



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE PEDIATRIE

N° de thèse : 2018 - 29

**Transfusions érythrocytaires chez les prématurés  
< 32 semaines au CHU Amiens-Picardie,  
période 2016-2017**

(Agrément entre les pratiques et les recommandations HAS 2014)

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2018 à 18h

**Par Lisa BESSARION**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Djamal Dine DJEDDI**

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Olivier GANRY

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEUIL

Madame le Docteur Corinne LORRIAUX

Monsieur le Docteur André LEKE

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Guy KONGOLO**

A mon Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie très sincèrement.

Admirant vos connaissances sur la médecine pédiatrique, j'ai pensé que votre présence serait indispensable à mon jury de thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Jury,

**Monsieur le Professeur Olivier GANRY**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Épidémiologie, Economie de la santé publique et Prévention)

Responsable du service d'Epidémiologie, Hygiène hospitalière et santé publique

Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Honorée de votre proposition à la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles.

Merci de croire et soutenir ce projet si cher à mes yeux.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Pédiatrie)  
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Tu as aimablement accepté de juger ce travail.

Je te prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Tes conseils m'ont orienté vers mon choix professionnel et m'ont permis de suivre la voie qui me permettra d'enrichir mes connaissances dans le domaine de la réanimation néonatale.

Je te remercie pour l'écoute et le soutien que tu m'as apporté concernant mon projet d'intégrer l'équipe de médecine néonatale du CHU d'Amiens-Picardie.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

**Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL**  
Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier  
(Biochimie)

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, et de l'avoir accepté avec tant de gentillesse.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Corinne LORRIAUX**

Praticien Hospitalier

Unité d'Hémovigilance

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Reconnaissante pour votre disponibilité à évaluer mon étude dont le thème vous a fortement intéressé.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur André LEKE**

Praticien Hospitalier

(Néonatalogie)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

Merci de faire l'honneur d'être présent dans mon jury.

Je vous remercie d'avoir étoffé mes compétences dans le domaine de la médecine néonatale, ainsi que pour votre pédagogie.

Vous êtes toujours à l'écoute, encourageant et de bon conseil.

Toujours impressionnée par la richesse de vos connaissances.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Guy KONGOLO MAKUMBU**

Praticien Hospitalier

(Réanimation pédiatrique et néonatale)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant de m'encadrer sur ce travail.

Tu m'as pris sous ton aile et tu as su reconnaître mes capacités dont certaines m'étaient inconnues jusqu'alors.

Merci d'avoir pris du temps pour me guider sur la voie de la médecine néonatale.

Je te remercie également de m'avoir transmis ton amour pour la néonatalogie.

J'ai une profonde admiration pour ton travail et ta sagesse.

Au-delà de ce travail de thèse, au quotidien, je tenais également à te remercier pour ta disponibilité à chaque instant, tous les conseils, les connaissances et les astuces que tu me délivres tout au long de ma formation.

Travailler à tes côtés est un véritable plaisir.

### **A ma maman et mon papa,**

Malgré séparation et distance, moi, le fruit de votre union, je suis émue, et heureuse d'avoir acquis, grâce à votre éducation, ma force, ma joie de vivre et mon ambition ...

Merci est un mot bien trop faible pour exprimer l'émotion ressentie.

Je vous aime fort. Heureuse de vous rendre fière.

### **A ma famille,**

Merci pour votre écoute, votre patience depuis tant d'années ... Aujourd'hui, mon rêve devient réalité. La phrase « Quand je serais grande, je serais Docteur », prononcée à mes 8 ans, devient enfin réalité.

Laura, Micky, Laury et Léa, mes piliers quand mes racines faiblissent.

Lolo notre amour fraternel, fusionnel, toujours sans faille, m'est indispensable.

Lucy, Loryne (et Mélyne), parce que mes sœurs chéries vous avez également contribué à celle que je suis aujourd'hui.

Audrey, sœur, je tenais également à te remercier pour nos échanges, ton écoute ...

Sylvie, ma mère de cœur, toujours présente pour me serrer dans ses bras en cas de chagrin, me soutenir dans mes projets fous, et partager des moments shopping et des fous rires.

Anne-Sophie, Jannick, d'avoir été ma famille d'adoption, et m'avoir apporté votre aide à chaque instant.

Merci à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines, petits cousins et petites cousines, pour leur joie de vivre, leur soutien inconditionnel tout au long de mes études. La famille Marsile qui est toujours au rendez-vous pour me changer les idées et me soutenir dans les moments difficiles.

Sandra, tu as cru sans faille en moi, à chaque instant de ma vie remplie de péripéties.

### **A mes amies,**

Parce que sans vous, je ne serais pas là aujourd'hui ... MERCI !

Aude, je me souviens encore quand assises devant nos copies à la bibliothèque de droit, on disait « Un jour, je serais médecin et toi avocate », beaucoup de coups durs traversés ... mais ça en valait la peine.

Sophie et Aline, toutes ces heures passées ensemble à réviser ensemble à la BU de droit (partiels, concours blancs, puis ECN) pour devenir des « bébés docteurs » ... Passion commune pour la médecine mais des choix de spécialités différents (Sophie, la psy et Aline, la gastro) ... d'où une incroyable amitié est née.

Mes copines « professeurs des écoles » Sabrina et Cécile, amies de salsa, devenues bien plus : sans vous qui m'avez soutenue au cours de mon cursus, je n'en serais pas là. Merci pour votre soutien, votre aide, pour les joies, les fous rires, les soirées salsa !

Mes copines Mélanie et Caroline, pour nos longues discussions à refaire le monde, votre soutien dans tous les moments.

Ma copine Estelle, parce que le hasard fait parfois bien les choses, je te soutiens dans chacun de tes projets, comme tu m'as soutenue à chaque moment de découragement. Merci pour ces pleurs et fous rires partagés.

**Aux services d'urgences pédiatriques, de neurologie pédiatrique, centre de recherche clinique, de réanimation pédiatrique, soins intensifs et néonatalogie d'Amiens,**

Merci aux secrétaires Hélène et Audrey, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre écoute au quotidien, pour votre aide dans tous les moments de mon internat, pour de simples photocopies, ou du traitement de texte et également pour vos relectures et corrections mes différents écrits, mais aussi pour votre soutien moral.

Merci aux infirmières et auxiliaires pour votre gentillesse, votre générosité et votre dévouement aux patients à chaque instant... vous contribuez au plaisir que j'ai à venir travailler, à prendre des gardes.

**A tous mes chefs,**

Petite pensée à la neurologie pédiatrique, qui a été un « électrochoc » dans ma vision de la pédiatrie. Mr Berquin, Anne-Gaëlle, Laura, Clémentine, merci de votre patience à bâtir les bases solides concernant le développement psychomoteur.

Un grand merci pour tout ce que vous m'avez appris, et tout ce que vous continuerez à

m'apprendre, merci de m'avoir fait découvrir et adorer la réanimation pédiatrique et néonatale.  
Mr Léké, Cécile, Sabrina, Christèle, Lucie, vous avez confirmé ma voie vers la néonatalogie.  
Laurent, Coralie, Yasser, toujours disponibles pour l'enseignement et les exercices de simulation.  
Pierre, François, Ghida, Guy, Evelyne, Marion, Anaïs, Stefany, c'est un plaisir d'apprendre et de travailler à vos côtés.  
Merci de m'accueillir parmi vous en post internat.

### **Au service d'anesthésie pédiatrique,**

Ce stage hors filière a contribué à renforcer mes connaissances. Vous avez su me guider, m'accompagner, m'aider et m'apprendre tant de choses. J'ai acquis en autonomie et en confiance en moi.

Merci de m'avoir aussi bien accueillie et de faire en sorte que je me sente à ma place dans cette chaleureuse équipe.

Merci Yann, Céline, Benjamin, Mathieu, Marie, Jérémie, aux co-internes d'anesthésie, à l'équipe IADE-IBODE, exercer à vos côtés a été une expérience inoubliable tant sur le plan personnel que sur le plan professionnel.

### **Aux autres services de pédiatrie où j'ai effectué mon internat,**

A toute l'équipe de néonatalogie et de pédiatrie de Saint Quentin, merci de m'avoir accompagné dans mes débuts d'internat, de m'avoir aidé et tant appris. Marie, Anne, Tiphaine, Claire, Mr Dolhem, Mme Albarazi, Mr Al Hawari, Mr Hamzaoui, Epiphanie, Taan, Mireille... à toutes les infirmières, auxiliaires.

### **A mes co-internes,**

Merci à mes co-internes de pédiatrie d'Amiens et de Saint Quentin, pour tous les moments partagés en votre compagnie, pour votre aide et votre soutien.

Céline, Perrine, Sophie, Leslie et Mathieu, la team 2014 avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments.

Mention spéciale pour Cécé et Pépé, parce que l'amitié est faite de rebondissements et que notre amour pour la pédiatrie nous guide vers le même chemin ... Team râleuse !

Ce travail de thèse permettra l'élaboration d'une évaluation des pratiques professionnelles. Il a fait l'objet d'une soumission à la Société Française de Pédiatrie 2018, sous la forme d'une communication originale.

