté une ECUN ont été transfusés en CGR ! Seuls 3 nouveau-nés ont présenté une ECUN grave de grade III.

Il s'agit d'une pathologie spécifique du prématuré, déstabilisant souvent le nouveau-né et parfois responsable de rectorragies. De plus, l'ECUN constitue en elle-même un argument décisionnel fort de transfusion en CGR dans notre protocole. Tous ces facteurs réunis expliquent pourquoi le taux d'ECUN est élevé dans notre population. En 1995, 36,4% de la cohorte avait présenté une ECUN et 16% dans l'étude de 1998 après introduction de l'EPO. Il n'y a donc pas de majoration du taux d'ECUN depuis l'introduction de l'EPO, et les auteurs n'observaient pas de différence significative de ce taux entre 1995 et 1998, après diminution de nombre de transfusions reçues par nouveau-né. Le taux semble donc se stabiliser, proche du taux retrouvé dans la littérature de 10%, sans être influencé par la prise d'EPO ou les transfusions en CGR.

***Croissance postnatale :***

La croissance pondérale de l'ensemble de notre cohorte est insuffisante les 28 premiers jours de vie, à l'origine d'un retard de croissance extra-utérin. Le déficit régresse ensuite surtout concernant la croissance du PC plus que du poids. Le gain pondéral est de 241 g en moyenne le premier mois de vie ; il était de 200 g en 1995 et 275g en 2002-2003. Il ne semble donc pas y avoir eu d'amélioration de la croissance postnatale de notre cohorte depuis la dernière étude et cela constitue une problématique sérieuse de service nécessitant une amélioration. Un nouveau protocole de nutrition entérale et parentérale précoce pour les nouveau-nés prématurés a été mis en place en novembre 2013 pour optimiser les apports nutritionnels et ainsi la croissance post-natale. Des améliorations sont rapidement attendues…..

## 3. Evolution des paramètres hématologiques

***Phase Précoce J0 à J28 :***

Dans notre étude, les taux d'Hb et d'Ht se sont maintenus entre la naissance et J28 ; on peut attribuer cet effet à 2 facteurs. La majorité des transfusions a été réalisée avant le 28$^{ème}$ jour de vie permettant d'augmenter les taux sanguins d'Hb et d'Ht, et compenser la spoliation sanguine des premiers jours de vie. L'hématocrite reste bien supérieur à 40% en moyenne le premier mois de vie comme spécifié dans le protocole transfusionnel en vigueur. En outre, la mise en place du traitement par EPO, surtout dans le protocole précoce, permet une régénération médullaire satisfaisante en 1 à 2 semaines. En effet, la réticulocytose est à son maximum à J28. Comme attendu, le taux de réticulocytes est presque 5 fois plus élevé dans le groupe de nouveau-nés traités par EPO que dans le groupe sans EPO.

***Phase secondaire > J28 :***

On observe ensuite une décroissance des taux d'Hb et d'Ht, parallèlement à la chute du taux de réticulocytes. Cependant, le taux moyen d'hémoglobine reste relativement élevé et les mesures mises en place évitent le nadir physiologique (pouvant atteindre 7 g/dL d'hémoglobine) vers 4 à 6 semaines de vie (1).

Dans le même temps, les réserves martiales, élevées à J14 (ferritinémie > 300 µg/L), conséquence de l'apport exogène de fer par les CGR, décroissent progressivement. Elles sont plus élevées chez les prématurés davantage transfusés du fait de l'apport exogène en fer par les poches de CGR.

Juste avant le retour à domicile, les nourrissons, certes beaucoup plus stables cliniquement, présentent une anémie modérée (Hb=11,9 g/dL), peu régénérative (réticulocytes=98952/mm$^3$) avec des réserves martiales peu élevées (ferritinémie=120,5 µg/L).

**Il convient donc de poursuivre la supplémentation martiale après l'hospitalisation et de veiller à des apports nutritionnels suffisants pour assurer une croissance et un développement optimaux.**

Il existe de nombreuses données manquantes, en particulier concernant la ferritinémie. Cette observation avait déjà été faite lors du travail du Dr Roumégoux. En 2002-2003, la

ferritinémie était dosée dans 78,3% des cas avant les transfusions tardives ; en 2011, elle l'est dans 68,7% des cas. C'est encore insuffisant !

## B. LES TRANSFUSIONS EN CGR

### 1. Description globale des transfusions en CGR

**Les prématurés transfusés de notre cohorte ont reçu en moyenne 2 ± 1,4 transfusions en 2011**. Les travaux du Dr Kebaili réalisés entre 1995 et 1998 avaient montré une nette diminution du nombre de transfusions suite à l'introduction de l'EPO, passant de 3,64 ± 2,91 transfusions par nouveau-né en 1995 à 1,74 ± 2,21 en moyenne en 1998. Nos populations ne sont pas comparables, mais le nombre de transfusions par nouveau-né prématuré semble stable à la MRUN depuis l'introduction du traitement par EPO chez les moins de 1500 g. Cependant, il existe au niveau régional et national une augmentation du nombre des prématurés, en particulier des grands (< 32 SA), très grands (≤ 28 SA) et extrêmes prématurés (≤ 26 SA) pris en charge ; il s'agit des enfants les plus à risque de recevoir une transfusion en CGR, comme nous l'avons déjà montré. Il existe donc probablement une diminution relative du nombre des transfusions en CGR entre 1998 et 2011, que l'on peut attribuer à l'amélioration des techniques de réanimation et aux efforts soutenus pour promouvoir l'épargne transfusionnelle.

Ceci est confirmé par plusieurs auteurs, qui rapportent une diminution significative du nombre des transfusions en CGR après instauration de mesures d'épargne transfusionnelle. Les données et les mesures mises en place sont extrêmement variables selon les services et les études. Dans le milieu des années 1990, Widness et *al.* rapportent déjà une diminution du nombre moyen de transfusions reçues, passant de 7 ± 7,4 en 1982 à 5 ± 5,3 en 1989 puis 2,3 ± 2,7 en 1993 (5). La mise en place de l'EPO et des protocoles plus stricts de transfusion a permis aux Etats-Unis de diminuer le nombre de transfusions chez les enfants de moins de 1000 g de 10 à 4 par hospitalisation, et le nombre moyen de transfusions administrées par enfant de poids similaire a été divisé par 3 (12). Rabe et *al.*, quant à eux, rapportent en 2009 une diminution du nombre médian de transfusions en CGR par enfant de 4 à 1,5 après avoir mis en œuvre un programme multifactoriel de réduction des transfusions, comprenant

notamment le clampage retardé du cordon, la supplémentation précoce en fer et des recommandations restrictives de transfusion (5).

Dans notre étude, le **nombre maximal de transfusions par nouveau-né** était moindre qu'en 1998, respectivement 7 et 11. En outre, un seul enfant de notre cohorte a reçu 7 transfusions et les transfusions numéro 5, 6 et 7 ne représentent que 5% de la totalité des transfusions et ne concernent que 6,2% des prématurés transfusés. En fait, le nombre de transfusions reçues par enfant est corrélé à l'importance de la prématurité et au faible poids de naissance, ainsi qu'à la sévérité de la pathologie tant sur le plan général, que sur le plan respiratoire (ventilation et oxygénothérapie de plus longues durées chez les enfants recevant le plus de transfusions en CGR). En outre, la mortalité est d'autant plus importante que le nombre de transfusions reçues est important.

Il est intéressant de remarquer que **plus de la moitié de la cohorte ne reçoit qu'une seule transfusion en CGR**. Il s'agit d'une transfusion **le plus souvent précoce réalisée à une médiane de 5 jours de vie**. Nous avons noté que pour plus du tiers des nouveau-nés n'ayant reçu qu'une seule transfusion (36,2%), le critère transfusionnel majeur semblait être l'anémie biologique isolée. Ces nouveau-nés étaient asymptomatiques et n'ont pas été transfusés ultérieurement. On peut donc s'interroger sur le bénéfice de cette intervention et sur l'évolution de ces enfants en l'absence de transfusion. Seraient-ils restés asymptomatique ou auraient-ils majoré leur anémie jusqu'à en devenir symptomatique et nécessiter une transfusion ? Les seuils transfusionnels représentent une préoccupation majeure des néonatologistes ; les pratiques sont très variables selon les centres. Nous nous intéresserons à ce point particulier dans la suite de la discussion.

Les **médianes du volume total transfusé en CGR par enfant sont équivalentes** entre 1998 et 2011, respectivement 33 mL versus 32 mL, indiquant des pratiques stables en termes de volume transfusé en CGR. Ce dernier est d'environ 15 mL/kg à chaque épisode transfusionnel. Les pratiques ne sont pas consensuelles selon les centres de néonatologie et les volumes transfusés varient entre 10 et 20 mL /kg. Ainsi, les volumes totaux transfusés sont extrêmement variables; ils sont en lien direct avec les caractéristiques des nouveau-nés pris en charge et les pratiques médicales de chaque service (5). Une étude parue en 2011 a

comparé le devenir des prématurés transfusés avec des volumes différents de CGR, 15 versus 20 mL/kg. Il n'y avait pas de différence dans le devenir à 24 mois entre les 2 groupes ni de différence dans le nombre de transfusions reçues. En revanche le volume reçu dans le 2ème groupe était plus élevé à 108 ± 47 mL/kg versus 79 ±47 mL/kg dans le 1er groupe, signifiant là aucun avantage à transfuser de plus importants volumes (49).

## 2. Types de transfusions en CGR

L'analyse du type de transfusions, précoce ou tardive, met en évidence de grandes différences, principalement concernant leurs fréquences et leurs indications.

**Les transfusions précoces, celles administrées les 28 premiers jours de vie**, représentent 89,8% de la totalité des transfusions en CGR ; en outre, 188 d'entre elles, soit 73,4% de la totalité des transfusions, sont réalisées durant les 2 premières semaines de vie.

**Les transfusions tardives** ne concernent que 19 nouveau-nés et 26 transfusions, soit 10,2% de la totalité des transfusions. Le travail de thèse du Docteur Roumégoux a été réalisé en 2002-2003 sur ce type de transfusions. Les populations ne sont pas comparables puisqu'elle n'avait inclus dans son étude que les nouveau-nés de moins 33 SA et/ou moins de 1300 g de PN. Cependant, elle avait identifié 38 enfants ayant reçu 78 transfusions tardives sur 20 mois, ce qui représente proportionnellement un nombre plus important que dans notre cohorte ; en effet, les 26 transfusions tardives en CGR, réalisées sur 12 mois, concernent 19 nouveau-nés prématurés, dans une population plus large car sans restriction de poids naissance et avec un âge gestationnel allant jusqu'à 36 SA. On remarque toutefois que ce type de transfusion concerne des populations aux caractéristiques proches entre ces 2 études, en termes d'AG et de PN. En effet, sur les 19 enfants transfusés tardivement de notre cohorte 2011, tous sont nés avant 33 SA sauf 1 (36 SA) et 5 seulement ont un PN supérieur à 1300 g. Le nombre moyen de transfusions tardives reçues par enfant est également inférieur ; 1,4 en 2011 versus 2,1 en 2002-2003. Les nouveau-nés avaient reçu jusqu'à 6 transfusions tardives dans l'étude du Docteur Roumégoux contre 3 dans la notre, et 21% des prématurés ayant reçu des transfusions tardives en avaient reçu un nombre élevé (au moins 3) contre 1% dans notre étude. Le délai médian de transfusion tardive est peu différent, à 47 jours (minimum=J29, maximum= J117) dans l'ancienne étude versus 41

jours (minimum=J29, maximum= J121) dans la présente. Dans les 2 études, 4 nouveau-nés prématurés n'avaient reçu que des transfusions tardives.

Enfin, en 2004, les nouveau-nés de moins de 27 SA et 800 g avaient 100% de risque d'être transfusés en CGR. Ce risque était inversement proportionnel au PN et à l'AG. Cette tendance est toujours présente puisque les nouveau-nés transfusés en 2011 sont significativement plus immatures et de plus faible PN ; cependant le risque transfusionnel est nettement inférieur (seuls 41,9% des prématurés de PN < 750 g sont transfusés en 2011 et 78% des prématurés de moins de 28 SA) !

La mise en place, d'une part, du traitement par EPO favorisant l'érythropoïèse endogène avec supplémentation systématique en fer et spéciafoldine en 1998, et l'implémentation, d'autre part, d'un protocole transfusionnel précis et restrictif pour les transfusions tardives en 2004, a contribué à diminuer le nombre des transfusions tardives chez le grand prématuré. Actuellement ces transfusions tardives représentent un nombre restreint de transfusions et il paraît difficile de les limiter davantage. En effet, ces transfusions intéressent des enfants plus vulnérables car de plus petit poids de naissance avec une probable immaturité médullaire supérieure aux autres ; ils reçoivent en moyenne plus de transfusions en CGR que le reste de la cohorte (3 versus 1). En outre, ils sont le plus souvent transfusés pour une anémie tardive ayant un retentissement clinique, ou lors d'une décompensation aiguë tardive.

### 3. Efficacité des transfusions en CGR

L'efficacité des transfusions en CGR est relativement difficile à évaluer, surtout dans le cadre d'une étude rétrospective comme la notre, d'autant que l'information est peu exploitable car rarement retrouvée en tant que telle dans le dossier médical!

Les signes cliniques de l'anémie sont peu spécifiques et les facteurs responsables de la dégradation clinique des nouveau-nés prématurés sont souvent multiples et intriqués. Il est donc difficile de pouvoir attribuer objectivement la dégradation ou l'amélioration clinique à l'anémie ou à sa correction, d'autant que d'autres traitements sont mis en œuvre simultanément dans la majorité des cas. Dans le cas d'une transfusion pour anémie biologique isolée, aucune évaluation d'efficacité transfusionnelle clinique n'est réalisable.

Enfin, peu de transfusions ont été évaluées comme délétères pour les nouveau-nés prématurés selon les critères définis dans notre étude.

### 4. Survenue d'effets indésirables aigus liés à la transfusion en CGR

Aucun incident transfusionnel prouvé n'a été observé chez les nouveau-nés prématurés transfusés en 2011 à la MRUN. La sécurité transfusionnelle est nettement meilleure qu'auparavant, mais il reste toujours des incertitudes, en particulier sur la transmission éventuelle d'agents infectieux encore inconnus à ce jour et de révélation tardive.

Concernant les effets indésirables spécifiques aux nouveau-nés prématurés, rapportés par certains auteurs, ils sont difficiles à évaluer. En effet, notre cohorte regroupe les prématurés de plus faibles PN et AG, et les plus sévèrement malades. De ce fait les complications, de type DBP, ECUN ou encore HIV, sont également plus fréquentes dans cette population, sans y voir un lien direct de causalité avec les transfusions en CGR. Les taux des complications sont stables depuis les précédentes études, voire en diminution pour la DBP ou les HIV. Dans la population totale des prématurés hospitalisés à la MRUN en 2011, on note une incidence stable de toutes ces complications par rapport aux années précédentes *(données DIM-MRUN).* En outre, la proportion du nombre de nouveau-nés prématurés transfusés en CGR est en diminution constante.

Par ailleurs, une surcharge en fer est possible surtout en cas de multiples transfusions. Exceptionnellement des taux très élevés de ferritinémie ont été identifiés, mais ils se sont rapidement normalisés avant la sortie, sans traitement chélateur, et n'ont eu aucune conséquence clinique pour l'enfant.

## 5. Evaluation de la conformité au protocole transfusionnel du service

### *a) Analyse de la conformité au protocole de transfusion en CGR*

La conformité au protocole transfusionnel est respectée à 96,9%, ce qui est excellent. Huit transfusions en CGR ont été réalisées hors protocole, du fait d'administration à des seuils d'hématocrite supérieurs à ceux recommandés dans les indications du protocole. En effet, 2 transfusions en CGR ont été administrées en excès chez des enfants déjà stabilisés, ne répondant pas aux critères transfusionnels de phase tardive. Les 6 autres ont été probablement anticipées, car elles ont été réalisées en phase précoce à des taux d'hématocrites à peine supérieurs au seuil transfusionnel de 40% (41,6% au maximum). Il est probable que ces transfusions n'auraient pas pu être évitées ; en effet elles ont été administrées dans les tous premiers jours de vie ou chez des prématurés instables, situations dans lesquelles l'hématocrite chute rapidement, l'anémie est arégénérative et la tolérance de l'anémie est la moins bonne.

Le taux de conformité au protocole transfusionnel très élevé confirme la rigueur des pratiques ainsi que la bonne adhésion des praticiens du service au protocole en vigueur depuis 2004, développé avec leur assentiment. De façon intéressante, notre étude 2011 n'observe pas de diminution de compliance au protocole avec le temps, contrairement aux constatations de l'équipe de Baer (39). Cela est peut-être le fruit d'un enseignement spécifique réitéré tous les 6 mois lors de l'arrivée dans l'équipe des internes ou de jeunes seniors. Il semble bien que l'épargne transfusionnelle soit et reste l'une des priorités de tous les praticiens du service.

En revanche, la retranscription dans le dossier médical de la transfusion, de son motif et des son efficacité reste très faible ; ce point seul nécessiterait un enseignement plus approfondi.

### *b) Motifs transfusionnels*

Les motifs transfusionnels sont nombreux et variés mais sont majoritairement représentés par l'anémie biologique isolée, l'infection et l'instabilité clinique, principalement respiratoire. Nous avons mis en évidence qu'il existait une spoliation sanguine majeure (prélèvements sanguins supérieurs à 10 mL/kg) précédant 42,5% des transfusions réalisées,

donc une part iatrogénique majeure à l'anémie majorant les besoins transfusionnels en CGR, principalement en phase aiguë (< J15 de vie).

Le motif transfusionnel principal, tous types de transfusions confondus, est l'anémie biologique isolée pour 35,9% des transfusions. Elle représente même 45% des motifs de transfusions en CGR lors de la première transfusion, et 25 nouveau-nés ne semblent avoir reçu des CGR que dans cette indication transfusionnelle ! Aucune étiologie autre que la prématurité n'est mise en évidence pour ces transfusions, et il n'est rapporté aucune mauvaise tolérance clinique de cette anémie biologique dans le dossier médical. Il semble légitime de se demander rétrospectivement si ces transfusions étaient justifiées et ont apporté un bénéfice réel au nouveau-né. Néanmoins, pour chaque prématuré, on ne connaît pas précisément le seuil d'hématocrite pour lequel l'anémie biologique devient symptomatique, ni le seuil d'hématocrite minimal à maintenir chez un nouveau-né prématuré requérant une ventilation mécanique ou même une simple oxygénothérapie (34). Le seuil de retentissement clinique de l'anémie est peut-être (probablement) inférieur au seuil transfusionnel indiqué dans notre protocole et une transfusion systématique sans bénéfice clinique ne semble pas justifiée chez tous les prématurés. Néanmoins, seule une étude prospective, randomisée, en aveugle pourrait permettre d'apporter réponse à cette hypothèse.

Kasat et *al.* ont mis en évidence dans leur étude publiée en 2011 (50), que les taux pré transfusionnels étaient plus élevés dans la cohorte transfusée sur des critères biologiques (en dessous d'un certain seuil d'hématocrite) que dans celle transfusée sur des critères cliniques (anémie symptomatique), et que les transfusions réalisées uniquement sur des valeurs d'hématocrite étaient beaucoup plus souvent délétères, en particulier sur le plan respiratoire (augmentation des besoins en oxygène), que celles réalisées sur points d'appel clinique. Ils évoquaient l'hypothèse d'une surcharge volémique non nécessaire et donc mal tolérée par l'enfant. En conclusion, ils suggéraient d'attendre que le nouveau-né soit symptomatique pour transfuser, d'autant que l'évolution vers l'anémie symptomatique n'était pas systématique.

Concernant les transfusions tardives spécifiquement, l'indication majoritaire était l'infection et/ou l'ECUN, et représentait 57,7% du total des indications. La part des anémies isolées,

biologiques ou cliniques, est beaucoup moins importante et représente uniquement 23,1% des transfusions tardives en CGR. Dans le travail du Dr Roumégoux en 2002-2003, les 2 motifs principaux de transfusion étaient l'anémie isolée (39%) et les infections et/ou ECUN (37%). Le reste était soit l'intervention chirurgicale programmée (5,1%), soit la dégradation clinique (19,2%). Les principaux motifs transfusionnels en phase tardive sont identiques mais leur fréquence diffère. Le nombre de transfusions pour anémie isolée est bien moins important dans notre cohorte de 2011 ; il se peut que ce facteur seul ait contribué à la diminution de ce type de transfusions, et corresponde à une amélioration significative de nos pratiques transfusionnelles.

### *c) Seuils pré-transfusionnels d'hématocrite/hémoglobine*

Dans notre étude, nous avons noté que les seuils moyens d'hématocrite pré-transfusionnels sont en moyenne de 35% avant chacune des transfusions réalisées, même pour les transfusions précoces avant le 14ème jour de vie pour lesquelles le seuil recommandé du protocole est de 40% quelque soit l'état clinique de l'enfant. Ainsi, nous pouvons dire que la moitié de ces nouveau-nés a toléré un hématocrite à moins de 35% quelques temps, avant de recevoir la transfusion en CGR ! Ce seuil moyen pré-transfusionnel est légèrement plus bas pour les transfusions tardives, à 32,5% d'hématocrite (tableau VIII).

Le protocole actuel de transfusion en CGR du service a été révisé pour la dernière fois en 2004. Depuis sont parues plusieurs études évaluant des critères plus restrictifs de transfusion chez le prématuré en croissance (25) (27). A partir de ces études ou d'évaluation des pratiques dans différents services de néonatologie, plusieurs auteurs ont tenté d'établir des guidelines avec propositions de seuils transfusionnels jugés optimaux en termes de bénéfice et de risque pour le nouveau-né prématuré, dans le but de limiter le nombre de transfusions en CGR.

Ainsi, en 2007, Ohls, dans un article de propositions de recommandations d'économie transfusionnelle, a publié des guidelines transfusionnelles, à partir des pratiques de différents services de néonatologie nord américains (12). Chez les prématurés les plus sévèrement malades avec support ventilatoire, il recommande une transfusion en CGR pour

un taux d'Ht à 30% (# Hb à 10 g/dL). Ce seuil varie en fonction de l'atteinte respiratoire de l'enfant, et peut descendre relativement bas. Dans le cas d'un enfant asymptomatique en ventilation spontanée en air ambiant, il ne transfuse que pour un hématocrite ≤ 18% (# Hb ≤ 6 g/dL) associé à un taux de réticulocytes inférieur à 100000/mm$^3$.

En 2010, dans une étude évaluant la place de l'érythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie du prématuré en France, les pratiques transfusionnelles déclaratives de centres néonatologies de niveaux II et III ont été évaluées (51). Les auteurs ont publié un tableau résumant les seuils transfusionnels selon le type de maternité, l'âge post-natal et l'existence d'une ventilation. En niveau III, en phase aiguë avec soutien ventilatoire, les nouveau-nés sont transfusés en moyenne à 11 g/dL d'hémoglobine (minimum=8 g/dL-maximum=13 g/dL). Ceux sans support ventilatoire le sont à 9,5 g/dL (minimum=7 g/dL-maximum=12 g/dL). Au-delà de 15 jours de vie, ces seuils diminuent respectivement à 9,5 et 7,9 g/dL.

En 2011, les auteurs de la méta-analyse de la Cochrane Collaboration ont comparé les effets de transfusions à seuils d'Hb élevés versus bas, et proposent un tableau synthétisant les valeurs basses d'Hb et d'Ht nécessitant le recours certain à une transfusion en CGR, en l'absence de preuves de bonne tolérance de taux plus faibles (Tableau XVIII) (132).

**Tableau XVIII: proposition de limites basses de seuils transfusionnels, établies à partir de la méta-analyse de la Cochrane Collaboration parue en 2011** (29)

| Age post-natal | Soutien ventilatoire | Absence de soutien ventilatoire |
|---|---|---|
| | *Taux hémoglobine (g/dL)/Taux hématocrite (%)* | |
| 1ère semaine de vie | 11,5 / 35 | 10 / 30 |
| 2ème semaine de vie | 10 / 30 | 8,5 / 25 |
| 3ème semaine de vie | 8,5 / 25 | 7,5 / 23 |

Enfin, une étude encore plus récente, parue en 2012, a également voulu définir des seuils transfusionnels d'Hb consensuels chez les nouveau-nés prématurés (< 28 SA) et de faible poids (< 1000 g), à partir de pratiques internationales issues de services de réanimation néonatale dans 22 pays différents (52). Ils n'ont pas atteint leur objectif du fait de l'extrême variation des pratiques entre centres et entre pays. Ils ont cependant montré que les

disparités concernant les seuils transfusionnels étaient les plus importantes la première semaine de vie, que l'enfant soit ventilé ou non, et ont mis en évidence les 3 critères majeurs influençant le néonatologiste pour décider du seuil transfusionnel, à savoir le degré d'oxygénodépendance, la nécessité d'un soutien respiratoire et l'âge post-natal. La 1ère semaine de vie chez un nouveau-né sans support ventilatoire le taux moyen pré-transfusionnel d'Hb était 10,2 g/dL (EIQ= 9,5-11,9 g/dL) ; pour un nouveau-né avec ventilation mécanique ce taux était de 11,9 g/dL (EIQ= 11,6-13,6 g/dL). Pour un nouveau-né ventilé à la 4ème semaine de vie, le taux moyen passait à 10,2 g/dL (EIQ= 10-11,9 g/dL). Les taux étaient d'autant plus faibles que le support ventilatoire était moins important et/ou que l'âge post-natal était élevé.

Considérant ces différentes propositions, nous remarquons que les seuils transfusionnels de notre protocole, particulièrement pendant la phase aiguë qui peut s'étendre jusqu'à 28ème jours de vie, sont bien supérieurs. Effectivement, nous recommandons une transfusion en CGR en phase aiguë lorsque l'hématocrite est inférieur à 40% (ou hémoglobine inférieure à 13 g/dL), contre un hématocrite à 30% pour Ohls et 35% pour la Cochrane Collaboration, et une hémoglobinémie à 11 g/dL dans les centres français et 11,9 g/dL dans les centres internationaux. De plus, nous avions défini dans le protocole nancéien en 2004 un seuil fixe d'hématocrite quelque soit la pathologie présentée par l'enfant, en particulier respiratoire. Les taux cités précédemment concernant les autres études s'entendent pour des enfants ventilés ; les enfants plus stables sont quant à eux transfusés à des seuils encore inférieurs ! En effet, les besoins en oxygène varient selon la sévérité de la pathologie du nouveau-né, même pendant les tous premiers jours de vie. La tolérance clinique de l'anémie biologique est également variable pour chaque enfant.

D'autre part, outre le fait que nombre de transfusions dans notre étude sont réalisées pour ce qui nous semble être « une anémie biologique isolée » et que la moitié des nouveau-nés de l'étude ne reçoit qu'une seule transfusion en CGR, nous avons mis en évidence que les nouveau-nés qui n'avaient reçu qu'une seule transfusion l'avait eue à une médiane de 5 jours de vie alors qu'ils n'avaient été ventilés que 2,1 jours en moyenne. Il est probable que des économies transfusionnelles pourraient être réalisées pour cette catégorie de nouveau-nés transfusés en CGR alors qu'ils étaient asymptomatiques, en ventilation spontanée et

stable cliniquement. En outre, l'administration trop précoce d'une transfusion en CGR va freiner l'érythropoïèse endogène, donc majorer l'anémie physiologique les semaines suivantes en l'absence de régénération suffisante.

Compte tenu des données nouvelles de la littérature médicale et des caractéristiques transfusionnelles de notre cohorte, il semble à présent nécessaire de réévaluer nos seuils et indications transfusionnels dans le but de limiter l'exposition transfusionnelle, politique mise en œuvre dans le service depuis les travaux des Docteurs Kebaili et Hamon en 1995.

**Mais jusqu'où descendre les seuils transfusionnels en toute sécurité ?**

Les études Iowa (25) et PINT (27) ont publié des données contradictoires sur le devenir neurologique des enfants de leurs cohortes soumises à des politiques transfusionnelles très restrictives, adressant ainsi une mise en garde sur des seuils transfusionnels peut-être trop bas. De façon intéressante on note dans les différentes publications sur le sujet une dérive progressive des mots, ne recouvrant plus tout à fait les mêmes valeurs seuils d'Hb ou Ht ; ainsi les seuils « restrictifs » de Shannon publiés fin des années 1990 (et servant de base à notre protocole 2004) correspondent-ils à l'heure actuelle à une politique « libérale » de transfusion. Bell *et al.* avaient utilisés des seuils restrictifs allant de 22% à 34% d'Ht et des seuils libéraux allant de 30% à 46% d'Ht, alors que Kirpalani *et al.* avaient utilisés des seuils restrictifs allant de 6,8 (≈20% d'Ht) à 11,5 (≈35% d'Ht) g/dL d'Hb et des seuils libéraux allant de 7,7 (≈23% d'Ht) à 13,5 (≈45% d'Ht) g/dL d'Hb.