## SOMMAIRE

<b>A. ABREVIATIONS</b>	p.16
<b>B. PREAMBULE</b>	p.17
<b>C. GENERALITES</b>	p.18
<b><u>Anémie</u></b>	p.18
- Erythropoïèse	p.18
- Valeurs normales de l'hémoglobine et définition de l'anémie.	p.19
- Etiologies des anémies pendant le 1 <sup>er</sup> mois de vie chez le prématuré	p.20
- Complications de l'anémie	p.22
- Traitement de l'anémie du prématuré	p.22
▪ Mesures préventives non médicamenteuses : clampage tardif, milking, limitation des prélèvements sanguins (bilans)	
▪ Thérapeutiques médicamenteuses préventives (Vitamine E, acide folique, fer, érythropoïétine, apport protéiques)	
▪ Transfusion érythrocytaire	
<b><u>Transfusion érythrocytaire</u></b>	p.24
- Définition	p.24
- Objectif de la transfusion	p.24
- Indications de la transfusion	p.25
▪ Stratégies libérales de la transfusion de CGR	
▪ Stratégies basées sur des recommandations d'experts : Recommandations HAS 2014, recommandations canadiennes, américaines	
▪ Caractéristiques des produits CGR transfusés : qualité, volume des CGR transfusés et mesures de prévention associées à la transfusion	
- Evaluation de l'efficacité de la transfusion érythrocytaire chez le prématuré	p.28
- Complications de la transfusion érythrocytaire	p.28
- Considérations de vigilance spécifique à la transfusion érythrocytaire	p.29

<b>D. DEVELOPPEMENT DU TRAVAIL ACTUEL</b>	p.31
<b><u>Objectif de notre étude</u></b>	p.31
<b><u>Matériel et méthode</u></b>	p.32
- Type de l'étude	p.32
- Population	p.32
- Recueil des données	p.32
- Critère d'évaluation principal	p.33
- Critère d'évaluation secondaire	p.35
- Analyses statistiques	p.35
<b><u>Résultats</u></b>	p.36
- Caractéristique de référence de la population de l'étude	p.36
- Evaluation de l'agrément des indications transfusionnelles érythrocytaires	p.42
- Quelques corrélations d'intérêt clinique	p.44
<b><u>Discussion et perspectives</u></b>	p.50
- Objectif principal	p.50
- Facteurs déterminants du risque de transfusion en CGR chez un prématuré < 32 SA	p.51
- Mesures de prévention chez le prématuré	p.52
- Lien entre transfusion en CGR et volume sanguin prélevé au cours du 1 <sup>er</sup> mois de vie	p.53
- Lien entre morbi-mortalité et transfusion en CGR	p.53
- Limites de l'étude	p.54
- Perspectives : démarche qualité	p.55
<b><u>Conclusion</u></b>	p.55
<b>E. ANNEXES</b>	p.56
<u>Annexe 1</u> : Transfusion de globules rouges homologues : Particularités du prématuré < 32 SA (HAS 2014)	
<u>Annexe 2</u> : Courbes morphométriques néonatales	p.57
<u>Annexe 3</u> : Définitions et Classifications	p.58
<b>F. BIBLIOGRAPHIE</b>	p.61
<b>G. ABSTRACT / RESUME</b>	p.64

## H. ICONOGRAPHIE

Schéma 1 : Etape de l'hématopoïèse	p.18
Schéma 2 : Evolution de l'érythroïèse	p.19
Encadré 1 : Etiologies de l'anémie du nouveau-né	p.21
Encadré 2 : Méthodes d'évaluation de l'agrément entre pratiques transfusionnelles et HAS	p.33
Tableau 1 : Recommandations américaines : Indications transfusionnelles en CGR	p.26
Tableau 2 : Tableau adapté des recommandations HAS 2014 : critères transfusionnels	p.34
Tableau 3 : Agrément observé pour le coefficient de concordance Kappa.	p.35
Tableau 4 : Caractéristiques des mères de l'étude	p.36
Tableau 5 : Relation entre la CRP et le diagnostic de chorioamniotite	p.37
Tableau 6 : Complications présentées au cours de la grossesse	p.38
Tableau 7 : Répartition des poids de naissance des prématurés de l'étude	p.39
Tableau 8 : Caractéristiques des prématurés de l'étude	p.40
Tableau 9 : Données hématologiques	p.41
Tableau 10 : Concordance entre recommandations HAS 2014 et les pratiques du service	p. 42
Tableau 11 : Valeur de Kappa selon la gamme d'âge gestationnel	p.43
Tableau 12 : Quelques déterminants périnataux de la transfusion en CGR	p.46
Tableau 13 : Complications néonatales présentées par les prématurés de l'étude	p.47
Tableau 14 : Relation entre les complications néonatales observées et le nombre de transfusions	p.49
Tableau 15 : Caractéristiques des prématurés n'ayant pas bénéficié de prévention par corticothérapie, ni sulfate de magnésium	p.52
Figure 1 : Répartition de l'âge maternel	p.36
Figure 2 : Répartition des mères selon la gestité	p.37
Figure 3 : Répartition des mères selon la parité	p.37
Figure 4 : Répartition des enfants selon les termes de naissance	p.39
Figure 5 : Répartition des enfants selon les poids de naissance	p.39
Figure 6 : Répartition des enfants selon le score CRIB II	p.41
Figure 7 : Valeur de Kappa selon le terme de naissance du prématuré	p.43
Figure 8 : Coefficient kappa selon l'âge postnatal	p.43
Figure 9 : Relation entre le taux d'hémoglobine à la naissance et le terme de naissance	p.44
Figure 10 : Volume des prélèvements sanguins pour analyses biologiques, pendant le 1 <sup>er</sup> mois de vie selon le terme de naissance	p.44
Figure 11 : Relation entre terme de naissance et nombre de transfusions de CGR	p.45
Figure 12 : Relation entre volume de prélèvements sanguins et nombre de CGR au 1 <sup>er</sup> mois	p.45

## ABREVIATIONS

**AG** : âge gestationnel  
**CA** : canal artériel  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CGR** : concentré globulaire rouge  
**CRP** : C-Reactiv Protein  
**CI** : intervalle de confiance  
**CPAP** : Continuous Positive Airway Pressure  
**dL** : décilitre  
**ECUN** : entérocolite ulcéro-nécrosante  
**EPO** : érythropoïétine  
**EPP** : évaluation des pratiques professionnelles  
**ETF** : échographie transfontanellaire  
**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène  
**g** : gramme  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**Hb** : hémoglobine / **Hb F** : hémoglobine fœtale / **Hb A** : hémoglobine adulte  
**HIV** : hémorragie intraventriculaire  
**Ht** : hématocrite  
**IMF** : infection materno-fœtale  
**IV** : intraveineux  
**kg** : kilogramme  
**LN** : lunettes nasales à oxygène  
**LN HD** : lunettes nasales à haut débit  
**MAP** : menace d'accouchement prématuré  
**mL** : millilitre  
**PN** : poids de naissance  
**RAI** : recherche d'agglutinines irrégulières  
**RCIU** : retard de croissance intra-utérin  
**SA** : semaines d'aménorrhées  
**SG** : semaines de grossesse  
**UI** : unité internationale  
**VNI** : Ventilation Non Invasive

## PREAMBULE

La transfusion sanguine est de pratique courante dans le traitement de l'anémie sévère du prématuré en situation critique, permettant de restaurer la capacité du transport de l'oxygène vers les tissus.

Le prématuré n'est pas capable de produire rapidement de nouvelles cellules de globules rouges, à cause de l'inefficacité de l'érythropoïèse, pour éviter les complications de l'anémie aiguë.

La baisse de l'apport de l'oxygène relative à l'anémie constitue un mécanisme d'agression tissulaire parfois évoqué pour expliquer des complications telles que la croissance somatique, les entéropathies, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les hépatopathies hypoxiques et les apnées-bradycardies du prématuré.

D'autres auteurs, au contraire, insistent sur l'association de la transfusion érythrocytaire avec les complications telles que la surcharge martiale, l'atteinte pulmonaire aiguë post-transfusionnelle, l'entérocolite ulcéro-nécrosante et les manifestations allergiques. L'association de ces pathologies n'a pas été retrouvée dans les différentes études et leurs mécanismes restent complexes.

Etant donné, d'une part, les bénéfices physiologiques incontestables de la transfusion érythrocytaire dans le traitement de l'anémie sévère du nouveau-né et d'autre part, le risque des effets secondaires, les experts de l'HAS ont réactualisé les critères de transfusion sanguine spécifiques pour le prématuré garantissant un rapport bénéfice/risque favorable pour l'enfant.

Comme la décision de transfuser est souvent laissée à la discrétion du praticien en charge des soins, le taux d'hémoglobine est parfois le seul critère pris en compte.

Les nouvelles recommandations HAS 2014 intègrent plusieurs critères de l'état clinique de l'enfant : l'âge post-natal, le type de support respiratoire, les besoins d'oxygène mesurés par la  $FiO_2$  et l'intensité de la régénération médullaire évaluée par le taux des réticulocytes périphériques.

Les recommandations HAS 2014 devraient être respectées du plus grand nombre de praticiens sur le terrain afin d'en faire bénéficier plus largement tous les prématurés malades. L'objectif principal de ce travail consiste à évaluer dans quelle mesure ces recommandations transfusionnelles HAS 2014 sont appliquées dans nos secteurs de néonatalogie au CHU Amiens-Picardie. Cette étude explore également les déterminants des transfusions multiples et les corrélations pathologiques avec diverses complications.

La première partie de ce manuscrit (**Section C : Généralités**) est un rappel de la physiologie du globule rouge (GR) au cours du développement et de la physiopathologie de l'anémie spécifique au prématuré, ainsi qu'une description succincte des complications associées à la transfusion érythrocytaire.

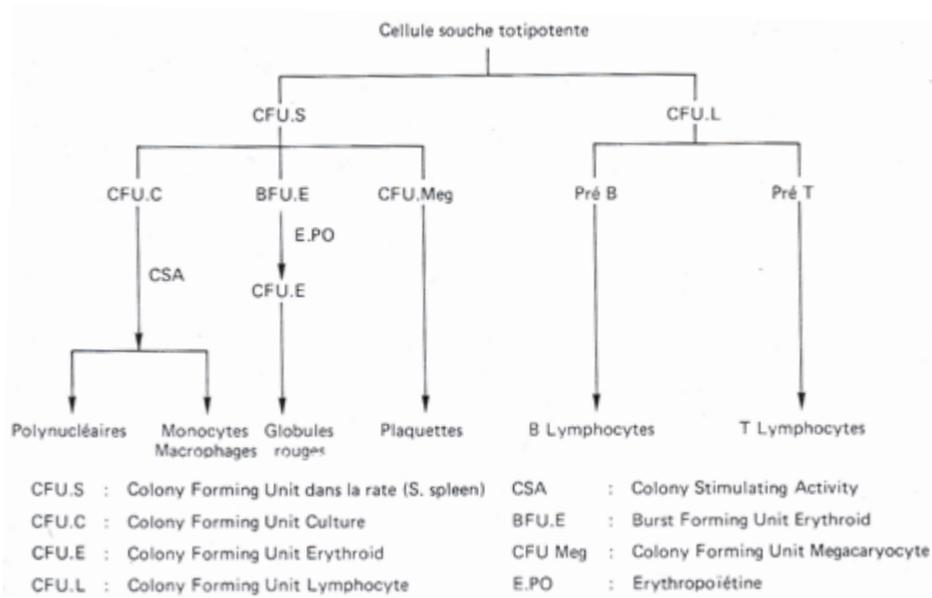
La seconde partie comprend les objectifs du travail actuel, la méthode suivie pour le recueil et l'analyse des données, ainsi que les résultats, la discussion, les perspectives et la conclusion (**Section D : Développement du travail actuel**).

# GENERALITES

## ANEMIE

### Erythropoïèse

Les cellules sanguines primitives sont produites dans le sac vitellin dès la 3<sup>e</sup> semaine du développement embryonnaire. (Hématopoïèse)

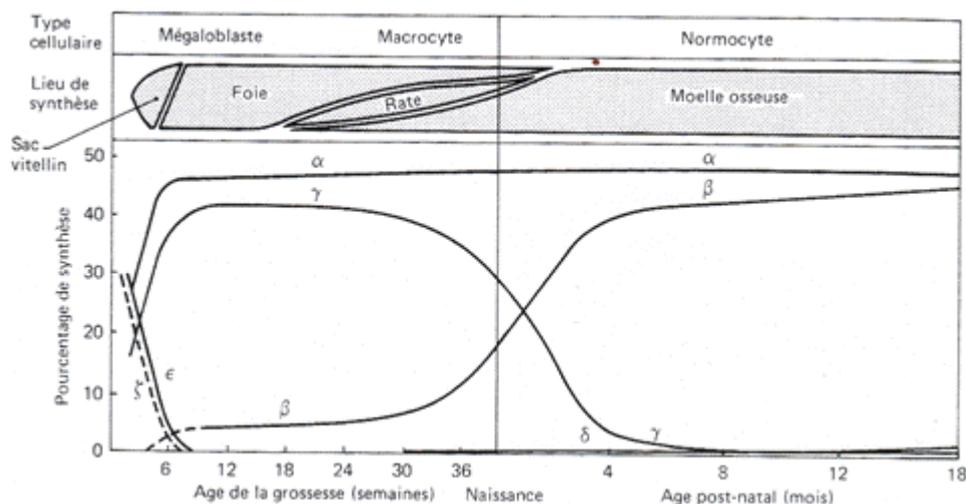


**Schéma 1 : Etape de l'hématopoïèse<sup>1</sup>**

A partir de la 8<sup>e</sup> semaine de gestation (SG), le foie est le principal organe de l'hématopoïèse. Son rôle dans l'hématopoïèse se réduit progressivement et disparaît vers 38 – 40 SG.

Une participation modérée de la rate dans l'activité hématopoïétique intervient entre 18 et 38 SG. A partir de la 10<sup>e</sup> – 12<sup>e</sup> SG, la moëlle osseuse prend progressivement le relais et devient le principal siège du développement des cellules érythroïdes vers la fin de grossesse.<sup>2</sup>

Parallèlement au changement de localisation de l'hématopoïèse, l'hémoglobine initialement de type embryonnaire (epsilon et zeta) devient progressivement l'hémoglobine fœtale (Hb F), hémoglobine adaptée au milieu liquidien et pauvre en oxygène du fœtus.<sup>2</sup>



**Schéma 2 : Evolution de l'érythropoïèse<sup>1</sup>**

A la naissance, l'Hb F est remplacée progressivement par l'hémoglobine adulte (Hb A) possédant une courbe de dissociation adaptée à la vie en milieu aérien. Contrairement à l'Hb F, l'Hb A est caractérisée par une affinité plus faible à l'oxygène, compatible avec une délivrance plus facile de l'oxygène dans les tissus. C'est bien après l'âge de 6 mois postnatal que l'Hb A reste la seule forme d'hémoglobine présente dans l'érythrocyte de l'enfant.<sup>2</sup>

Au cours du développement intra-utérin, chez le nouveau-né après la naissance et chez l'adulte, l'érythropoïèse est stimulée par l'action de l'érythropoïétine et la synthèse de l'hémoglobine nécessite des apports adéquats en fer et en protéines. La stabilisation de la membrane érythrocytaire fait intervenir la vitamine E par son action sur l'équilibre redox du complexe GSSH (métabolisme du glucose érythrocytaire).

Le foie est moins sensible à l'anémie et à l'hypoxie tissulaire, d'où une réponse de l'érythropoïétine hépatique relativement lente, responsable d'une chute plus marquée de l'hémoglobine du nouveau-né prématuré.<sup>3</sup>

#### Valeurs normales de l'hémoglobine et définition de l'anémie

La valeur normale de l'hémoglobine (cordon) à la naissance est de  $16.9 \pm 1.6$  g/dL chez le nouveau-né à terme et de  $15.9 \pm 2.4$  g/dL chez le prématuré. Une concentration d'hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez le nouveau-né à terme et le prématuré, et à 12 g/dL chez les prématurés < 26 semaines d'aménorrhées (SA) devrait être considérée comme anormalement basse.<sup>4</sup>

L'anémie se définit par la diminution de la quantité globale de l'hémoglobine circulante.

Chez le prématuré, la cinétique de l'hémoglobine décrit une chute d'abord rapide et intense, ensuite lente et progressive, avec un nadir attendu vers la fin du premier mois. Cette baisse de l'hémoglobine est liée à l'immaturation des mécanismes de l'hématopoïèse (aggravée par l'extrême prématurité et le faible poids de naissance), la carence martiale et les apports protéiques insuffisants. Des concentrations d'hémoglobine inférieures à 7 - 8 g/dl s'observent régulièrement chez les prématurés  $\leq$  32 SA, même lorsque les pertes relatives aux prélèvements pour analyses biologiques ont été faibles et limitées.<sup>5</sup> De plus, un déficit en folates, vitamine B12 ou vitamine E peut aggraver cette anémie.<sup>6</sup>

Chez le prématuré, les signes cliniques de l'anémie sont peu constants et peu spécifiques. Ceci rend difficile la détermination de seuils critiques d'hémoglobine pour le traitement de l'anémie. Une anémie sévère peut survenir même en l'absence de toute pathologie de nature hémorragique ou hémolytique.