Afin d'évaluer le devenir neurologique à moyen et long terme des enfants prématurés ayant bénéficié de la politique restrictive de transfusion en comparaison à ceux ayant été transfusés selon une politique libérale, les équipes de Bell et Kirpalani ont continué à suivre leurs cohortes.

Bell et son équipe soutiennent davantage la politique libérale de transfusion chez le nouveau-né prématuré. En effet, ils ont émis l'hypothèse que limiter les seuils transfusionnels serait délétère pour le cerveau car des taux plus élevés d'hématocrite assureraient une meilleure délivrance cérébrale de l'oxygène et permettrait de limiter les apnées et les épisodes d'hypoxie-ischémie chez les prématurés malades.

Dans leur étude initiale en 2005, l'incidence des lésions cérébrales, de type hémorragies intraventriculaires de grade IV et leucomalacies périventriculaires, étaient significativement

plus élevées dans le groupe aux directives restrictives (25). Mais l'équipe de Bell a réalisé plusieurs analyses post-hoc pour poursuivre l'évaluation neurologique. L'une, issue du suivi de cette même cohorte et publiée en juin 2011, a mis en évidence un meilleur développement neurocognitif chez les enfants en âge scolaire appartenant au groupe des nouveau-nés transfusés en période néonatale selon des directives restrictives (53). L'autre publiée en mai 2011 a mis en évidence une croissance cérébrale altérée à l'âge de 12 ans chez les anciens prématurés transfusés selon des directives libérales (54). Ces résultats sont discordants et ne permettent pas de conclure quant à l'effet protecteur d'une politique libérale de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré.

L'étude PINT de Kirpalani *et al.* (27), parue un an après l'étude initiale de Bell et *al*., n'a pas mis en évidence initialement de différence dans le devenir des enfants, en particulier sur le plan neurologique. Une analyse post-hoc, l'étude PINTOS (Premature Infants in Need of Transfusion Outcome Study) a été réalisée pour évaluer la fonction cognitive à 18 mois (55). Il n'a pas été démontré de différence significative dans le devenir neurologique entre les 2 groupes (directives transfusionnelles libérale vs restrictive), excepté sur un test d'évaluation du quotient intellectuel en faveur de la politique libérale, après ajustement par centre et poids de naissance.

Hormis ces études de suivi de Bell et Kirpalani, aucune autre étude n'a évalué la répercussion de très faibles seuils transfusionnels sur le devenir neurologique à long terme des prématurés. De plus, ces 2 études sont beaucoup critiquées du fait d'imperfections méthodologiques. En particulier, concernant l'étude de Bell *et al*., plusieurs analyses ont été rétrospectives et non définies dans l'objectif initial, la population dans le groupe à la politique restrictive avait une surreprésentation de garçons (dont le pronostic est classiquement moins bon que celui des filles), le suivi a été médiocre (50% des patients perdus de vue) altérant l'interprétation et l'impact final des résultats. En ce qui concerne l'étude PINT, les seuils transfusionnels entre les 2 groupes étaient en fait très proches et relativement élevés par rapport à ceux recommandés à l'heure actuelle.

Dans ce contexte et afin d'avoir une évaluation correcte et un niveau de preuve suffisant, l'étude ETTNO (Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of extremely low birth-weight infants) a débuté en août 2011 en Allemagne (56). Il s'agit d'une étude

randomisée contrôlée de grande ampleur ; 920 patients doivent être inclus pour apprécier l'effet des différents seuils transfusionnels sur la mortalité et le développement neurologique à court et moyen terme (24 mois d'âge corrigé) des nouveau-nés prématurés de faible poids de naissance, ainsi que le bénéfice de la transfusion sur la survenue des complications liées à la prématurité (56). L'étude devrait prendre fin en décembre 2015.

Dans l'état actuel des connaissances et l'attente des résultats de l'étude ETTNO, la plupart des auteurs confirment la possibilité d'appliquer des critères transfusionnels restrictifs sans majorer les effets indésirables liés à l'anémie, mais sans descendre sous les seuils utilisés dans les études Iowa et PINT (12) (26) (29) (57).

### *d) Utilisation du protocole monodonneur-multipoche*

Dans notre étude, **85,2 % des transfusions ont été réalisées dans le cadre d'un protocole monodonneur-multipoche** (PMD). Il n'a pas été demandé de PMD pour 38 transfusions sur les 256 effectuées. Il s'agissait d'oubli de notre part dans 6 cas seulement (2,3% des transfusions) ; **l'adhésion au protocole est donc excellente.** Il semble même que l'on utilise le PMD parfois par excès, pour des enfants pesant plus de 1500 g, hors de la population cible définie initialement !

Le protocole monodonneur-multipoche actuel est celui mis en place en 1998 après les travaux des Docteurs Kebaili et Hamon, à savoir 2 ou 3 sous-unités filles à partir d'une poche de CGR selon le poids de naissance des nouveau-nés (< ou ≥ à 1300g) et conservées 28 jours à l'EFS. En 1998 dans l'étude du Dr Kebaili, 25% des transfusions en CGR ont été réalisées sans PMD et 21,8% des transfusions de l'étude menée par le Docteur Roumégoux en 2004 (ne concernant que des transfusions tardives) ont été réalisées sans PMD, contre 14,8% seulement dans notre étude 2011. On note donc une nette amélioration sur ce point, d'autant plus que les populations des 2 études précédentes étaient très différentes, ne concernant que des nouveau-nés de faibles poids de naissance (< 1500 g en 1998 et < 1300 g en 2004) donc tous potentiellement éligibles à un PMD, contrairement à notre population qui comportait des nouveau-nés prématurés potentiellement non éligibles car de PN > 1500 g. Dans une enquête nationale sur les pratiques transfusionnelles chez les nouveau-nés prématurés réalisée en 2007 auprès des maternités françaises de niveau II et III, il a été mis

en évidence un très faible taux d'utilisation de ce type de dons (51). En effet, les maternités ayant répondu n'utilisaient un don dédié que dans 26,7% des cas en maternité de niveau III et dans 11,5% des cas en maternité de niveau II.

Dans notre service, après l'instauration du PMD en 1998, les prématurés n'étaient exposés plus qu'à 1,2 ± 1,4 donneur en moyenne contre 3,9 ± 2 dans la cohorte initiale en 1995, avec un maximum de 7 donneurs contre 12 auparavant. Dans notre cohorte 2011, le nombre moyen de donneurs par enfant transfusé est stable depuis 1998, à 1,4 ± 0,7 donneur; en revanche, le nombre maximal de donneurs n'est que de 4 dans notre étude. Parallèlement à la diminution du nombre des transfusions, les études confirment bien la baisse du nombre de donneurs auxquels les prématurés sont exposés ces dernières décennies. Widness entre 1982 et 1993 a mis en évidence une diminution importante du nombre de donneurs par enfant, de 4,8 en moyenne à 2,2. Cette tendance est confirmée par Maier *et al.*, qui ont diminué dans leur service l'exposition aux donneurs de 5 à 1 donneur(s)/enfant entre 1989 et 1997 (5).

Par ailleurs, **le nombre de poches non utilisées issues de programmes PMD est en diminution**. Elles représentent cependant encore 42% des poches disponibles dans notre cohorte 2011, ce qui équivaut à 1,3 poche jetée en moyenne par enfant transfusé en CGR. Or, dans l'étude du Dr Roumégoux en 2004, 2,3 poches en moyenne étaient jetées par enfant. Les causes sont identiques dans les 2 études ; il s'agit de poches arrivant à péremption alors que le nouveau-né n'a pas besoin de transfusion en CGR. Ceci s'explique en grande partie par le fait que plus de 50% des nouveau-nés n'ont reçu qu'une seule transfusion en CGR. En revanche, réserver le PMD uniquement aux enfants de moins de 1500 g (comme cela devrait être le cas strictement selon notre protocole de service) diminuerait le nombre de poches non utilisées car les prématurés de plus de 1500 g ne reçoivent guère que 1,2 transfusion en moyenne, soit près de 2 fois moins que les moins de 1500 g.

Les principaux avantages théoriques à l'utilisation de transfusions multiples à partir d'un donneur unique sont immunologiques et infectieux ; ce type de protocole est mis en place dans différents pays mais les modalités divergent. Cette stratégie transfusionnelle est rendue possible grâce à l'utilisation de CGR d'abord déleucocytés puis remis en suspension

en solution de conservation dans des poches « filles » hermétiques, permettant une durée de stockage jusqu'à 42 jours à partir du don. Pour chaque transfusion demandée dans le cadre d'un PMD, une poche fille conservée à l'EFS est immédiatement déstockée, irradiée et délivrée rapidement au nouveau-né auquel elle est réservée. Cette mesure nécessite une excellente collaboration entre l'EFS et le service de néonatologie ; en outre, le stockage nominatif des poches-filles et la préparation spécifique du PMD ont un coût non négligeable pour le service, surtout si on tient compte du nombre de poches réservées, finalement non utilisées, et qui devront être détruites (7). Certains centres ont étendu la durée de conservation des poches filles à 42 jours, et les poches « mères » sont parfois divisées en davantage de sous-unités. Aux États-Unis par exemple, une poche mère peut être divisée en 3 à 8 sous-unités. Au Brésil, le volume des poches filles est déterminé selon le poids de naissance et correspond à 10 mL/kg, l'équivalent d'une transfusion (48).

**Recherche d'optimisation du PMD :**

Après observation du parcours transfusionnel des nouveau-nés de notre étude, seuls 14 enfants ont reçu des transfusions pour lesquelles le délai maximal entre transfusions était supérieur à 28 jours, et nécessitent donc plus d'un donneur dans le cadre du PMD actuellement en vigueur. **Si notre délai de conservation à l'EFS des poches filles s'étendait de 28 à 42 jours** en conservant trois sous unités filles, comme dans d'autres centres, 7 enfants de notre cohorte (sur les 130) auraient ainsi pu bénéficier d'un donneur unique sur tout leur parcours transfusionnel. Par ailleurs, 21 enfants ont reçu plus de 3 transfusions. En conservant la durée actuelle de validité de 28 jours, **mais en fractionnant la poche mère en 4 sous unités filles (au lieu des 3 actuelles)** nous avons compté que 12 nouveau-nés (sur les 130) n'auraient pu être exposés qu'à un seul donneur, au lieu de deux. Enfin, pour 7 des 8 enfants multitransfusés recevant plus de 5 transfusions en CGR dans notre étude, ils n'auraient pu être exposés qu'à 2 donneurs à la place de 3 ou 4 si les 2 mesures précédentes étaient mises en place de façon simultanées : 4 sous unités filles conservées jusqu'à 42 jours après le don !

Le recours au PMD par l'équipe médicale est vraiment satisfaisante et a permis de diminuer largement le nombre de donneurs par enfant transfusé ; si bien que seules des évolutions dans la mise en œuvre du PMD (augmentation de la durée de conservation des poches à 42

jours et/ou sous-divisions en plus de 3 poches) permettraient de réduire encore l'exposition transfusionnelle des quelques prématurés encore multitransfusés dans le service, ne représentant que 8 enfants soit 6,1% de cette population .

## C. EVALUATION DES MESURES ASSOCIEES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE

### 1. Mise en place des traitements associés : érythropoïétine humaine recombinante, fer et vitamine B9

**Le traitement par EPO** a été mis en œuvre chez **tous** les prématurés éligibles de la cohorte, à l'exception d'un seul très instable cliniquement et décédé au 14ème jour de vie. Le protocole de prescription de l'EPO est très bien respecté par l'équipe médicale de la MRUN, puisque les pratiques sont conformes à 93,8%. Parmi les 8 non conformes, il s'agit de simples erreurs de délais d'introduction, à l'exception d'un oubli et d'une prescription en excès réalisée par un autre établissement. Cette adhésion au protocole est sans doute due à l'efficacité dont il a fait preuve, concernant la réduction du nombre de transfusions en CGR, lors de son introduction dans le service en avril 1998.

Notons que 13 prématurés ont reçu de l'EPO « rescue », programme d'EPO non formellement protocolisé, dont 7 avaient déjà reçu les 18 doses d'EPO selon le protocole. Il ne s'agit pas d'enfants multitransfusés ; ils ne présentent pas une prématurité ou un poids de naissance inférieurs à la moyenne de la cohorte, ni une atteinte clinique plus importante pouvant expliquer la sévérité de l'anémie de fin d'hospitalisation en néonatologie. Ce ne sont pas des prématurés ayant eu une forte spoliation sanguine, et les traitements par fer et spéciafoldine n'ont pas été démarrés avec beaucoup de retard. Nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence de facteurs spécifiques caractérisant cette population particulière issue de notre cohorte.

Le protocole d'EPO précoce a été mis en œuvre dans 67,7% des cas et le protocole d'EPO tardive dans 24,7%. Dans le travail du Dr Roumégoux en 2002-2003, les 2 protocoles étaient plus équilibrés (55,3% versus 44,7% respectivement) en raison d'une population regroupant

des nouveau-nés de plus faibles AG et PN ; le nombre des nouveau-nés de moins de 27 SA et moins de 750 g était proportionnellement plus important dans sa cohorte que dans la notre.

Le traitement par EPO en néonatologie est encore largement utilisé en France. Dans l'enquête française réalisée en 2007, 93,6% des maternités de niveau III l'utilisaient et dans 95,2% des cas selon un protocole écrit (51). Les posologies étaient identiques mais la voie d'administration différait selon les centres. En maternité de niveau III, 44,2% ne pratiquaient que l'injection sous-cutanée (SC), 7% que l'injection intraveineuse (IV) et 48,8% alternaient entre IV et SC.

Après une phase de déploiement large et systématique de l'utilisation de l'EPO, surtout en Europe, chez le prématuré de moins de 1500 g dans les années 2000, son utilisation semble actuellement remise en cause voire controversée 10 ans plus tard… On s'interroge sur la nécessité d'un tel traitement du fait de son incapacité à supprimer totalement les transfusions en CGR chez le nouveau-né prématuré, et de la mise en place des PMD permettant à eux seuls de diminuer nettement l'exposition à de multiples donneurs.

Reconsidérant la physiopathologie de l'anémie du prématuré, certains suggèrent que les faibles taux circulants d'EPO chez l'enfant prématuré n'auraient peut-être pas de caractère si pathologique. En effet, chez le nouveau-né prématuré, le foie est à la fois l'organe de synthèse de l'EPO et un organe hématopoïétique ; la production d'EPO serait donc adaptée à l'hématopoïèse locale et son taux plasmatique serait, en fait, un mauvais reflet de la production et des besoins (1). En outre, les précurseurs médullaires auraient une sensibilité accrue à l'EPO par rapport à ceux de l'adulte, permettant une stimulation adéquate de l'érythropoïèse même avec de faibles taux circulants d'EPO (2). D'autre part, il semblerait que les enfants prématurés aient, par rapport aux enfants à terme, une capacité d'érythropoïèse meilleure ; en effet le taux de réticulocytes observé au nadir de leur taux d'hémoglobine est plus important.

Enfin, les changements des pratiques néonatales et transfusionnelles ont également permis de réduire l'exposition transfusionnelle, et de ce fait remettent en cause l'intérêt du traitement précoce systématique de large cohorte par EPO. Certains proposent une limitation de son utilisation aux moins de 1000 g et/ou aux prématurés de moins de 30 SA d'AG (3).

D'autre part, ce médicament reste très onéreux et plusieurs centres de néonatologie, pour des raisons financières semblent privilégier, à une utilisation libérale de l'EPO, une politique de transfusion très restrictive couplée à une épargne de spoliation sanguine. Plusieurs auteurs à partir de leurs propres observations (Avent *et al.* en 2002, Amin *et al.* en 2002) ou de méta-analyse (Franz et Pohlandt en 2001) ont effectivement démontré qu'il n'y avait pas d'avantage sur la réduction transfusionnelle à utiliser de l'EPO par rapport à leurs autres méthodes d'économies transfusionnelles (2) (58).

Cependant, alors que son utilisation large semblait vouloir reculer en France, de nouvelles données paraissent conférer un intérêt nouveau et inattendu au traitement par EPO exogène.

Depuis une quinzaine d'années, plusieurs études animales et humaines, in vitro et in vivo, tendent à démontrer que l'EPO est dotée d'une fonction neuroprotectrice. Il a été mis en évidence une production autocrine d'EPO par les neurones lors de conditions de souffrance du tissu cérébral. Plusieurs expérimentations ont montré une réduction du volume cérébral lésé après une hypoxie-ischémie suite à l'administration d'EPO. Ainsi l'EPO exogène pourrait également améliorer les fonctions cognitives et comportementales à long terme après des lésions cérébrales néonatales (anoxo-ischémie et leucomalacie périventriculaire) (59). Plusieurs études prospectives sont en cours pour démontrer l'effet neuroprotecteur chez le prématuré, et l'innocuité des doses importantes d'EPO nécessaires dans cette indication pour le passage de la barrière hémo-cérébrale. Son utilisation pourrait être couplée avec l'hypothermie pour réduire au maximum les lésions de l'encéphalopathie anoxoischémique néonatale chez le nouveau-né à terme (60).

La mise en œuvre d'un **traitement par fer** est importante car les besoins des prématurés sont accrus du fait d'une croissance importante et leurs réserves sont faibles n'ayant pu se constituer pendant le 3$^{ème}$ trimestre de grossesse. En outre il a été observé une diminution de la ferritinémie, marqueur des réserves en fer, pendant le traitement par EPO du fait de la stimulation de l'érythropoïèse (11) (36).

Soixante dix sept virgule sept pour cent de notre cohorte ont reçu du fer. Plus de la moitié des prématurés n'ayant pas reçu ce traitement ont un PN > 1500 g n'entrant donc pas dans

le protocole EPO. Or le protocole de supplémentation en fer du service fait partie du « protocole EPO » ; donc en l'absence d'indication au traitement par EPO, il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la supplémentation martiale dans la population des prématurés de PN > 1500 g. C'est probablement pourquoi cette supplémentation a été omise dans cette population dans 45,7% des cas (16/35). En outre, lorsque ces patients ont reçu du fer, le délai médian d'introduction du traitement est allongé de 9 jours par rapport au groupe traité par EPO.

**La conformité au protocole (lorsqu'il est écrit pour la population des PN < 1500 g) est bonne à 77,9%.**

Le principal motif de non-conformité est le retard à l'instauration du traitement. Ce dernier avait été largement amélioré lors de la mise en œuvre du protocole EPO en 1998 passant d'une date d'introduction médiane du fer de 49 jours en 1995, à 5 jours en 1998 et 6 jours actuellement. Malgré certains oublis et des introductions parfois tardives, le délai médian d'introduction reste stable depuis l'instauration du protocole.

Concernant **la posologie des traitements**, l'AFSSAPS recommandait en 2002 un apport oral progressif afin d'atteindre la dose de 6 à 8 mg/kg/j de fer élément lorsque l'alimentation entérale est complète (7). En effet, la posologie habituellement recommandée chez le nouveau-né à terme est de 2,5 mg/kg/j jusqu'à la fin du 4$^{ème}$ mois, mais du fait de faibles stocks, de la spoliation en fer lors des prélèvements sanguins et de la stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO, bien que les transfusions sanguines apportent du fer et diminuent l'érythropoïèse, la supplémentation martiale doit être plus élevée chez le prématuré (3). Dans notre protocole, le fer est introduit en même tant que l'EPO sous forme de Venofer® intraveineux pour les enfants appartenant au protocole précoce d'EPO; concernant le protocole tardif, la supplémentation martiale n'est pas débutée avant J15 et dépend de la ferritinémie. Le relais per os du Venofer® se fait à la posologie initiale de 6 mg/kg/j reparti en 3 prises ; elle est débuté lorsque l'alimentation entérale est complète (soit 150 ml/kg/jour) et si la tolérance digestive le permet. La dose est adaptée selon la ferritinémie de l'enfant ; elle peut être doublée.

Dans l'enquête française de 2007, la posologie moyenne de fer élément utilisé était de 6,9 mg/kg/j, avec un minimum de 2,5 mg/kg/j et un maximum de 10 mg/kg/j. Le traitement était

débuté en moyenne à 12,2 jours (2,5-30) en maternité de niveau III. La plupart des services (87,2%) n'utilisaient qu'une supplémentation orale (51).

Il existe en fait de nombreuses études sur le sujet, mais peu ont réussi à démontrer une réelle efficacité du fer dans l'épargne transfusionnelle que les nouveau-nés reçoivent ou non de l'EPO, et les recommandations en termes de posologie, indication ou voie d'administration sont très variables (61) (62). C'est pourquoi il existe une très grande disparité des pratiques selon les centres.

La Cochrane Collaboration a publié une méta-analyse en 2012 évaluant le bénéfice potentiel de la supplémentation en fer chez le prématuré de petit PN, d'un point de vue hématologique (taux d'Hb et réserves en fer) d'une part, et concernant la croissance et le développement neurologique à plus long terme d'autre part (63). Les auteurs concluent à un effet incertain à long terme; en revanche, sur le plan hématologique, ils mettent en évidence un petit bénéfice, après 2 mois de vie et ce durant toute la 1ère année de vie, avec un taux d'hémoglobine et des réserves en fer légèrement plus élevés, ainsi qu'un taux plus faible d'anémie par carence martiale. Cependant ils modèrent leurs résultats du fait de grandes variabilités entre les études et leurs objectifs.

La supplémentation en **vitamine B9** est systématique dans notre service, couplée à l'EPO et au fer selon le protocole établi en 1998.
Elle est introduite **chez 73,8% des prématurés de notre étude**. Elle a été oubliée chez 12 enfants sur 130. Comme pour le fer, il s'agit principalement d'enfants de plus de 1500 g qui n'étaient pas éligibles au traitement par EPO. Le traitement est néanmoins recommandé pour tous les prématurés.
Son utilisation **est conforme strictement au protocole de service à 52,6%.** Ce résultat est moyennement satisfaisant ; il existe en effet un retard non négligeable à la mise en route de ce traitement, évalué à 6 jours en moyenne (selon le protocole de service, la Spéciafoldine®, préparée en dose unitaire par la pharmacie de la MRUN et excellemment bien tolérée sur le plan digestif, doit être introduite per os dès 100 ml/kg/jour de nutrition entérale pour une durée totale de 6 semaines).

Toutefois le **délai médian d'introduction des folates est de 22 jours**, ce qui paraît être en amélioration par rapport aux études précédentes même si nos populations ne sont pas tout à fait comparables. En 1995, avant l'introduction du protocole, ce traitement était débuté en médiane à 45 jours de vie, puis à 30 jours en 1998 après l'instauration du protocole EPO. On notait déjà une nette amélioration, même si elle était moins spectaculaire que pour le fer.

## 2. Information parentale et justification médicale de la transfusion en CGR

L'information de la transfusion en CGR n'est que peu reportée dans le dossier médical en tant que telle, alors qu'il s'agit d'une obligation. Nous avons été confrontés directement au problème pour notre travail lorsque nous avons voulu recueillir des informations concernant les transfusions en CGR, telles que le motif transfusionnel ou l'efficacité de la transfusion. Les effets délétères n'étaient pas toujours clairement reportés. L'incident transfusionnel observé chez un patient de la cohorte était, quant à lui correctement reporté dans le dossier médical.

En outre, le document écrit d'information parentale n'est signé que dans 56,9% des cas. Or il est important et légal d'apporter la preuve que les parents ont bien reçu l'information concernant les transfusions de leur enfant. Ce document devrait être signé systématiquement lors des entretiens médicaux hebdomadaires réalisés avec les parents.

## 3. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont extrêmement fréquents et importants en volume!

Ils sont quotidiens **la première semaine de vie pour 84,8% des nouveau-nés** de la cohorte. Les autres enfants sont prélevés 4 à 6 fois dans la semaine !

**La deuxième semaine**, un quart de la cohorte est encore prélevée quotidiennement et la moitié 4 à 6 fois dans la semaine.

**Les volumes prélevés sont importants**, et représentent une spoliation de plus de 10 mL/kg en moyenne dans la cohorte la première semaine de vie ! Ainsi, considérant les 3 premières transfusions, on remarque également que le volume prélevé a été de 10 mL/kg en moyenne

avant chacune d'entre elles. Widness *et al* ont rapporté des volumes similaires, estimant que 11 à 22 mL/kg étaient prélevés avant chaque transfusion (1). Cette spoliation iatrogène représente un motif transfusionnel à elle seule ! Les fréquences et volumes prélevés décroissent au fur et à mesure des semaines, parallèlement à la stabilisation des patients mais également à la diminution du nombre des transfusions en CGR, pouvant faire évoquer un lien entre prélèvement et transfusion. En effet, Widness a montré en 2008 l'association temporelle et en volume (coefficient de corrélation de 0,8 à 0,9) existant entre prélèvements et transfusions.
Cette spoliation sanguine est hautement associée au faible âge gestationnel et la sévérité de la pathologie du nouveau-né. Cependant la sensibilité aux prélèvements est d'autant plus importante que le nouveau-né est de faible poids, sa masse sanguine étant d'autant plus faible.

Une amélioration des conditions de prélèvement et d'analyse des bilans sanguins a été mise en œuvre depuis plusieurs années avec réalisation de prélèvements capillaires, analyse en microméthode, mesures transcutanées des gaz du sang en particulier. L'enquête française de 2007 révèle que 85,1% des maternités de niveau III réalisent les prélèvements en capillaire et/ou analyses en micro-méthode, mais que 95,7% des bilans restent des bilans systématiques (principalement à visée hématologique tous les 10 jours et pour adaptation de la nutrition parentérale tous les 7 jours). Cent pour cent des équipes disent regrouper les prélèvements et 32,6% seulement quantifient les volumes prélevés (51).

Ces méthodes auraient permis, selon une évaluation datant de 2006, une diminution des volumes sanguins prélevés de 3,6 à 5,4 mL/kg en moyenne la 1ère semaine de vie (5). Mais les pratiques transfusionnelles sont très variables selon les centres. Ringer *et al.* en 1998 le rapportaient déjà ; ils démontraient que les volumes totaux prélevés pouvaient varier de 17,5 à 34,1 mL/kg entre 2 services de réanimation néonatale. Obladen *et al.,* quant à eux, estimaient que les variations étaient dues principalement à l'état pathologique de l'enfant et relevaient des volumes prélevés allant de 24 à 67 mL/kg (5).

Ces importantes variations observées sont probablement le signe que les prélèvements peuvent être largement diminués avec les méthodes existant actuellement. Néanmoins, des progrès restent à faire dans la gestion de la spoliation sanguine et des méthodes non

invasives d'évaluation des paramètres biologiques restent encore à valider chez le nouveau-né prématuré.

### 4. Alimentation entérale

L'alimentation entérale à 120 mL/kg/j a été obtenue en moyenne à 18 jours de vie. Elle est le plus souvent composée de lait de femme exclusivement ou en association à du lait pour prématuré. Le lait de femme est l'aliment idéal pour les prématurés mais nécessite un enrichissement pour subvenir aux besoins particuliers de cette population. Ainsi, 57,8% des prématurés de notre cohorte voient leur alimentation enrichie.

La qualité et la précocité de la mise route de l'alimentation entérale, en association aux suppléments vitaminiques et ferrique, sont indispensables pour optimiser l'érythropoïèse endogène et prévenir l'anémie du prématuré. En 1995, les nouveau-nés prématurés avaient une alimentation entérale complète (considérée complète à 150 mL/kg/jour) à 28 jours de vie et à 30 jours de vie en 1998. Cet objectif devrait être atteint plus rapidement à présent dans le service depuis la mise en place d'un nouveau protocole d'alimentation entérale en 2013, recommandant une introduction précoce du lait dès J1 puis une augmentation quotidienne conséquente et régulière, et l'ajout systématiquement de fortifiants au lait de femme afin d'obtenir des apports nutritionnels entéraux adaptés le plus rapidement possible, satisfaire au métabolisme spécifique de ces nouveau-nés et assurer une croissance optimale.

## D. LIMITES DE NOTRE ETUDE

Plusieurs limites peuvent être identifiées concernant notre étude.

Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective et monocentrique, ce qui lui vaut un faible niveau de preuve scientifique. Cependant, dans le cadre d'une EPP du service de néonatologie, cette méthodologie peut rester acceptable.

Ensuite, notre EPP a voulu délibérément s'adresser aux transfusions réalisées sur une année, chez les prématurés du service afin de vérifier leur adéquation au protocole en vigueur ; bien évidemment nous nous sommes intéressés aux enfants ayant reçu ces transfusions afin d'analyser leurs caractéristiques, mais cette population spécifique est issue de la population plus large des prématurés pris en charge cette année là au service (n= 520). Afin d'aller plus avant dans certains mécanismes ayant pu conduire à une transfusion en CGR, nous avions établi un questionnaire a priori, que nous souhaitions renseigner à la lecture des dossiers ante- et postnataux.
Malheureusement, certaines données sont difficiles à interpréter en raison d'une proportion non négligeable de données manquantes. C'est particulièrement le cas pour les informations maternelles, et les paramètres hématologiques du nouveau-né. De même les données auxologiques font souvent défaut dans les dossiers, alors qu'elles sont le reflet du développement de l'enfant et de notre prise en charge. Enfin, le dossier médical ne rapporte que trop peu l'information sur la ou les transfusions réalisées ; nous avons notamment dû rechercher les motifs transfusionnels a posteriori dans plus de la moitié des cas.

Il a parfois été impossible d'évaluer la conformité ou non au protocole, car certaines pratiques, quoique routinières, ne sont pas encore protocolisées, en particulier les supplémentations ferrique et vitaminique du prématuré de plus de 1500 g ou encore le schéma d'EPO « rescue » en 6 doses.

Enfin, il aurait également pu être intéressant d'observer toute la population des nouveau-nés prématurés, pour essayer de redéfinir à présent les facteurs de risques transfusionnels, de réévaluer les traitements mis en œuvre et comparer les évolutions clinique et hématologique des 2 populations, en analysant les non transfusés et/ou ceux qui n'ont pas reçu d'EPO. Mais ce n'était pas l'objectif de notre travail, dont l'objectif principal était

l'évaluation des pratiques transfusionnelles. Nous aurions cependant peut-être pu mettre en évidence la non-conformité des pratiques transfusionnelles par défaut, à savoir les nouveau-nés prématurés non transfusés alors qu'ils avaient les critères définis dans le protocole.

## E. PROPOSITIONS D'AMELIORATION

Notre EPP s'inscrit dans la poursuite logique de la démarche qualité et d'économie transfusionnelle du service. Depuis 1998, nous avons observé une forte diminution du nombre total de transfusions et du nombre de transfusions par enfant. En 2004, l'instauration d'un protocole transfusionnel a permis de mieux guider les transfusions tardives. Notre travail semble avoir mis en évidence l'impact de cette stratégie d'épargne transfusionnelle avec une nette diminution de la proportion des enfants transfusés tardivement et du nombre des transfusions tardives.

Notre **objectif principal était l'évaluation de la conformité des pratiques transfusionnelles** en CGR par rapport aux protocoles du service. Nous avons mis en évidence un très bon respect du protocole de transfusion en CGR, du protocole de traitement par EPO et du protocole monodonneur-multipoche. Concernant les thérapeutiques associées, fer et acide folique, le motif principal de non-conformité est le retard à leur introduction par rapport aux recommandations du protocole en vigueur, et parfois même un oubli du traitement. Cette problématique concerne surtout les nouveau-nés de plus de 1500 g de PN car ils ne font pas partie du protocole actuel de supplémentation. C'est pourquoi nous avons décidé de compléter le protocole existant en ajoutant des recommandations pour cette catégorie de population de prématurés.

Pour améliorer les pratiques transfusionnelles de leur service, Rotschild *et al.* en 2007 avaient préconisé la mise en place d'un support informatisé d'aide à la prescription ainsi que des mesures d'éducation des équipes médicales (64). Ainsi pour améliorer la conformité des pratiques chez les nouveau-nés déjà concernés par le protocole en vigueur, et en l'absence de prescriptions informatisées dans le service, la présentation de ce travail aux praticiens et soignantes du service sera l'occasion de rappeler les recommandations.

Plusieurs études et recommandations officielles nous ont orientées dans la rédaction des recommandations complémentaires. Tout d'abord il **semble indispensable de supplémenter tous les nouveau-nés prématurés en fer** car ce dernier est indispensable pour l'érythropoïèse endogène ou exogène. En l'absence de traitement par EPO, la stimulation de l'érythropoïèse est moindre, donc les besoins en fer également. C'est pourquoi une posologie moins importante, 2,5 mg/kg/jour, est préconisée dans ce groupe de prématurés, comme l'AFSSAPS le recommandait (7). Les recommandations américaines confirment ces moindres besoins chez les enfants prématurés dont le PN est compris entre 1500 et 2500 g et conseillent une supplémentation de l'ordre de 2 mg/kg/jour pour débuter (65). Concernant le délai d'introduction, tous les auteurs s'accordent pour introduire le fer dès que l'alimentation entérale est « suffisante », mais il n'y a pas de consensus sur ces valeurs. Ainsi, comme plusieurs études ont étudié l'introduction du fer dès 100 mL/kg/jour sans mettre en évidence d'effets indésirables, et que selon notre protocole l'acide folique est à introduire dès 100 mL/kg/jour, nous avons préconisé cette valeur pour l'introduction du fer. Nous espérons ainsi limiter les retards et oublis d'introduction. L'alimentation adaptée est importante ; le lait maternel contient insuffisamment de protéines et de fer par rapport aux besoins de ces prématurés, c'est pourquoi il est indispensable de le supplémenter. Enfin il est nécessaire de réaliser un bilan martial pour évaluer les réserves en fer et l'anémie avant l'introduction systématique du traitement par fer chez le prématuré, quel que soit son poids de naissance.

**Proposition de protocole de supplémentation en fer chez les nouveau-nés prématurés de poids de naissance supérieur à 1500 g :**

-voie d'administration : fer par voie entérale, pas de supplémentation martiale par voie intraveineuse

-posologie de début: 2,5 mg/kg/jour de fer élément soit environ 0,5 mL/kg/jour de Ferrostrane®, contrôle NFS-réticulocytes et ferritinémie tous les 15 jours à 3 semaines après l'initiation du traitement jusqu'au retour à domicile, puis selon les évaluations des bilans martiaux les mois suivants

-conditions d'introduction : dès que l'alimentation atteint 100 mL/kg/jour de lait pour prématuré ou lait maternel enrichi, avec une bonne tolérance digestive et après

réalisation d'un bilan martial complet (hémogramme sanguin, taux de réticulocytes et ferritinémie).
En ce qui concerne, la supplémentation en acide folique, celle-ci s'effectuera selon les mêmes modalités que dans le protocole actuel mais s'étendra à tous les nouveau-nés prématurés, même ceux dont le PN > 1500g.

**L'objectif secondaire de notre étude était l'amélioration des pratiques** du service, avec en particulier l'actualisation de nos protocoles par rapport aux nouvelles données de la littérature médicale. La revue de cette dernière nous a permis d'identifier plusieurs études ayant appliqué une politique transfusionnelle plus restrictive pour réduire au minimum le nombre des transfusions sanguines, sans être délétère pour le nouveau-né. Dans le service, notre volonté est également de poursuivre la politique d'épargne transfusionnelle débutée en 1995.

C'est pourquoi, nous pensons qu'il est opportun de modifier les recommandations du protocole transfusionnel élaboré en 2003, en particulier pendant la phase aiguë. En effet, notre étude a mis en évidence une nette régression des transfusions tardives, signifiant que la modification des guidelines de transfusions au-delà de 28 jours a été efficace ; en revanche, nous avons mis en évidence un nombre conséquent de prématurés transfusés à une seule reprise, en phase aiguë (< 14 jours) et uniquement à partir d'un seuil d'hématocrite, sans appréciation de leur état clinique. Effectivement les guidelines de phase aiguë de notre protocole semblent trop libérales, puisqu'il est recommandé de maintenir chez tous les prématurés un hématocrite toujours supérieur à 40%.
En l'absence de consensus strict, nous proposons des critères transfusionnels à partir des données récentes de plusieurs articles (Bell en 2005, Kirpalani en 2006, Ohls en 2007, Whyte pour la Cochrane Collaboration en 2011). Ainsi en phase aiguë, outre un seuil d'Hb-Ht, entreraient également en compte 2 critères cliniques majeurs qui sont le type de soutien ventilatoire et la nécessité d'une oxygénothérapie. De plus, le critère isolé de compensation de spoliation sanguine ne semble actuellement plus pertinent, car aucune étude récente ne le recommande plus et nous ne quantifions que très rarement la spoliation journalière.

**Proposition de recommandations transfusionnelles en CGR plus restrictives** :

-pendant les 2 premières semaines de vie :

* transfuser pour Ht ≤ 35% : si ventilation mécanique invasive ou PPC

* transfuser pour Ht ≤ 30% : si ventilation spontanée avec ou sans oxygénothérapie

-au-delà des 2 premières semaines de vie :

* transfusion pour Ht ≤ 30% : si ventilation mécanique invasive ou PPC ou ECUN confirmée radiologiquement ou infection nosocomiale avérée ou dégradation clinique brutale (type réintubation) ou hypovolémie suspectée ou besoin chirurgie lourde (type ligature canal artériel)

* transfusion pour Ht ≤25% : si oxygénothérapie ou signes cliniques d'anémie (en particulier tachycardie > 170/min, tachypnée > 60/min, fatigabilité surtout à l'effort) ou apnées + bradycardies > 12/24h malgré traitement ou prise de poids insuffisante (< 20 g/j pendant 4 jours consécutifs) ou suspicion d'ECUN ou suspicion d'infection nosocomiale ou besoin de chirurgie programmée

*transfusion pour Ht ≤ 20% : si réticulocytes < 100 000/$mm^3$

Enfin, le dernier point nécessitant une amélioration des pratiques est l'amélioration de **l'information contenue dans le dossier médical** concernant les transfusions en CGR. En effet, elles sont trop peu souvent rapportées, le motif transfusionnel également, et la fiche d'information parentale signée à peine plus d'une fois sur 2. Ces informations devraient être systématiquement vérifiées et effectuées au cours des entretiens parentaux, permettant ainsi une amélioration de la tenue des dossiers patients et de la qualité des informations transmises.

## Protocole actuel de transfusion du prématuré

**I) Transfusion Précoce (J 0 à J 27 postnatal)**

- ***Aiguë (J0 => J14)***

**TSF pour maintenir Ht > 40 %**
**Compensation spoliation sanguine ≥ 15% volume sanguin (10 ml/kg)**

- ***Subaiguë (J15 =>J27)***

**• bébé instable: prolongation règles de phase aiguë**
**• bébé « stable », notamment extubé, FiO2 < 35%: règles de phase tardive**

**II) Transfusion Tardive (≥ J28 à 1 mois AC)**

- ***Ht < 20%* et réticulocytes < 100 000 /mm3, transfuser même si asymptomatique**
- ***Ht de 20 à 24 %***
  - **ne pas transfuser *si asymptomatique, à terme* = c'est à dire ≥ 37 SAG, sans O2, sans fatigue, ni tachycardie > 170/min ni tachypnée > 60/min, *hospitalisé et scopé***
  - **sinon transfusion**
- ***Ht de 25 à 30% ne transfuser que si***
  - **besoin O2 sous Hood/sac ou lunettes ou/**
  - **PPC (< 6 cm H2O) ou VMC avec Pam ≤ 8 cm H2O ou/**
  - **apnées+bradycardies > 12/12H sous méthylxanthines et/ou dopram, ou > 2/j + reprise au penlon ou/**
  - **FC > 170 cpm ou FR > 80/min pendant au moins 24 H ou/**
  - **prise de poids < 20 g/j pendt 4 j consécutifs avec > 100 Cal/kg/j ou/**
  - **besoin de chirurgie programmée y compris hernie inguinale ou/**
  - ***suspicion clinique ECUN ou/***
  - ***suspicion infection nosocomiale***
- ***Ht de 31 à 35 %, ne transfuser que si***
  - **besoin FiO2 > 35% sous Hood /sac**
  - **PPC > 6 ou VMC avec Pam > 8 cm H2O**
  - **besoin chirurgie lourde, type ligature canal, stomie en urgence…**
  - **ECUN confirmée radiologiquement**
  - **infection nosocomiale avérée**
  - **dégradation clinique brutale (type réintubation)**
  - **hypovolémie suspectée**

**III) NE PAS TRANSFUSER systématiquement :**

- ***sur Ht bas isolé***
- **si Ht > 35%**
- **pour remplacer spoliation sanguine due aux prélèvements en phase chronique**

## Proposition d'un nouveau protocole de transfusion du prématuré

**I) Pendant les 2 premières semaines de vie :**

- **transfuser pour *Ht ≤ 35%* si : ventilation mécanique invasive ou PPC**
- **transfuser pour *Ht ≤ 30%* si : ventilation spontanée avec ou sans oxygénothérapie**

**II) Au-delà des 2 premières semaines de vie :**

- **transfusion pour *Ht ≤ 30%* si :**
  - **ventilation mécanique invasive**
  - **PPC**
  - **ECUN confirmée radiologiquement**
  - **infection nosocomiale avérée**
  - **dégradation clinique brutale (type réintubation)**
  - **hypovolémie suspectée**
  - **besoin chirurgie lourde (type ligature canal artériel)**
- **transfusion pour *Ht ≤25%* si :**
  - **oxygénothérapie ou**
  - **signes cliniques d'anémie (en particulier tachycardie > 170/min, tachypnée > 60/min, fatigabilité surtout à l'effort)**
  - **apnées + bradycardies > 12/24h malgré traitement**
  - **prise de poids insuffisante (< 20 g/j pendant 4 jours consécutifs)**
  - **suspicion d'ECUN**
  - **suspicion d'infection nosocomiale**
  - **besoin de chirurgie programmée**
- **transfusion pour *Ht ≤ 20%* si : réticulocytes < 100 000/mm$^3$**

**III) NE PAS TRANSFUSER systématiquement :**

- **sur Ht bas isolé**
- **si Ht > 35%**
- **sur spoliation sanguine ≥ 15% volume sanguin (10mL/kg)**

# CONCLUSION

Notre étude a été réalisée dans le cadre d'une démarche EPP concernant la transfusion chez le nouveau-né prématuré et s'inscrit dans la suite logique des travaux initiés dans le service dès 1995, dans le but de réduire l'exposition transfusionnelle.