#### Etiologies des anémies pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie chez le prématuré.

Les étiologies des anémies (Encadré n°1)<sup>7</sup> chez le nouveau-né sont diverses et multiples. Elles peuvent être classifiées selon le mécanisme prédominant : anémies par la perte des masses sanguines, anémies par destruction précoce des globules rouges (GR) et anémies par diminution de l'activité de l'hématopoïèse. Durant le 1<sup>er</sup> mois de vie, le prématuré est confronté à l'anémie causée par des pertes sanguines dans le cadre des hémorragies obstétricales et des prélèvements sanguins pour analyses biologiques, et à la production diminuée des globules rouges. Les anémies qui surviennent au-delà du 1<sup>er</sup> mois de vie entrent dans le cadre de l'anémie du prématuré à proprement parlé, causée par le déficit de la production de GR relatif à la mauvaise réponse à l'EPO, au déficit d'apports en fer, vitamine E, acide folique et oligo-éléments. L'anémie du prématuré est la cible visée par le traitement prophylactique par l'EPO, la supplémentation martiale, d'autres facteurs nutritionnels comme le cuivre et le zinc, l'apport de la vitamine E et de l'acide folique.

## Encadré 1. Etiologies des anémies du nouveau-né <sup>7</sup>

### ANEMIE PAR PERTES EXCESSIVES DE SANG

- Hémorragie
  - o *Fœtale*
  - o *Foeto-maternelle*
  - o *Placentaire*
  - o *Accouchement traumatique*
  - o *Anomalies de la coagulation*
- Clampage précoce du cordon ombilical
- Syndrome transfuseur-transfusé (grossesse multiple)
- Pertes de sang excessives par des bilans biologiques trop rapprochés

### ANEMIES PAR DESTRUCTION ACCELEREE DES GR

- Anémies hémolytiques
  - o *Allo-immunes (Rh, ABO, sous-groupes) et auto-immunes*
  - o *Non-immunes*
- Hémoglobinopathies
- Thalassémies
- Hémoglobine instable
- Déficit des enzymes de la paroi du globule rouge
- Déficit structurel de la paroi du globule rouge
- Destruction mécanique
- Micro-angiopathies hémolytiques
- Infection
- Déficit en vitamine E

### DIMINUTION DE LA PRODUCTION DE GR

- Etiologies congénitales
  - o *Anémie de Blackfan-Diamon*
  - o *Syndrome de Pearson*
  - o *Anémie de Fanconi*
  - o *Anémie dysérythropiétique congénitale*
  - o ***Anémie du prématuré***
- Etiologies acquises
  - o *Infection à Parvovirus B19*
  - o *Erythroblastopénie transitoire de l'enfance*
  - o *Infection à VIH*
  - o *Infection syphilitique (Syphilis)*
  - o ***Déficit en fer***
  - o *Intoxication au plomb*
  - o ***Infection***

## Complications de l'anémie

L'un des rôles majeurs du globule rouge est de transporter l'oxygène vers les tissus pour répondre aux besoins du métabolisme. Une anémie importante et prolongée peut perturber le métabolisme cellulaire et entraîner des lésions par hypoxie tissulaire, mécanisme de morbidité et mortalité.

Certains prématurés peuvent rester asymptomatiques, paraissant tolérer sans difficultés des taux d'hémoglobine  $< 7 \text{ g/dL}$ <sup>8-9</sup>, d'autres cependant développent des signes de mauvaise tolérance tels que la tachycardie, l'augmentation de la fréquence d'apnée et bradycardie, la stagnation de la prise pondérale, l'augmentation des besoins en oxygène et une élévation des lactates sériques. Certaines études montrent la régression de ces symptômes après la réalisation d'une transfusion de CGR.<sup>10-11-</sup>

12

L'impact de l'anémie peut logiquement s'exercer à travers des tissus aussi divers que le cerveau, les centres bulbaires de régulation cardiorespiratoire, les mécanismes de régulation de la circulation hépatique, rénale et intestinale.

Dans la plupart de ces complications, l'implication de l'anémie comme facteur étiologique n'a été qu'indirectement et incomplètement prouvée à cause des difficultés méthodologiques. Chez le prématuré, la mise en évidence du rôle de l'anémie dans les mécanismes de l'hémorragie intraventriculaire est difficile puisque cette dernière survient très précocement dans les 1<sup>ers</sup> jours de vie, précédant parfois le diagnostic d'anémie. Singh et al<sup>13</sup> dans leur étude sur la recherche des déterminants de l'entérocolite ulcéro-nécrosante ont fourni des résultats suggérant un rôle de l'anémie comme facteur de risque et pas seulement comme conséquence.

D'autres données de la littérature médicale montrent que l'anémie altère les caractéristiques de la perfusion hépatique et empêche le mécanisme d'augmentation compensatoire de l'extraction d'oxygène. L'anémie perturbe aussi les adaptations physiologiques des résistances vasculaires intestinales.

## Traitement de l'anémie du prématuré

1. Mesures préventives non médicamenteuses
  - a. Clampage tardif du cordon

Il s'agit d'une technique d'épargne sanguine consistant à récupérer le sang placentaire en retardant le clampage du nouveau-né après 30 secondes.

Il permet ainsi de limiter l'hypotension et une hypoperfusion des principaux organes.

Il semble également réduire le risque d'hémorragie intraventriculaire ainsi que le besoin de transfusion en période néonatale.<sup>14</sup>

#### b. Milking (ou traite du cordon)

Le milking est une alternative au clampage retardé du cordon.

Avant tout clampage du cordon, le placenta possède une quantité non négligeable de sang fœtal, sang encore bien oxygéné, riche en hémoglobine et en cellules souches hématopoïétiques.

La traite du cordon consiste en une expression vigoureuse vers l'enfant sur une longueur de 20 cm de cordon, en 2 secondes, répétée 2 à 3 fois. Cette manœuvre de transfusion placentaire a l'avantage de la rapidité (10 à 20 s) chez le prématuré nécessitant une réanimation immédiate.<sup>15</sup>

#### c. Limitations des prélèvements sanguins (bilans)

Dans le cadre de la prévention de l'anémie du prématuré, il est indispensable de limiter les pertes sanguines (bilans, procédure) par l'optimisation des demandes de bilans au strict nécessaire et par la réduction du volume des prélèvements biologiques grâce à l'utilisation des microméthodes (réduction du volume à 0,5 ml au lieu de 3 à 5 ml) et grâce à la réinjection des purges qui précèdent le prélèvement sur cathéters.

Cependant, en situations cliniques instables ou complexes, il est parfois nécessaire de réaliser les analyses à un rythme pluriquotidien.

## 2. Thérapeutiques médicamenteuses

La stratégie actuelle pour la prévention de l'anémie du prématuré est basée sur l'administration d'EPO et de fer.

L'**EPO humaine recombinante** (EPO) pour stimuler l'érythropoïèse est administrée par injection (750 UI/kg, 3 jours par semaine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée), sur 18 semaines.<sup>16</sup>

Aucun consensus n'a pu être retenu concernant l'efficacité de la prévention par EPO, certaines études réalisées à cet effet n'ont pas constaté de réduction du besoin de transfusions de GR, en particulier chez les prématurés malades.<sup>17</sup>

Le transport du fer par le placenta de la mère au fœtus s'effectuant principalement au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, les prématurés nés avant 28 semaines (poids < 1 000 g), étant sortis de l'utérus avant

cette période, ont donc un stock ferrique plus faible (à l'origine de la carence martiale du prématuré).

La **supplémentation martiale** par voie intraveineuse ou orale est débutée lorsque le prématuré est assez mature pour tolérer l'alimentation. La posologie commence à 2 mg/kg, elle est augmentée progressivement jusqu'à 6 mg/kg.

La **vitamine E** est un anti-oxydant essentiel à la stabilisation de la membrane de l'érythrocyte. Elle est administrée à la posologie de 15 UI/j. En cas de déficit en vitamine E, la fragilité de la membrane cellulaire aboutit à une réduction de sa durée de vie, responsable de la diminution du nombre de globules rouges circulants.<sup>6</sup>

Un **apport protéique** suffisant de 3 – 4 g/kg/j et une administration hebdomadaire d'**acide folique** sont également nécessaires pour la prévention de l'anémie du prématuré et réduisent la nécessité de transfusion érythrocytaire.

Le traitement combiné avec l'EPO, le fer intraveineux ou oral, le folate et la vitamine B12 pendant les premières semaines de vie réduit le besoin de recours à la transfusion CGR.<sup>6</sup>

### 3. Transfusion érythrocytaire

Le but de la transfusion est de rétablir la capacité du sang à transporter et à délivrer de l'oxygène vers les tissus, par l'augmentation du nombre de globules rouges circulant.

La décision de réaliser une transfusion érythrocytaire est basée sur la présence d'un taux d'hémoglobine bas associé à des manifestations cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie.

## **TRANSFUSION ERYTHROCYTAIRE**

### Définition

Il s'agit de rétablir la quantité de globules rouges d'un patient atteint d'anémie sévère, par administration de concentré globulaire issu du sang total d'un donneur.

### Objectif visé par la transfusion

La transfusion de concentrés globulaires rouges (CGR) est proposée lorsque la sévérité de l'anémie et son retentissement sur le fonctionnement de l'organisme sont trop importants.

## Indications de la transfusion

### 1. Stratégies libérales de la transfusion de CGR

La plupart des transfusions de CGR prescrites chez les prématurés correspond à une posologie de  $15 \pm 5$  ml/kg, administrées en intraveineux, sur une durée de 2 à 4 heures.<sup>3</sup>

Le plus souvent, le médecin décide seul de la réalisation d'une transfusion en CGR sur la base de son expérience, et de l'état clinique et biologique de l'enfant, en tenant compte des habitudes du service.

### 2. Stratégies basées sur des recommandations d'experts

#### a. Recommandations HAS 2014<sup>18</sup>

La mise en place d'un protocole transfusionnel est recommandée dans les unités prenant en charge des nouveau-nés prématurés.

Les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil, mais prend également en considération l'âge post-natal, le type et l'intensité du support ventilatoire, et les mécanismes médullaires de compensation de l'anémie. Les critères transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, sont recommandés par les experts HAS 2014 pour les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel  $\leq 32$  SA ou  $\leq 1500$  g à la naissance.<sup>18</sup>

- avant le 7<sup>e</sup> jour de vie une transfusion de CGR devrait être décidée pour un taux inférieur à :
  - o 11 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une  $FiO_2 \geq 30\%$ ,
  - o 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée ou nécessite un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une  $FiO_2 < 30\%$
- après le 7<sup>e</sup> jour de vie, une transfusion de CGR devrait être décidée pour un taux inférieur à :
  - o 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une  $FiO_2 \geq 30\%$ ,
  - o 8 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée avec oxygénodépendance ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une  $FiO_2 < 30\%$ ,

o 7 g/dl d'hémoglobine avec un taux de réticulocytes < 100 G/l chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée. (Une adaptation de ce protocole est disponible dans le **Tableau 2** de la section *Matériel et Méthode*)

b. Autres recommandations

Recommandations canadiennes<sup>19</sup>:

Une transfusion de CGR est nécessaire dans les circonstances suivantes

- un choc hypovolémique associé à une perte sanguine aiguë ;
- une Ht de 30 à 35 % ou une concentration d'Hb entre 10 - 12 g/dL en cas de maladies extrêmes pour lesquelles un accroissement de la quantité d'oxygène délivrée aux organes vitaux peut être apporté par la transfusion,
- une Ht entre 20 - 30 % ou une concentration d'Hb entre 6 - 10 g/dL, lorsque le nourrisson est gravement malade ou sous ventilation mécanique
- une baisse d'Ht ( $\leq 20$  %) ou une concentration d'Hb ( $\leq 6$  g/dL) associée à une numération des réticulocytes de 100 à 150 G/L ou moins, avec les signes cliniques suivants : retard staturo-pondéral ou absence de gain de poids, tachycardie  $\geq 180$  battements/min, signes respiratoires incluant une tachypnée et une majoration des besoins en oxygène, et une léthargie.

Recommandations américaines :

**Tableau 1 : Recommandations des indications transfusionnelles CGR chez le prématuré**<sup>20</sup>

(HCT VALUES IN %, HGB VALUES IN G/DL)		
Hematocrit/ Hemoglobin	Ventilator Requirements and/or Signs	Transfusion Volume
Hct $\leq 30$ /Hgb $\leq 10$	Infants requiring <b>moderate or significant mechanical ventilation</b> (MAP $> 8$ cm H <sub>2</sub> O and FiO <sub>2</sub> $> 40\%$ )	15 mL/kg PRBCs over 2-4 hours
Hct 24-27/Hgb 8-9	Infants requiring <b>minimal mechanical ventilation</b> (any mechanical ventilation, or CPAP $> 6$ cm H <sub>2</sub> O and FiO <sub>2</sub> $\leq 40\%$ )	15 mL/kg PRBCs over 2-4 hours
Hct 22-24/Hgb 7-8	Infants on supplemental oxygen who are <b>not requiring mechanical ventilation</b> , and <b>one or more</b> of the following is present: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 24</math> hours of tachycardia (HR <math>&gt; 180</math>) or tachypnea (RR <math>&gt; 80</math>)</li> <li>• An increased oxygen requirement from the previous 48 hours</li> <li>• An elevated lactate concentration (<math>\geq 2.5</math> mEq/L)</li> <li>• Weight gain <math>&lt; 10</math> grams/kg/day over the previous 4 days while receiving <math>\geq 110</math> kcal/kg/day</li> <li>• An increase in the episodes of apnea and bradycardia (<math>&gt; 9</math> episodes in a 24-hour period or <math>\geq 2</math> episodes in 24 hours requiring bag-mask ventilation) while receiving therapeutic doses of methylxanthines</li> <li>• Undergoing significant surgery</li> </ul>	20 mL/kg PRBCs over 2-4 hours (divide into 2 10 mL/kg volumes if fluid sensitive)
Hct $\leq 21$ /Hgb $\leq 7$	Infants <b>without any signs</b> and an absolute reticulocyte count $< 100,000$ cells/ $\mu$ L (RBC $\times$ % uncorrected reticulocytes).	20 mL/kg PRBCs over 2-4 hours (divide into 2 10 mL/kg volumes if fluid sensitive)

### 3. Caractéristiques des produits CGR transfusés

#### a. Qualités des produits érythrocytaires transfusés<sup>18</sup>

- **transformation par « irradiation »** du CGR pour les transfusions de volume  $\leq 20$  ml/kg et à un débit de perfusion  $\leq 5$  ml/kg/h (prévention de la réaction du greffon contre l'hôte) ;
- « **réduction de volume** » en dehors du contexte d'urgence ;
- dans les cas exceptionnels d'indication de transfusion de CGR de la mère immunisée contre les globules rouges de l'enfant, il est recommandé de transfuser des CGR **déplasmatisés** de façon à éliminer les anticorps potentiellement dangereux ;
- qualification « **phénotypé** » chez le nouveau-né de sexe féminin. Par accord professionnel, il est réalisé chez les deux sexes ;
- qualification « **compatibilisé** » : en cas d'allo-immunisation fœto-maternelle (RAI positive), le CGR à transfuser à l'enfant devra être compatible avec le sérum ou le plasma de la mère ;
- « **CMV négatif** » : il n'y a plus lieu de prescrire cette qualification pour les CGR quel que soit le terrain, l'âge gestationnel ou la pathologie de l'enfant.

#### b. Volume de concentré érythrocytaire<sup>18</sup>

Après accord d'experts, un volume de CGR à transfuser chez le nouveau-né  $\leq 32$  SA ou ayant un poids  $\leq 1\ 500$  grammes le jour de la transfusion, de 15 ml/kg est préférable pour des raisons de tolérance.

#### c. Mesures de précaution associées pour la sécurité de l'enfant pendant la transfusion<sup>18</sup>

Par mesure de précaution, la **suspension de l'alimentation** entérale pendant la transfusion est recommandée chez le nouveau-né prématuré  $\leq 32$  SA et ayant un poids  $\leq 1\ 500$  grammes le jour de la transfusion.

La prescription préventive de **furosémide** en pré ou post-transfusionnel n'est pas recommandée.

## Evaluation de l'efficacité de la transfusion érythrocytaire chez le prématuré

L'évaluation de l'efficacité transfusionnelle est difficile à mettre en évidence de façon unanime et consensuelle, les études sur le sujet n'ont pas apporté de preuves irréfutables. Ainsi, certaines études soutiennent 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.

En pratique, l'efficacité transfusionnelle est habituellement appréciée par la disparition des signes cliniques liés à l'anémie, tels que la réduction des symptômes liés à l'instabilité respiratoire comme les apnées et désaturations en oxygène, la diminution des besoins respiratoires chez le nouveau-né ventilé <sup>21</sup>, l'amélioration des besoins respiratoires et une alimentation mieux tolérée avec en conséquence la reprise de la croissance pondérale.

## Complications de la transfusion érythrocytaire

A côté du bénéfice sur le transport de l'oxygène, l'implication de la transfusion sanguine est souvent évoquée dans certaines complications telles l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), l'hémorragie intraventriculaire, la rétinopathie du prématuré,<sup>22</sup> la surcharge martiale, les complications allergiques, immunologiques et respiratoires (TRALI)...

L'ECUN est l'urgence médico-chirurgicale digestive la plus sérieuse chez le nouveau-né du fait qu'elle peut déterminer une atteinte très sévère avec risque de décès. En cas de survie, les séquelles digestives (grêle court) et nutritionnelles peuvent compromettre le pronostic de croissance somatique et du développement neuropsychologique et intellectuel au-delà de la période néonatale. Pour certains auteurs, la transfusion de CGR est parmi les facteurs à l'origine des lésions digestives susceptibles de conduire vers l'entérocolite chez le nouveau-né. D'autres auteurs évoquent également que le rôle possible de l'anémie ayant justifié la transfusion de CGR, agirait par agression hypoxique des muqueuses, et serait donc à compter parmi les facteurs responsables de lésions hypoxiques de la muqueuse digestive chez le prématuré.<sup>13</sup> L'apport de nouveaux arguments épidémiologiques, cliniques et fondamentaux contribueraient à mieux comprendre ces mécanismes qui restent à ce jour très discutés.