La conformité des pratiques aux protocoles de service est très satisfaisante, concernant en particulier le respect des protocoles de transfusion en CGR, d'EPO et du PMD. Concernant les supplémentations en fer et folates, le délai d'introduction est toujours au-delà des recommandations de service. Enfin, la tenue du dossier patient concernant l'information transfusionnelle est insuffisante.

La politique globale d'épargne transfusionnelle menée dans le service depuis plusieurs années est efficace avec une nette diminution des transfusions en CGR chez le nouveau-né prématuré. Néanmoins nous avons observé la persistance de nombreuses transfusions en phase précoce, en particulier chez des nouveau-nés stables cliniquement, sans soutien ventilatoire important et ne recevant qu'une seule transfusion, souvent pour une anémie asymptomatique. Afin de diminuer l'exposition transfusionnelle, les politiques transfusionnelles actuelles sont de plus en plus restrictives, tolérant des taux d'Hb et d'Ht de plus en plus faibles, tout en s'adaptant à la situation clinique du patient.

Compte tenu de ces différents éléments, nous avons décidé de proposer un nouveau protocole transfusionnel à base de recommandations transfusionnelles plus strictes, ainsi qu'un protocole de supplémentation en fer et folates pour les nouveau-nés prématurés de plus de 1500 g.

La mise en œuvre de ces nouveaux protocoles sera soumise à l'approbation de l'équipe médicale du service, avant de pouvoir évaluer leur application et leur impact sur l'épargne transfusionnelle.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. NeoReviews. 1 nov 2008;9(11):e520.

2. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev. nov 2010;24(6):221-225.

3. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol. août 2012;158(3):370-385.

4. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. mars 2011;31(3):176-182.

5. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia--effective and promising strategies for reducing transfusion. Semin Perinatol. août 2012;36(4):232-243.

6. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology. 2008;93(2):138-144.

7. AFSSAPS. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives ; argumentaire, transfusion de globules rouges en néonatalogie [Internet]. 2002. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Produits-sanguins-labiles

8. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. Br J Haematol. févr 2013;160(4):421-433.

9. Dani C, Pezzati M, Martelli E, Prussi C, Bertini G, Rubaltelli FF. Effect of blood transfusions on cerebral haemodynamics in preterm infants. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2002;91(9):938-941.

10. Van Hoften JCR, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2010;95(5):F352-358.

11. Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. Pediatrics. janv 1995;95(1):1-8.

12. Ohls RK. Transfusions in the Preterm Infant. Neoreviews. 2007;8(9):377-386.

13. HAS. Note de cadrage: transfusions de globules rouges homologues [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives-note-de-cadrage

14. Wibaut B, Saliba E, Rakza T, Lassale B, Hubert H, Wiel E. [National survey of transfusion practices in the neonatal period for the development of recommendations based on the « Haute Autorité de Santé methodology »]. Transfus Clin Biol J Société Fr Transfus Sang. nov 2012;19(4-5):145-147.

15. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. oct 2012;25(Suppl 5):85-89.

16. Gephart SM. Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis (TANEC): Evidence and Uncertainty. Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses. août 2012;12(4):232-236.

17. Mohamed A, Shah PS. Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis of Observational Data. Pediatrics. 3 janv 2012;129(3):529-540.

18. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. J Pediatr. mars 2011;158(3):403-409.

19. Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. Curr Opin Pediatr. févr 2012;24(1):16-22.

20. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is « transfusion-associated necrotizing enterocolitis » an authentic pathogenic entity? Transfusion (Paris). mai 2010;50(5):1106-1112.

21. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. Transfusion (Paris). sept 2011;51(9):1933-1939.

22. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? Transfusion (Paris). juin 2011;51(6):1170-1178.

23. Dos Santos AMN, Guinsburg R, de Almeida MFB, Procianoy RS, Leone CR, Marba STM, et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. J Pediatr. sept 2011;159(3):371-376.e1-3.

24. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. J Pediatr. sept 2009;155(3):331-337.e1.

25. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics. juin 2005;115(6):1685-1691.

26. Bell EF. When to transfuse preterm babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. nov 2008;93(6):F469-473.

27. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr. sept 2006;149(3):301-307.

28. Chen H-L, Tseng H-I, Lu C-C, Yang S-N, Fan H-C, Yang R-C. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatol. juin 2009;50(3):110-116.

29. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD000512.

30. Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant. Am J Dis Child 1960. sept 1984;138(9):831-833.

31. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. N Engl J Med. 28 avr 1994;330(17):1173-1178.

32. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD004863.

33. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD004868.

34. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD004865.

35. Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, Papacci P. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. Early Hum Dev. mars 2011;87 Suppl 1:S39-42.

36. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. Pediatrics. juin 1994;93(6 Pt 1):918-923.

37. Venâncio JP, Santos AMND, Guinsburg R, Peres C de A, Shinzato AR, Lora MI. Strict guideline reduces the need for RBC transfusions in premature infants. J Trop Pediatr. avr 2007;53(2):78-82.

38. Miyashiro AM, Santos N dos, Guinsburg R, Kopelman BI, Peres C de A, Taga MF de L, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. Vox Sang. févr 2005;88(2):107-113.

39. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, Henry E, Stoddard RA, Miner C, et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. juill 2008;28(7):492-497.

40. Christensen RD, Henry E, Ilstrup S, Baer VL. A high rate of compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines persists even after a program to improve transfusion guideline compliance ended. Transfusion (Paris). nov 2011;51(11):2519-2520.

41. Baer VL, Henry E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. Transfusion (Paris). févr 2011;51(2):264-269.

42. Kebaili M. Transfusion chez le prématuré : étude rétrospective des pratiques transfusionnelles chez les prématurés hospitalisés en médecine et réanimation néonatale à la Maternité Régionale A Pinard en 1995. Mémoire de DU de néonatologie; 1995.

43. Kebaili M. Tentative d'épargne transfusionnelle chez le nouveau-né prématuré. Mémoire de DIU de Médecine et Réanimation Néonatale inter région Nord-Est; 2000.

44. Hamon I, Kebaili M, Oury AP, Buchweiller MC, Agulles O, Hascoet JM. [Real day in neonatology: JALON 2001, Nancy, October 6 2001. Prospective evaluation of a restrictive transfusion program in low-birth-weight infants (</= 1500 g)]. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Fr Pédiatrie. oct 2001;8(10):1146-1149.

45. Roumégoux C. Amélioration de la politique d'épargne transfusionnelle chez les prématurés : évaluation des pratiques transfusionnelles tardives à la maternité universitaire de Nancy et élaboration d'un protocole détaillé guidant la transfusion chez le grand prématuré. [Thèse de doctorat en médecine]: Henri Poincaré, Nancy I; 2005.

46. Massoud M. Un paradigme moderne de l'amélioration de la qualité des soins de santé. Center For Human Services; 2002.

47. HAS. EPP, DPC et certification V2010 [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_482859/fr/epp-dpc-et-certification-v2010

48. New HV, Stanworth SJ, Engelfriet CP, Reesink HW, McQuilten ZK, Savoia HF, et al. Neonatal transfusions. Vox Sang. janv 2009;96(1):62-85.

49. Von Lindern JS, Khodabux CM, Hack KEA, van Haastert IC, Koopman-Esseboom C, van Zwieten PHT, et al. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. BMC Pediatr. 2011;11:48.

50. Kasat K, Hendricks-Muñoz KD, Mally PV. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. Blood Transfus Trasfus Sangue. janv 2011;9(1):86-94.

51. Planchenault D., Saliba E. Anémie du prématuré: place de l'érythropoïétine recombinante. JNN 2010; 2010. p. 193-216.

52. Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. Semin Perinatol. août 2012;36(4):244-247.

53. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc. 2011;17(4):347-367.

54. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. Arch Pediatr Adolesc Med. mai 2011;165(5):443-450.

55. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. Pediatrics. janv 2009;123(1):207-213.

56. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. Curr Opin Pediatr. avr 2010;22(2):151-157.

57. ETTNO Investigators. The « Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants (ETTNO) » Study: Background, Aims, and Study Protocol. Neonatology. 27 janv 2012;101(4):301-305.

58. Birenbaum HJ, Pane MA, Helou SM, Starr KP. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. South Med J. oct 2006;99(10):1059-1062.

59. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. août 2009;124(2):e218-226.

60. Chatagner A, Hüppi PS, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S. [Erythropoietin and neuroprotection]. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Fr Pédiatrie. sept 2010;17 Suppl 3:S78-84.

61. Ridley FC, Harris J, Gottstein R, Emmerson AJB. Is supplementary iron useful when preterm infants are treated with erythropoietin? Arch Dis Child. déc 2006;91(12):1036-1038.

62. Taylor TA, Kennedy KA. Randomized trial of iron supplementation versus routine iron intake in VLBW infants. Pediatrics. févr 2013;131(2):e433-438.

63. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD005095.

64. Rothschild JM, McGurk S, Honour M, Lu L, McClendon AA, Srivastava P, et al. Assessment of education and computerized decision support interventions for improving transfusion practice. Transfusion (Paris). févr 2007;47(2):228-239.

65. Iron fortification of infant formulas. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Pediatrics. juill 1999;104(1 Pt 1):119-123.

# ANNEXES

## Annexe 1 : PROTOCOLE DE TRANSFUSION DU PREMATURE°

### *A l'exclusion de la transfusion en urgence sur hémorragie aiguë*

**I) Transfusion Précoce (J 0 -> J 27 postnatal)**

- *Aiguë (J0 => J14)*

TSF pour maintenir Ht > 40 %
Compensation spoliation sanguine ≥ 15% volume sanguin (10 ml/kg)

- *Subaiguë (J15 =>J27)*

• bébé instable: prolongation règles de phase aiguë
• bébé « stable », notamment extubé, FiO2 < 35%: règles de phase tardive

**II) Transfusion Tardive (≥ J28 -> 1 mois AC)**

- *Ht < 20%* et réticulocytes < 100 000 /mm3, transfuser même si asymptomatique
- *Ht de 20 à 24 %*
  - ne pas transfuser ***si asymptomatique, à terme*** = c'est à dire ≥ 37 SAG, sans O2, sans fatigue, ni tachycardie > 170/min ni tachypnée > 60/min, ***hospitalisé et scopé***
  - sinon transfusion
- *Ht de 25 à 30% ne transfuser que si*
  - besoin O2 sous Hood/sac ou lunettes ou/
  - PPC (< 6 cm H2O) ou VMC avec Pam ≤ 8 cm H2O ou/
  - apnées+bradycardies > 12/12H sous méthylxanthines et/ou dopram, ou > 2/j + reprise au penlon ou/
  - FC > 170 cpm ou FR > 80/min pendant au moins 24 H ou/
  - prise de poids < 20 g/j pendt 4 j consécutifs avec > 100 Cal/kg/j ou/
  - besoin de chirurgie programmée y compris hernie inguinale ou/
  - ***suspicion clinique ECUN ou/***
  - ***suspicion infection nosocomiale***
- *Ht de 31 à 35 %, ne transfuser que si*
  - besoin FiO2 > 35% sous Hood /sac
  - PPC > 6 ou VMC avec Pam > 8 cm H2O
  - besoin chirurgie lourde, type ligature canal, stomie en urgence…
  - ECUN confirmée radiologiquement
  - infection nosocomiale avérée
  - dégradation clinique brutale (type réintubation)
  - hypovolémie suspectée

**III) NE PAS TRANSFUSER systématiquement :**

- ***sur Ht bas isolé***
- si Ht > 35%
- pour remplacer spoliation sanguine due aux prélèvements en phase chronique

**Evaluer l'efficacité (ou inefficacité) de la transfusion en phase chronique !!**

Mémo
Correspondance
Hématocrite – Taux
Hémoglobine
chez le prématuré

| |
|---|
| Ht à 20% = 4,1 mmol/l = 6,5 g/dl |
| Ht à 25% = 5,3 mmol/l = 8,5 g/dl |
| Ht à 30% = 6,2 mmol/l = 10 g/dl |
| Ht à 35% = 7,0 mmol/l = 11,5 g/dl |
| Ht à 40% = 7,8 mmol/l = 12,5 g/dl |

° 15/12/03

## Annexe 2 : procédure écrite régissant la mise en œuvre des EPP à la MRUN

MATERNITE REGIONALE UNIVERSITAIRE DE NANCY

10, rue du Docteur Heydenreich – CS 74213 - 54042 NANCY Cedex - Tél. : 03.83.34.44.44. - Télécopie : 03.83.34.36.74

| Code : | Version : | Titre : | Date d'application : | Page : |
|---|---|---|---|---|
| CME-DQ.403.PG.003 | 1 | PROCEDURE D'EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES : EPP | Décembre 2010 | 1/5 |

| | Rédacteur | Vérificateur | Approbateur |
|---|---|---|---|
| Fonction | Comité de certification | Coordinatrice des soins | Président de la CME |
| Nom | Pour le groupe : S. GABRIEL | C. GIRARDIN | J.M. HASCOËT |
| Date | Décembre 2010 | Décembre 2010 | Décembre 2010 |
| Visa | | | |

**HISTORIQUE**

| Date | Nature des modifications |
|---|---|
| **Validée aux instances d'avril 2010** | Création |

### I. OBJET

Les obligations législatives, réglementaires et de certification relatives à l'évaluation des pratiques professionnelles des (EPP) génèrent qu'un processus soit écrit au sein de l'établissement afin de :

- définir les modalités de validation du choix du thème et de l'EPP
- préciser la méthode d'évaluation choisie
- décrire la restitution des résultats
- définir les modalités des actions correctrices
- d'assurer le suivi du tableau de bord des EPP cf. annexe 1.

C'est la CME qui certifie, en formation restreinte, l'accomplissement de chaque EPP réalisée par les médecins, après avoir pris connaissance, le cas échéant, des conclusions des organismes.

Au sein de la Maternité, une des missions de la Commission de formation médicale est double :

- valider (et surtout valoriser) les programmes réalisés en interne par les praticiens et/ou les équipes ;
- servir de lieu d'échanges autour de ces démarches d'évaluation/amélioration des pratiques notamment pour envisager les développements ultérieurs.