Pour cette raison, il est donc indispensable en clinique que la prescription de CGR soit toujours justifiée et les mesures de prévention de l'anémie par EPO et fer, débutées dès que possible afin de prévenir la transfusion érythrocytaire.

## Considération de vigilance spécifique à la transfusion érythrocytaire chez le prématuré<sup>23</sup>

**Bilan pré-transfusionnel** : 2 déterminations de groupe du patient, réaction de Coombs direct, identité et groupe sanguin de la mère

**Prescription médicale** : ordonnance composée de 3 volets à compléter avec les mentions suivantes :

- nom de naissance, prénom, sexe et date de naissance du patient ;
- l'intitulé du service, le numéro d'UF, et le numéro de téléphone ;
- nom, prénom et signature lisibles du médecin prescripteur ;
- date de la prescription ;
- date et heure présumées de la transfusion.
- noter les renseignements cliniques de nature à orienter le choix des produits à délivrer :
  - transfusions antérieures ;
  - notion d'incident transfusionnel ou de RAI positive.
- caractéristiques de la commande :
  - la quantité de CGR souhaitée
  - la qualification des CGR
  - l'indication et le degré d'urgence de la transfusion (urgente vitale, relative, non urgente)

### **Réception et conservation des CGR dans le service :**

- service destinataire conforme
- concordance de l'identité entre bordereau et prescription
- conservation des CGR dans une pochette isotherme fermée

### **Transfusion :**

- disponibilité du médecin ;
- non péremption du produit délivré (< 6h) ;
- concordance d'identité entre le patient, la détermination du groupe sanguin, le bordereau de délivrance et la prescription ;
- compatibilité ABO Rh D +/-, phénotype Kell entre la détermination du groupe, le bordereau de délivrance et la poche de CGR à transfuser ;
- concordance du numéro de don à 11 chiffres sur le bordereau et la poche de CGR à transfuser ;
- réalisation et interprétation du contrôle pré transfusionnel ultime au lit du patient (Carte CPTU non périmée) ;

- bordereau de délivrance complété et signé lisiblement (Nom et prénom du transfuseur) ;
- relevé les paramètres cliniques du patient au branchement, au bout de 15 minutes et au débranchement.

**A la fin de la transfusion :**

- poche de CGR clampée avant le débranchement ;
- poche de CGR et partie supérieure du carton CPTU conservées dans un sachet au réfrigérateur sur le lieu de transfusion (48h) ;
- dossier de soins renseigné (numéro de la poche, heure, réactions éventuelles).

**Traçabilité de la transfusion :**

- bordereau entièrement complété et renvoyé en HémoVigilance (24h) ;
- dossier transfusionnel complet : prescription, groupe, RAI, double du bordereau de délivrance vierge, partie inférieure des cartons CPTU.

[GED : Document d'aide à la transfusion janvier 2017]<sup>23</sup>

## **DEVELOPPEMENT DU TRAVAIL ACTUEL**

### **OBJECTIF DE NOTRE ETUDE**

La transfusion érythrocytaire est une pratique répandue en réanimation néonatale. Etant donné qu'il existe des complications associées à la transfusion de CGR, il est important que les indications transfusionnelles des nouveau-nés prématurés reposent sur des arguments objectifs, clairs et documentés.

De plus en plus souvent dans les réseaux de santé, des groupes d'experts désignés rédigent des protocoles (guidelines) d'aide pour orienter la décision du prescripteur de la transfusion en CGR. En France, le groupe d'experts HAS a produit des recommandations en novembre 2014 pour encadrer les indications de transfusion chez le prématuré.<sup>18</sup> L'indication transfusionnelle chez les prématurés  $\leq 32$  SA est donc établie à partir de quatre critères : le nombre de jours de vie, le taux d'hémoglobine, l'état ventilatoire (respiration spontanée ou support ventilatoire simple ou ventilation mécanique invasive), et le taux de réticulocytes.

Dans le cadre de l'évaluation de la qualité des soins apportés aux nouveau-nés prématurés  $\leq 32$  SA, notre étude s'est consacrée à déterminer l'adéquation de nos pratiques dans le service, en matière de prescription de transfusions de CGR, par rapport aux recommandations de l'HAS 2014.

Etant donné qu'au terme de cette étude nous connaissons mieux les caractéristiques de nos habitudes de transfusion de CGR, nous aurons la possibilité de nous situer par rapport aux « standards ». Ainsi nous disposerons de repères temporels chiffrés pour apprécier quantitativement toute amélioration apportée par d'éventuelles mesures correctives.

L'objectif principal est d'évaluer quantitativement l'agrément entre nos pratiques au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Amiens-Picardie et les recommandations HAS 2014, concernant les indications de transfusions érythrocytaires aux prématurés  $\leq 32$  SA.

## **MATERIEL ET METHODE**

### 1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU Amiens-Picardie possédant une maternité de niveau 3.

### 2. Population

Nous avons inclus dans l'étude les nouveau-nés prématurés nés entre 25 SA + 0 jour et 31 SA + 6 jours, pris en charge dans les secteurs de soins intensifs de néonatalogie et de réanimation pédiatrique du CHU Amiens-Picardie pendant la période du 1<sup>er</sup> octobre 2016 au 30 avril 2017, durant leur premier mois de vie.

N'étaient pas inclus dans l'étude, les prématurés qui n'avaient pas eu de bilan biologique (ex : décès précoce) pendant l'hospitalisation ou ceux qui étaient atteints d'une pathologie congénitale majeure (cardiopathie ...).

### 3. Recueil des données

Nous avons consulté la base de données d'hospitalisation (logiciel Dxcare®) de nouveau-nés prématurés afin d'extraire les variables nécessaires pour notre étude (par le biais du Département d'Information Médicale = DIM).

La déclaration de l'étude à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) ainsi qu'à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) a été réalisée.

La sélection d'un échantillon de prématurés « N = 57 » à partir de l'effectif total (Total = 108 patients) de la période d'intérêt (octobre 2016 – avril 2017) a été réalisée par tirage au sort avec remplacement par le biais d'un programme informatique dédié.

Après sélection des patients, les variables de l'étude ont été extraites des rapports d'hospitalisation de l'enfant et de sa mère, des résultats des analyses biologiques, paracliniques et radiologiques.

Après anonymisation des patients, les données ont ensuite été transférées dans un tableau Excel utilisé pour réaliser des analyses statistiques plus approfondies.

#### 4. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la décision transfusionnelle arrêtée dans la pratique pour chaque « évènement » survenant chez le prématuré hospitalisé, et la recommandation HAS 2014 pour le même « évènement ».

Chaque dossier a fait l'objet d'une fiche type exploitant les données obstétricales, cliniques, para cliniques et thérapeutiques ainsi que les données évolutives relevées lors de la prise en charge du nouveau-né prématuré au cours de son séjour initial dans le service.

Dans le cadre de notre étude actuelle, nous avons défini comme « évènements » les dates du dosage du taux d'hémoglobine et les dates de réalisation de transfusion de CGR. Toutes les données recueillies du dossier ont ainsi été organisées en fonction des dates des évènements analysés.

Les 5 items des critères HAS 2014 (*Tableau 2*) ainsi que la décision clinique de transfuser ou non, ont été codifiés pour caractériser chaque évènement.

En s'informant de la décision effective prise dans la situation précise de chaque enfant, c'est-à-dire transfusion en CGR réalisée ou non, on détermine après consultation des critères (*Tableau 2*), si la décision clinique était conforme ou non avec les recommandations HAS. Cet exercice a été reproduit pour chaque évènement et intégré pour l'ensemble des patients de l'étude afin de produire une évaluation de la concordance (coefficient kappa) de notre équipe de soins vis-à-vis des recommandations HAS 2014.

Rappelons que dans notre contexte, la décision clinique était laissée à la discrétion du praticien, indépendamment des recommandations HAS 2014. (*Encadré 2*)

Pour un évènement donné,			
	<b>Recommandations HAS 2014</b>	<b>Décision adoptée dans le service</b>	
<b>A</b>	Transfuser	Transfusion réalisée	<b>Accord</b>
<b>B</b>	Transfuser	Pas de transfusion réalisée	<b>Désaccord = Transfusion déficitaire</b>
<b>C</b>	Ne pas transfuser	Transfusion réalisée	<b>Désaccord = Transfusion excédentaire</b>
<b>D</b>	Ne pas de transfuser	Pas de transfusion réalisée	<b>Accord</b>

**Encadré 2 : Méthode d'évaluation de l'agrément entre pratiques transfusionnelles et HAS 2014**

A et D → Accord, B et C → Désaccord

**Tableau 2 : Tableau adapté des recommandations HAS 2014 = Critères transfusionnels**

AGE POSTNATAL	TAUX D'HEMOGLOBINE	ASSISTANCE RESPIRATOIRE	FIO2	RETICULOCYTES	TRANSFUSION
< 7 jours	≥ 11 g/dL				NON
	10 – 10,9 g/dL	Ventilation mécanique			OUI
		Support respiratoire ni	≥ 30 %		OUI
			< 30 %		NON
	Respiration spontanée	21%		NON	
	≤ 8 – 9,9 g/dL	Ventilation mécanique			OUI
		Support respiratoire ni			OUI
		Respiration spontanée	21%		NON
	> 7 jours	> 10 g/dL			
8 – 9,9 g/dL		Ventilation mécanique			OUI
		Support respiratoire ni	≥30 %		OUI
			< 30 %		NON
Respiration spontanée		21%		NON	
7 – 7,9 g/dL		Ventilation mécanique			OUI
		Support respiratoire ni			OUI
		Respiration spontanée	21%		NON
< 7 g/dL		Ventilation mécanique			OUI
		Support respiratoire ni			OUI
		Respiration spontanée	21%	< 100 G/L	OUI
				≥ 100 G/L	NON

Support respiratoire ni (non invasif) : VNI, CPAP, LN HD, LN et oxygène

**Tableau 3 : Agrément observé pour le coefficient de concordance Kappa :**

<b>Accord</b>	<b>Kappa</b>
Excellent	> 0,81
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,41
Médiocre	0,40 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	< 0,0

## 5. Critères d'évaluation secondaire

Les critères d'évaluation secondaire étaient :

- le taux d'hémoglobine à la naissance par rapport à l'âge gestationnel ;
- le volume de sang déplété au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie, dans le cadre de bilans biologiques ;
- le nombre de transfusion en fonction de l'âge gestationnel, au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie ;
- le lien entre le volume de prélèvement et le nombre de transfusion au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie ;
- l'association entre morbidité-mortalité du prématuré  $\leq 32$  SA : (canal artériel, hémorragie intraventriculaire (HIV), oxygène-dépendance, entérocolite (ECUN), rétinopathie du prématuré, infection materno-fœtale et infection secondaire) et pratiques hématologiques.

## 6. Analyses statistiques

La description des variables quantitatives était réalisée par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et les extrêmes en cas de variables non gaussiennes. La description des variables qualitatives était réalisée par l'effectif et la proportion. La relation entre les variables était évaluée par analyse de corrélation (Pearson). L'évaluation de l'agrément entre la recommandation HAS et la décision de l'équipe soignante concernant la transfusion était réalisée par le test du Kappa.

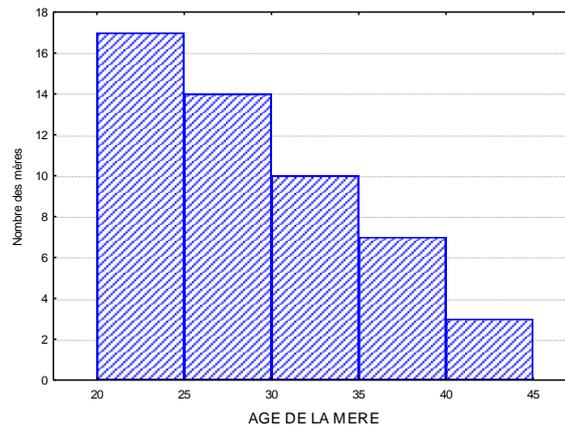
Le seuil de significativité statistique était fixé à  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

Sur la période étudiée (octobre 2016-Avril 2017), il y a eu 108 prématurés  $\leq$  32 SA hospitalisés dans notre service. À la suite du tirage au sort réalisé, 57 patients ont été inclus dans notre étude.

### 1. Caractéristiques de référence de la population étudiée

#### A- Caractéristiques maternelles :



**Figure 1.** Répartition de l'âge maternel

L'âge d'environ 2/3 des mères (30 soit 58,8 %) est compris entre 20 – 30 ans.

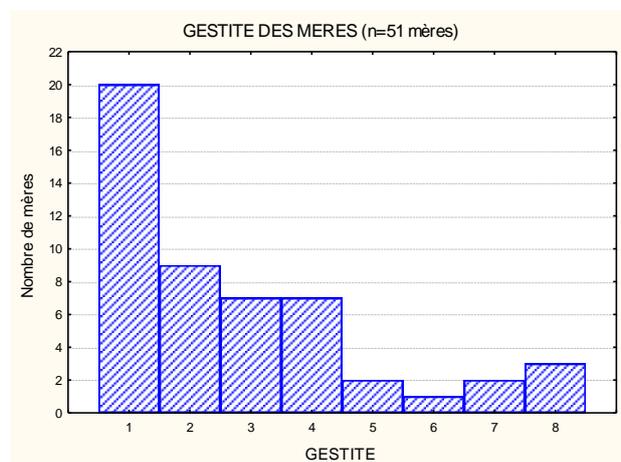
**Tableau 4 :** Caractéristiques des mères

Caractéristiques (n = 51 mères)	Effectif	%
<b>Age maternel moyen (ans)</b>	29,4 $\pm$ 6,5	
	Mini = 20 et Maxi = 45	
<b>Gestité :</b>		
G <sub>1</sub>	20	31,2 %
G <sub>2</sub>	9	17,6 %
G <sub>3</sub>	7	13,7 %
$\geq$ G <sub>4</sub>	8	15,7 %
<b>Parité :</b>		
P <sub>1</sub>	24	47,1 %
P <sub>2</sub>	12	23,5 %
P <sub>3</sub>	8	15,7 %
$\geq$ P <sub>4</sub>	7	13,7 %
<b>Nombre de grossesse</b>		
Uniques :	45	88,2 %
Gémellaires :	6	11,8 %

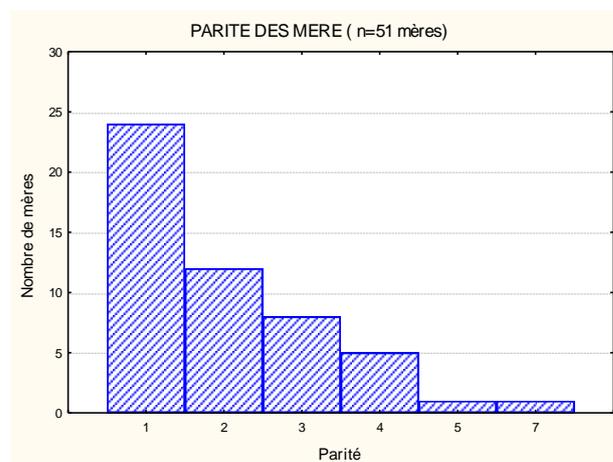
Concernant la grossesse, pour 20 des mères (31,2%), il s'agissait d'une 1<sup>e</sup> grossesse, et pour 9 mères (17,6 %), d'une 2<sup>e</sup> grossesse.

Vingt-quatre mères (47 %) donnaient naissance à leur 1<sup>er</sup> enfant.

Six grossesses étaient gémellaires (11,8 %).



**Figure 2.** Répartition des mères la gestité



**Figure 3.** Répartition des mères selon la parité

Une infection maternelle a été retrouvée dans 19 cas (37,2 %). Cependant le diagnostic de chorioamniotite a été retenu dans 7 cas.

Les germes retrouvés lors du diagnostic d'infection maternelle étaient : mycoplasmes génitaux (n = 4), Candida albicans (n = 3), Streptocoque B (n = 4), Klebsiella pneumoniae (n = 4 dont 2 BLSE), Escherichia coli K1 (n = 2) et non K1 (n = 2). (Tableau 6)

**Tableau 5 : Relation entre CRP et diagnostic de chorioamniotite (Chi<sup>2</sup> = 8,15 et p = 0,04)**

Ascension CRP	Diagnostic Chorioamniotite		
	NON	OUI	
NON	31	1	32
OUI	13	6	19
	44	7	51

Douze mères souffraient d'hypertension artérielle : 7 cas de pré-éclampsie, 3 cas de Hellp syndrome. (Tableau 6)

**Tableau 6 : Complications présentées au cours de la grossesse**

n = 51 mères	Effectif	%
<b>HTA</b>	12	23,5 %
Pré éclampsie	7	13,7 %
Hellp syndrome	3	5,9 %
<b>Thrombopénie</b>	5	9,8 %
<b>Métrorragies</b>	8	15,7 %
<b>Menace d'accouchement prématuré (MAP)</b>	25	49 %
<b>Rupture prématurée des membranes (RPM)</b>	14	27,4 %
<b>Elévation de la CRP :</b>		
Non	32	62,7 %
Oui	19	37,2 %
<b>Ascension CRP</b>	19	37,2 %
<b>CRP élevée (mg/L) (hors chorioamniotite)</b>	37,8 ± 26,3	
<b>Chorioamniotite</b>	7	13,7 %
<b>CRP (mg/L) en cas de chorioamniotite</b>	59,3 ± 45,4	
<b>Hémoglobine à l'accouchement (g/dL)</b>	11,6 ± 1,3	
(disponible chez 43 mères/51)	Mini 9,9 et Maxi 15,2	
<b>Hématome rétro-placentaire (HRP)</b>	2	3,9 %
<b>Liquide amniotique</b>		
clair	46	90,2 %
hémorragique	1	2 %
teinté	2	3,9 %
méconial	2	3,9 %

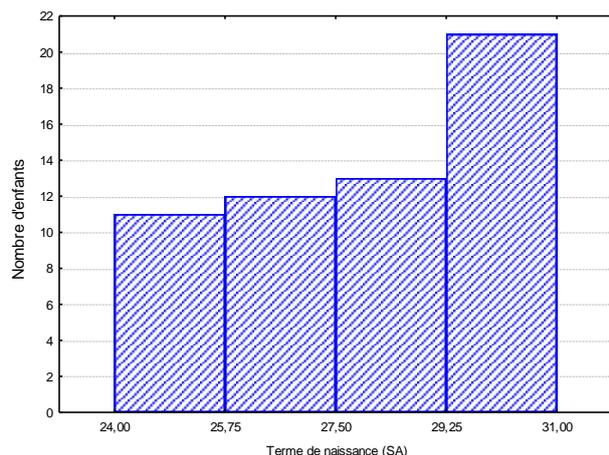
La fin de grossesse était marquée par une menace d'accouchement prématuré chez 25 mères (49 %) et une rupture prématurée des membranes était présente dans 14 cas.