Pour ce faire, cette commission recense les programmes d'EPP réalisés dans l'établissement et organise, en présence du médecin expert extérieur, des séances de présentation/discussion des programmes réalisés en interne. Ainsi, le médecin expert extérieur donnera son avis sur :

- l'éligibilité au titre de l'EPP, des programmes et actions présentés ;
- l'implication des praticiens sollicitant la validation individuelle de leur obligation d'EPP.

Cet avis concernant les programmes d'EPP réalisés en interne est transmis à la CME qui, in fine, délivre, à chaque médecin, le certificat d'accomplissement d'EPP qui sera signé par son président.

Une copie de ce certificat est adressée au Conseil régional de la formation médicale continue (CRFMC). Enfin, le CRFMC en informe le Conseil départemental de l'ordre des médecins qui délivre l'attestation au médecin concerné.

Il revient donc :

- à la CME de :

  - recenser les programmes d'EPP médicales réalisés dans l'établissement ;
  - assister, le cas échéant, les professionnels pour la conception et la mise en oeuvre des démarches
  - proposer à chaque praticien engagé, un calendrier de validation de leur EPP ;
  - organiser, en présence du médecin expert extérieur, des séances de présentation/discussion des programmes réalisés en interne, avec comme support les fiches de synthèse proposées par la HAS et tout autre document contributif éventuel fourni par les équipes (rapports de synthèse, publications…) ainsi que les conclusions de la procédure de certification si le projet était concerné.

- à la cellule qualité de :

  - proposer des thèmes issus de l'analyse des fiches de signalement
  - recenser les programmes d'EPP soignants réalisés dans l'établissement ;
  - assister, le cas échéant, les professionnels pour la conception et la mise en oeuvre des démarches
  - proposer à chaque soignant engagé, un calendrier de validation de leur EPP ;
  - présenter les résultats en CME ;
  - colliger l'ensemble des EPP pour le dossier de certification.

## II. DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure générale s'applique à l'ensemble du personnel de la maternité susceptible de réaliser une EPP.

## III. DOCUMENTS ET REFERENCES

- L'ordonnance 2005-406 du 2 mai 2005
- Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance-maladie
- EPP des médecins : "mode d'emploi", HAS, mars 2007
- Le décret n° 2006-653 du 2 juin 2006 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles précise que la période quinquennale court à compter de la date d'installation des conseils régionaux de FMC (CRFMC) ;
- Manuel de certification V 2010
- Loi HPST n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative au patient, à la santé et au territoire.

## IV. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

L'EPP est une démarche organisée d'amélioration des pratiques consistant à comparer régulièrement les pratiques effectuées et les résultats obtenus, avec les recommandations professionnelles.

L'évaluation des pratiques se traduit par un double engagement des médecins et soignants : premièrement, ils s'engagent à fonder leur exercice clinique sur des recommandations et deuxièmement ils mesurent et analysent leurs pratiques en référence à celles-ci.

Pour être qualifié d'EPP, une action devra comporter :

- Un enjeu d'amélioration de la qualité
- Une analyse de pratique
- Une prise en compte de références validées
- Une mesure de résultats.

## V. MODALITES DE MISE EN ŒUVRE DE L'EPP

(médecins ou équipes médicales ou équipe soignantes ou équipes pluridisciplinaires)

**$V_1$ - Choix du thème :**

**Est-il :**

- **D'intérêt général : fréquence, gravité, coût**
- **D'intérêt local (service) : dysfonctionnement**
- **Priorité actuelle**
- **Préoccupation importante des professionnels.**

**$V_2$ – Approche :**

L'approche est différente en fonction des objectifs :

- **PAR COMPARAISON**

**1. Audit clinique ciblé :**

Cette méthode permet à l'aide de **critères déterminés** de **comparer les pratiques** de soins en cours dans l'établissement de santé, **à des références admises** (recommandations ANAES, procédures internes validées) **en vue de mesurer la qualité de ces pratiques** (mise en évidence ou non des écarts) **avec l'objectif de les améliorer.**

**2. Revue de pertinence :**

La revue de pertinence des soins est une méthode permettant d'évaluer l'adéquation des soins aux besoins des patients.
Elle s'applique à un soin ou un programme de soins et peut porter sur l'indication, l'initiation ou la poursuite des soins.

Elle repose sur une approche par comparaison à un ensemble de critères objectifs, prédéterminés, standardisés et validés. Si l'un d'entre eux est présent, les soins ou le programme de soins sont alors pertinents. Lorsqu'aucun critère de la grille n'est retrouvé, il faut rechercher les raisons expliquant la non pertinence des soins ou du programme de soins. Cette méthode permet de repérer les admissions ou des journées d'hospitalisation pertinentes à l'aide d'une grille de critères objectifs indépendants du diagnostic. Il est bien entendu que cette méthode peut s'appliquer à des soins, des examens, … à condition de disposer d'outils validés et de référentiels. Ainsi la revue de pertinence peut porter, par exemple, sur un examen d'exploration radiologique ou sur une prescription d'antibiotiques.

- **PAR PROCESSUS**

1. **Audit clinique :**

Cette méthode d'évaluation permet de comparer les pratiques de soins à des références admises, à l'aide de critères de mesure de la qualité de ces pratiques et des résultats de soins, avec l'objectif de les améliorer.
L'audit clinique distingue 6 étapes : choix du thème, choix des critères, choix du protocole de mesure, recueil des données, analyse des résultats et plan d'actions d'amélioration avec suivi de son impact.

2. **Chemin clinique :**

Centré autour du patient, le chemin clinique a pour but de décrire, pour une pathologie donnée, tous les éléments du processus de prise en charge en suivant le parcours du patient. Cette méthode vise à planifier, rationaliser et standardiser la prise en charge pluridisciplinaire de patients présentant un problème de santé comparable

- **PAR PROBLEME**

1. **Revue de mortalité et de morbidité**

Cette méthode est basée sur l'analyse collective et systémique des évènements indésirables survenus lors des soins donnés au patient, afin de diminuer le risque de récidive.
Il s'agit également d'un mode organisationnel pour l'EPP, avec une procédure de fonctionnement (réunions, traçabilité, actions correctrices etc.).

- **PAR INDICATEURS**

Un indicateur est un outil de mesure d'un état de santé, d'une pratique ou de la survenue d'un événement qui permet d'estimer de manière valide et fiable la qualité des soins et ses variations dans le temps.
Une comparaison est nécessaire pour juger de l'évolution en lien avec les plans d'amélioration.
Certains indicateurs ont vocation à être généralisés, sous couvert d'une méthodologie adaptée, pour assurer des comparaisons.

Ils peuvent porter classiquement sur des données cliniques, l'organisation des soins et la satisfaction des patients. Peut aussi être prise en compte selon les objectifs la satisfaction des professionnels de santé.

## V. 3 - Démarche :

Quelque soit l'approche, la démarche est identique :

a) Définir clairement l'objectif et de la démarche

b) Planifier : qui ? quand ?
- Etablir la liste des personnes composant le groupe de travail en indiquant leur fonction
- Réaliser le planning

c) Faire : Diagnostic de l'existant selon la méthodologie choisie

d) Analyser les résultats et les écarts

e) Présenter les résultats en CME

f) Améliorer : Elaboration du plan d'amélioration, suivi et maintien des résultats.

**<u>Annexe 3 :</u> résumé du protocole de l'étude**

| | |
|---|---|
| **TITRE** | Evaluation des pratiques professionnelles de la transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy |
| **NOMS** | Audrey BARTHELEMY, Dr Isabelle HAMON |
| **JUSTIFICATION ETUDE** | Anémie physiologique précoce et sévère chez le nouveau-né prématuré, nécessitant de multiples transfusions en CGR. Mise en œuvre en 2003 à la MRUN d'un protocole pour optimiser la prise en charge de l'anémie du prématuré. Nécessité actuelle d'évaluer et d'actualiser les pratiques. |
| **OBJECTIFS** | **Objectif principal** : évaluation de la conformité des pratiques concernant la transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré à la MRUN en 2011<br>**Objectif secondaire** : amélioration des pratiques internes de transfusion en CGR du prématuré |
| **METHODOLOGIE** | Etude observationnelle rétrospective monocentrique |
| **POPULATION ETUDIEE** | Critères d'inclusion :<br>-nouveau-nés prématurés < 37SA<br>-transfusés en CGR en 2011<br>-hospitalisés et transfusés à la MRUN<br><br>Critères d'exclusion :<br>-nouveau-nés transfusés avant l'hospitalisation à la MRUN<br>-nouveau-nés inclus dans le protocole hypothermie<br>-transfusion en urgence sur hémorragie aiguë |
| **COLLECTE DES DONNEES** | Recueil dans dossiers médicaux pédiatriques et gynécologiques, après accord du DIM<br>Déclaration à la CNIL |
| **ANALYSES** | **Objectif principal** : audit clinique ciblé avec approche par comparaison, pour améliorer la qualité des pratiques<br>**Objectif secondaire** : étude bibliographique des nouvelles données de la littérature médicale, pour améliorer la prise en charge de l'anémie du prématuré |

**<u>Annexe 4 :</u> cahier de recueil des données concernant l'EPP sur la transfusion du prématuré en 2011**

**<u>IDENTITE NOUVEAU-NE</u>**

NUM :
DN :
SEXE : 1=masculin/2=féminin
AG (SA) :
PN (g): TN (cm): PCN (cm):

**<u>1. ANTE-NATAL</u>**

**Anémie maternelle (<11g/dl) :** 0=non 1=oui 2=donnée manquante
**Supplémentation :** fer : 0=non 1=oui 2=donnée manquante
Acide folique : 0=non 1=oui 2=donnée manquante
**Transfusion CGR :** 0=non 1=oui 2=donnée manquante
**RAI :** 0=négative 1=positive 2=donnée manquante
**Allo-immunisation maternofœtale :** 0=non 1=oui 2=donnée manquante
**Maturation fœtale :** 0=non 1=complète 2=incomplète 3=ancienne
4= donnée manquante
(Complète= 2 doses dont dernière finie 48h avant naissance et datant de moins de 10 jours)

**<u>2. NAISSANCE</u>**

**Parité :** 1=simple 2=gémellaire(MC-MA/MC-BA/BC-BA) 3=triple
**Accouchement :** 1=AVB 2=AVB instrumental 3=césarienne
**RCIU:** 0=non 1=oui si oui : modéré (3-10$^{ème}$ percentile)/sévère (<3$^{ème}$ percentile)
**Adaptation :** Apgar 1min= Apgar 5min= Apgar10min=
**Transfusion fœto-maternelle :** 0=non 1=oui 2=non recherchée 3=NSP
**1$^{er}$ taux mesuré d'Hb (g)/Ht (%) :**

**<u>3. TRANSFUSION CGR</u>**

**Nombre total de transfusions :**
**Volume total (ml):**
**Nombre total de donneurs :**
**Nombre total de poches utilisées/nombre utilisables :**
**Effets indésirables :** 0=non 1=oui
**Si oui, lesquels :** 1=infectieux 2=immunoallergiques 3=autres (hémochromatose, hépatique, surcharge volémique)

| | Sect. hospit * | Age post-natal (jrs) | Poids (g) | PMD** | N° poche | Volume CGR (ml/kg) | Volume (ml/kg) prélevé avant transfusion | Alimentation (ml/kg/j) | AVANT TRANSFUSION | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Hb (g/dl) | Ht (%) | Réticulocytes (/mm$^3$) | Ferritine ($\mu g/L$) |
| T1 | | | | | | | | | | | | |
| T2 | | | | | | | | | | | | |
| T3 | | | | | | | | | | | | |
| T4 | | | | | | | | | | | | |
| T5 | | | | | | | | | | | | |
| T6 | | | | | | | | | | | | |

*1=réanimation ou SI=enfant instable ; 2=MNN=enfant stable
** 0=non 1=oui ; si non, motif

**4. CRITERES TRANSFUSION CGR** (pour chaque transfusion)

**A. Motivation de la transfusion explicitée clairement dans DM :** 0=non 1=oui

**B. Si oui, motif :**

**Si non, motif supposé :**

**1=anémie seule** : a. signe biologique uniquement : valeurs Ht/Hb

b. signe clinique associé à anémie biologique (pâleur, fatigue aux biberons, troubles digestifs inexpliqués, tachycardie>170bpm/tachypnée>80/min, prise pondérale insuffisante =<20g/j 4jours consécutifs si apports>100 ml/kg/j)

**2=pré-chirurgical**

**3=hémorragie**

**4=instabilité clinique :**

a=respiratoire : majoration $FiO_2$ /paramètres ventilatoires, modification ventilation

b=apnées/BC

c=hémodynamique : hTA/choc/pCA

**5=spoliation sanguine importante** (>15% volume sanguin=10ml/kg)

**6=pathologie associée :**

a=infection : IMF/sepsis secondaire

b=ECUN

c=BDP

**7=transfusion foetomaternelle**

**C. Au final, pour cette transfusion :**

**Transfusion conforme au protocole de service :** 0=non 1=oui

| transfusion | **A**. Motivation DM | | **B**. Motif | **C**. Conformité protocole | |
|---|---|---|---|---|---|
| T1 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |
| T2 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |
| T3 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |
| T4 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |
| T5 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |
| T6 | 0=non | 1=oui | | 0=non | 1=oui |

**Information parentale signée :** 0=non 1=oui

Critères de conformité :

*-phase aiguë (J0-J14)* : transfusion si Ht≤40% ou spoliation sanguine≥15% (10ml/kg)

*-phase subaiguë (J15-J28)* :

- bébé instable=règles phase aiguë ; instabilité= :
  - -HD : hTA nécessitant au – 1 remplissage ou un traitement par amines, pCA symptomatique nécessitant un traitement médical ou chirurgical
  - -respiratoire : intubé ou sous VNI avec FiO2≥35% ou BC + apnées mal maitrisées par traitement médical (reprise *penlon*>2/j, >12 épisodes/12h malgré TTT par caféine±dopram)
  - -sepsis en cours (introduction TTT ATB, preuve bactériologique, syndrome inflammatoire)
  - -digestif : ECUN≥IIb
  - -neurologique : apparition d'une HIV ou majoration d'une HIV existante ou dégradation de l'EEG
  - -chirurgie : besoin d'une intervention en urgence
- bébé stable =règles de phase tardive ; stabilité=
  - -HD : TA stables, CA sans retentissement fonctionnel
  - -respiratoire : extubé avec FiO2<35%, sous PPC ou LHD ou AA ; apnées+BC non reprises au *penlon* ou ≤ 12/12h
  - -sepsis : maitrisé par ATB (amélioration clinicobiologique des signes de sepsis ou germe sensible au TTT en cours)
  - -digestif : pas de troubles ou ECUN I-IIa
  - -neurologique : pas de lésion ou stabilité des lésions observées