Un hématome rétro-placentaire était mis en évidence au cours de l'accouchement dans 2 cas (3,9%), et des métrorragies dans 8 cas (15,7 %).

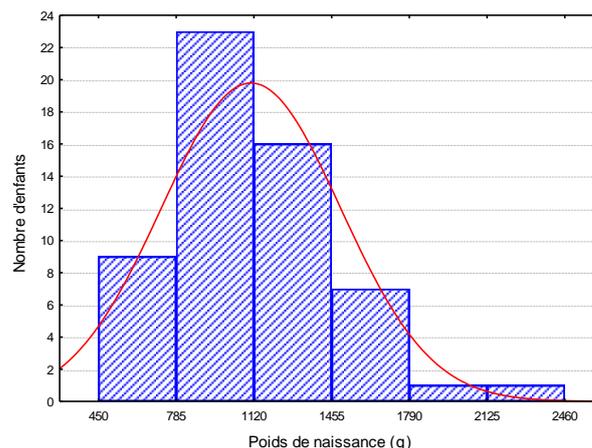
Le liquide amniotique était clair sauf dans 1 cas où il était hémorragique, dans 2 cas teinté et dans 1 cas méconial.

La valeur moyenne de l'hémoglobine maternelle à la naissance, disponible chez 43 mères, était de 11,6 ± 1,3 g/dL.

## B. Caractéristiques des prématurés :



**Figure 4. Répartition des enfants selon les termes de naissance**



**Figure 5. Répartition des enfants selon les poids de naissance**

Sur l'ensemble des accouchements, 7 prématurés (12,3 %) sont nés en dehors du CHU Amiens-Picardie. Le nombre d'accouchement par voie basse était de 33 (57,9 %) et celui par césarienne de 24 (42,1 %). (Tableau 8)

Dans la population des prématurés de notre étude le sex-ratio était de 1F/1,2M.

Le terme de naissance était de  $28 \pm 2,3$  SA et le poids de naissance, de  $1103 \pm 385$  g.

Dix-huit prématurés (31,6 %) étaient nés à un terme compris entre 24 – 26 SA + 6 j, 18 prématurés (31,6 %) entre 27 – 29 SA + 6 j, et 21 prématurés (36,8 %) entre 30 – 31 SA + 6 j.

Seulement, six prématurés (10,5 %) étaient petits pour l'âge gestationnel (PAG au 10<sup>e</sup> percentile) dont 3 (5,3%) l'étaient de manière sévère (PAG au 3<sup>e</sup> percentile).

**Tableau 7 : Répartition des poids de naissance des prématurés de l'étude**

Poids de naissance (g)	Effectif	Pourcentage
450 – 500	2	3,5 %
500 - 750	5	8,8 %
751 - 1000	20	35,1 %
1001 – 1250	11	19,3 %
1251 - 1500	11	19,3 %
1501 - 2500	8	14 %

Trente-huit enfants (66,7 %) avaient un poids de naissance  $\leq 1250$  g et 19 (33,3 %) avaient un poids de naissance  $> 1250$  g.

**Tableau 8 : Caractéristiques des prématurés de l'étude**

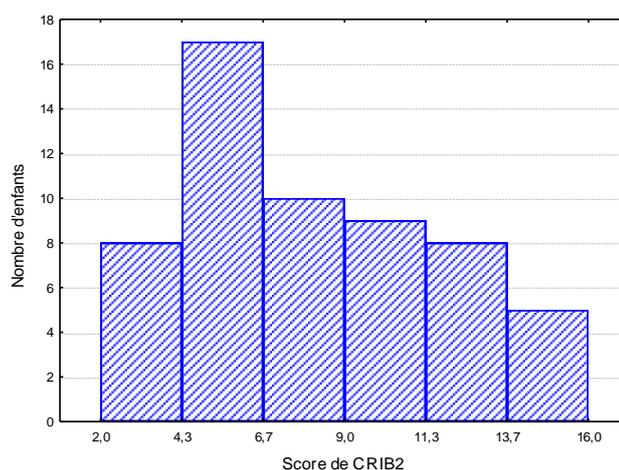
<b>N = 57 prématurés</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Naissance hors du CHU (outborn)</b>	7	12,3 %
<b>Sexe :</b>		
Féminin	26	45,6 %
Masculin	31	54,4 %
<b>Age gestationnel (SA)</b>		
	28 ± 2,3	
24 – 26 SA+6j	18	31,6 %
27 – 29 SA+ 6j	18	31,6 %
30 – 31 SA + 6 j	21	36,8 %
<b>Mode d'accouchement :</b>		
Voie basse	33	57,9 %
Césarienne	24	42,1 %
<b>Prévention :</b>		
Maturation fœtale (corticothérapie anténatale)	48	84,2 %
Sulfate de magnésium	48	84,2 %
<b>Poids de naissance (g) :</b>		
	1103 ± 385	
≤ 1250 g	38	66,7 %
> 1250	19	33,3 %
<b>Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) :</b>		
PAG < 10 <sup>e</sup> percentile	6	10,5 %
PAG < 3 <sup>e</sup> percentile	3	5,3 %
<b>Apgar à 5 minutes</b>		
	8 ± 2,3	
<b>Score CRIB II</b>		
	8 ± 3,8	

A la naissance, score d'Apgar à 5 minutes était de  $8 \pm 2,3$ .

La corticothérapie anténatale pour maturation fœtale était réalisée chez 43 mères sur 51, correspondant à 48 enfants (82,4 %) de l'étude. L'administration de sulfate de magnésium anténatale pour neuro-protection fœtale était effectuée chez 43 mères également, correspondant à 48 enfants (84,2%) de l'étude.

Quarante-et-une mères avaient bénéficié, à la fois de la prévention par corticothérapie et sulfate de magnésium anténatale. Cependant, 2 mères n'avaient pas bénéficié de cette corticothérapie, 2 autres mères n'avaient pas bénéficié de sulfate de magnésium. Cinq mères n'avaient pas reçu de corticothérapie, ni de sulfate de magnésium anténatale.

Dans la population de notre étude, 12 prématurés sont nés de grossesse gémellaire (21%) et 45 sont des singletons.



**Figure 6. Répartition des enfants selon le score CRIB II**

Le score CRIB II, évaluation de la sévérité de l'état physiologique de l'enfant prématuré dans 24 premières heures, était de  $8 \pm 3,8$ .

**Tableau 9 : Données hématologiques**

N = 57 prématurés	Effectif	%
<b>Hémoglobine à la naissance (g/dL)</b>	14,4 ± 2	
<b>Volume sanguin (mL) prélevé pour bilans biologiques au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie</b>	32,3 ± 19,7	
<b>Nombre de transfusions réalisées pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie</b>	2,65 ± 2,92	
Nombre d'enfants transfusés :		
0 transfusions CGR	19 enfants	33,3 %
1 – 3 transfusions CGR	19 enfants	33,3 %
> 3 transfusions CGR	19 enfants	33,3 %

Le taux d'hémoglobine à la naissance était de  $14,4 \pm 2$  g/dL.

L'estimation du volume de sang prélevé pour les analyses biologiques durant le premier mois était de  $32,3 \pm 19,7$  mL.

Le nombre de transfusions réalisées pendant le premier mois de vie était de  $2,65 \pm 2,92$  (médiane, 2 ; min, 0 ; max, 11).

Dix-neuf prématurés (33,3 %) de l'étude n'avaient pas reçu de transfusion en CGR et 38 prématurés (66,7 %) étaient transfusés en CGR : 19 avaient reçu 1 à 3 transfusions et 19 plus de 3 transfusions au cours de leur 1<sup>er</sup> mois de vie.

## 2. Evaluation de l'agrément des indications transfusionnelles érythrocytaires

Au total 921 événements ont été répertoriés pour l'évaluation de l'agrément dans le service par rapport aux recommandations de HAS 2014 pour la transfusion de concentrés érythrocytaires chez les prématurés  $\leq 32$  SA.

617/921 (67 %) ne justifiaient pas d'entreprendre une transfusion en CGR, selon