*-phase tardive (>J28)* : critères variables selon Ht (*cf* protocole)

- Ht<20% : transfusion si réticulocytes<100000/mm3
- Ht 20 à 24% : âge corrigé<37SA : idem *Ht<20%*, ≥37SA : transfusion si signes cliniques d'anémie (définis plus haut)
- Ht 25 à 30% : transfusion si VMC/PPC/O2 ou apnées mal maîtrisées ou signes cliniques d'anémie ou chirurgie programmée ou suspicion clinique ECUN ou suspicion infection nosocomiale
- Ht 31 à 35% : VMC avec Pam>8, PPC>6, besoin FiO2>35%, chirurgie en urgence, ECUN confirmée radiologiquement, infection nosocomiale avérée, troubles HD, dégradation clinique brutale

## 5. EFFICACITE DE CHAQUE TRANSFUSION DE CGR

| transfusion | efficacité |
|---|---|
| T1 | |
| T2 | |
| T3 | |
| T4 | |
| T5 | |
| T6 | |

**0= pas d'amélioration clinique**
**1=amélioration clinique**
**2=dégradation clinique (préciser :)**
**3=NE (non évaluable)**

- Pas d'amélioration clinique= état de l'enfant stable

- Amélioration clinique = amélioration, dans les suites de la transfusion, du ou des symptômes ayant motivés la transfusion, indépendamment du traitement mis en œuvre simultanément :
    - Signes d'anémie : Fc<160bpm, FR<60c/min, rose, meilleure prise alimentaire ou pondérale
    - Respiratoire : amélioration état respiratoire (diminution Fio2 ou moindres paramètres ventilatoires ou mode de ventilation moins agressif : OHF-VMC>VNI>PPC>LHD>AA), meilleure maîtrise des apnées/BC (pas de reprise au *penlon*, <12/12h)
    - HD : stabilité tensionnelle
    - Digestif : amélioration signes cliniques (ventre moins ballonné, enfant moins algique=scores EDIN, moins de résidus gastriques)

- Dégradation clinique=
    - Hémodynamique
    - Respiratoire : surcharge volémique, dégradation paramètres respiratoires et /ou ventilatoires ; TRALI
    - Digestif : troubles digestifs, ECUN
    - Immunologiques : incompatibilité

## 6. TRAITEMENTS ASSOCIES

| Transfusion | Nom | Posologie |
|---|---|---|
| T1 | | |
| T2 | | |
| T3 | | |
| T4 | | |
| T5 | | |
| T6 | | |

**1=fer** : 0=non 1=oui
-âge de début :
-posologie au moment précédent la TSF :
-conformité $^{r}/_{r}$ protocole : 0=non 1=oui 2=NE
-si non conforme, motif :

**2=Acide folique :** 0=non 1=oui
-âge de début :
-posologie respectée (2,5mg/j) : 0=non 1=oui
- conformité $^{r}/_{r}$ protocole : 0=non 1=oui 2=NE
-si non conforme, motif :

**3=EPO** : 0=non 1=oui
-âge de début : 1=protocole précoce 2=protocole tardif 3=protocole 6 doses
4= hors protocole
-posologie respectée (250UI/kg 3*/s) : 0=non 1=oui
- conformité $^{r}/_{r}$ protocole : 0=non 1=oui 2=NE
-si non conforme, motif :

## 7. ALIMENTATION ENTERALE

**Alimentation entérale exclusive (≥120ml/kg/j)** (âge post-natal en jours) :
**Type d'alimentation:** 1=LM exclusif
2=LP exclusif
3=mixte LM/LP
4=hydrolysat exclusif
5=début LM/LP puis relais hydrolysat
6=lait 1er âge
7=mixte LM/1er âge
**Enrichissements:** 0=aucun
1=éoprotine seule
2= autres (liprocil, caloren, NaCl 10%)
3= éoprotine + autre

## 8. PRÉLÈVEMENTS SANGUINS

| | Phase aiguë | | Phase sub-aiguë | | Phase tardive |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1ère s. (J0-J6) | 2ème s. (J7-J14) | 3ème s. (J15-J20) | 4ème s. (J21-J27) | ≥J28 |
| Fréquence* | | | | | |
| Volume total (ml) | | | | | |
| Volume total (ml/kg) | | | | | |

*fréquence : 1=quotidiens 2=4 à 6 /semaine 3=2 ou 3/s 4=≤1/s

## 9. EVOLUTION CLINIQUE

**-décès :** 0=non 1=oui (âge= SA+ j)

**-transfert (pour fin du traitement avant sortie à domicile):** 0=non 1=oui
**Si oui** : âge : j/ SA+ j
Lieu du transfert :
Hb/Ht/rétic/ferr :
Mensurations : T= (3-10ème p/ <3ème p)
P= (3-10ème p/ <3ème p)
PC= (3-10ème p/ <3ème p)
Courrier sortie envoyé : 0=non 1=oui
Transfusion après sortie MRUN : 0=non 1=oui

**-âge corrigé à la sortie au domicile (en SA) :**

**-mensurations à :** J28 : T= (3-10ème p/ <3ème p)
P= (3-10ème p/ <3ème p)
PC= (3-10ème p/ <3ème p)

Sortie : T= (3-10ème p/ <3ème p)
P= (3-10ème p/ <3ème p)
PC= (3-10ème p/ <3ème p)

**-hématologique :** Hb/Ht/rétic/ferr à ~J14=
Hb/Ht/rétic/ferr à ~J28=
Hb/Ht/rétic/ferr à ~36 SAG=
Hb/Ht/rétic/ferr à la sortie=

**-respiratoire :** nombre de jours de ventilation=
Âge corrigé lors du sevrage en oxygène=
BDP à J28 : 0=non 1=oui
BDP à 36SA : 0=non 1=oui
Immaturité cardiorespiratoire traitée≥37SA : 0=non 1=oui

**-neurologique :** 0=sans particularité
1=anomalie clinique
2=HIV (grade )
3=LMPV
4=rétinopathie du prématuré (stade )
5=troubles auditifs
6=autres

**-digestif :** 0=sans particularité
1=ECUN (grade )
2=autres

## <u>Annexe 5 :</u> protocole de mise en œuvre de l'EPO humaine recombinante

### PRESCRIPTION D'ERYTHROPOIETINE (NeoRecormon®)

**Objectifs**

diminution de l'exposition aux risques transfusionnels
réduction du coût du traitement des anémies des prématurés

**Enfants concernés**

Enfant de PN ≤ 1500 g, hospitalisé en Néonatologie
Commencer entre J3 et J5 (J0 = jour de naissance)

**Posologie**

NeoRecormon® (EPO) :
250 UI/kg/injection 3 x par semaine (lundi, mercredi, vendredi).
Injection de préférence sous-cutanée (à défaut IVL en 5 mn sur veine périphérique).
Durée 6 semaines ou jusque 38 SA.

**Début**

- Précoce : PN 751 à 1500 g et AG ≥ 27 SA - Entre J3 et J5
- Tardif : PN ≤ 750 g ou AG ≤ 26 SA - Entre J15 et J21

**Supplémentation**

- FER *Groupe précoce* :
  - début IV : venofer® (sur ATU) 1 mg/kg/jour IVL (30 mn) ou dans poche parentérale. 5jours/7. Commencer en même temps qu'EPO.
  - relais per os : ferrostrane®, 6 mg/kg/j (1 ml/kg en 2 x) dès alimentation entièrement per os. Pendant tout le traitement par EPO et si besoin au-delà en fonction de la ferritinémie (contrôle toutes les 3 semaines).

  *Groupe tardif* : vérifier ferritinémie au début d'EPO.
Si normale ou basse (<100µg/l) : id groupe précoce. Si élevée, pas de fer, recontrôler après 3 semaines, etc...

- ACIDE FOLIQUE : spéciafoldine® per os 2,5 mg/j dès alimentation orale ≥ 100 ml/kg, pendant 8 semaines.

**Surveillance**

NF comme d'habitude (surveiller GB et plaquettes) + réticulocytes à partir de 3ème semaine de traitement.

*Ferritine*, à partir de J21, toutes les 3 semaines, jusque 3 semaines après la fin du tt.
Valeurs normales, NNT 80 - 230 µg/l, 1 mois 90 - 600 µg/l, 2 mois 140 - 400 µg/l
Objectif pendant tt EPO : de 100 à 300 µg/l

- si ≤ 100 µg/l : augmenter apport fer du 1/3, contrôle après 15 jours.
  * taux normalisé : rester à la même supplémentation
  * taux toujours bas : augmenter encore
- si 250-300 µg/l : diminuer du 1/3, contrôle après 15 jours
- si ≥ 300 µg/l : arrêt immédiat de l'apport en fer.
  * augmentation modérée, asymptomatique : surveillance simple tous les 15 jours. reprise éventuelle de la supplémentation lorsque le taux est redescendu.
  * augmentation importante, symptomatique (cholostase, transaminases élevées), rediscuter étiologie et traitement.

**<u>Annexe 6 :</u> protocole de transfusion monodonneur-multipoche en vigueur**

# TRANSFUSION MONODONNEUR-MULTIPOCHE

Destinée aux prématurés de poids de naissance ≤ 1500 g et aux enfants nés de mère présentant une allo-immunisation hospitalisés au Service Néonatologie.
Cette procédure n'est pas applicable aux situations d'urgence, la nuit et les jours fériés.

## But

Réduire le nombre de donneurs de sang pour un même enfant multitransfusé.

## Méthodes

- Le contenu d'une poche adulte de concentré de globules rouges (de 250 à 350 ml) est transféré par l'EFS dans 3 petites poches de 60 à 70 ml.
- Ces CGR ont les mêmes qualifications que lors des transfusions habituelles "monopoches" : phénotypés, CMV négatifs, irradiés.
- La durée de conservation des poches est 28 jours à partir de la date de prélèvement de la poche initiale. La date de péremption est indiquée lors de la délivrance de la première poche fractionnée.
- Les poches sont délivrées avec ou sans réduction de volume, selon les modalités habituelles. Les effets de la réduction de volume sur le CGR conservés plus de 15 jours ne sont pas connus. Discuter au cas par cas la réduction de volume après 15 jours.

## Utilisation

- Lors de la 1ère demande de CGR, préciser que l'on désire un fractionnement en 2 poches pour les poids de 1300 g à 1500 g, 3 poches pour des poids < 1300 g. Joindre à cette première demande une planche complète d'étiquettes de l'enfant afin que les 2 poches restant à l'EFS soient étiquetées au nom de l'enfant.
- Le n° Code Barre du don initial doit être noté sur la fiche rose récapitulative "transfusion multipoches" de l'enfant. Celle-ci est rangée dans le dossier transfusionnel. Ce n° Code Barre doit être reporté sur les demandes ultérieures des 2 poches restantes.
- Une réduction de volume, optionnelle peut être demandée au moment de la commande.
- Sur la fiche rose sont notés aussi la date de péremption des poches et, au fur et à mesure, les dates de passage des poches.
- Les transfusions sont saisies dans le logiciel de traçabilité selon le protocole habituel.

## Fin du protocole

- En cas de besoin transfusionnel persistant la procédure peut être reprise.
- Si l'enfant est transféré dans un autre hôpital, la(s) poche(s) disponible(s) peut(ent) être transférée(s) de l'EFS de Nancy à celui de l'hôpital de destination.
- Le protocole est interrompu lors de la première sortie à domicile ou lorsque l'enfant atteint 3 kg ou au décès de l'enfant.
- L'EFS doit être informé de l'interruption du protocole pour clore le dossier (décès, fin des besoins transfusionnels, nécessité de produit sanguin conservé depuis moins de 5 jours).

## Changement d'identité de l'enfant

Informer l'EFS par courrier en joignant une planche d'étiquette au nouveau patronyme et le code barre du don en cours.

VU

| | |
|---|---|
| NANCY, le **11 mars 2014** | NANCY, le **12 mars 2014** |
| Le Président de Thèse | Le Doyen de la Faculté de Médecine |
| | Par délégation, |
| **Professeur JM. HASCOËT** | **Professeur H. VESPIGNANI** |

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6476

NANCY, le 20/03/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

L'anémie du prématuré est sévère et prolongée. Elle a longtemps été traitée par simples transfusions en concentrés de globules rouges (CGR). L'épargne transfusionnelle est actuellement une préoccupation majeure des unités de néonatologie.

C'est pourquoi, dans le service de néonatologie de la maternité régionale universitaire de Nancy, nous avons mené une évaluation des pratiques professionnelles concernant la transfusion en CGR chez le prématuré. Elle s'inscrit dans la continuité des travaux initiés dans le service depuis 1995 dans le cadre de la politique globale d'épargne transfusionnelle.

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique en 2011 incluant 130 nouveau-nés prématurés pour évaluer la conformité des pratiques transfusionnelles du service dans le but de les améliorer.

Les résultats confirment l'excellent taux de conformité au protocole transfusionnel du service, à 96,9%. Il en est de même pour les protocoles monodonneur-multipoche et de prescription d'EPO. En revanche, les supplémentations en fer et folates sont introduites trop tardivement, et l'information médicale concernant les transfusions dans le dossier patient est insuffisante.
Enfin, malgré la nette diminution de l'exposition transfusionnelle en phase tardive depuis 2004, le nombre de transfusions réalisées en phase aiguë, en particulier chez des nouveau-nés asymptomatiques et stables cliniquement, reste non négligeable. Afin de diminuer encore l'exposition transfusionnelle, nous proposons un nouveau protocole de transfusion en CGR plus restrictif, établi à partir des nouvelles données de la littérature médicale et adapté à nos pratiques.

**TITRE EN ANGLAIS :**

Assessment of professional practices regarding transfusion packed red blood cells in preterm infants : retrospective study in 2011 in the neonatology department of the regional maternity in Nancy.

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

**MOTS CLEFS :** Anémie du prématuré, transfusion en concentrés de globules rouges, évaluation des pratiques professionnelles, épargne transfusionnelle, politique restrictive de transfusion.

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex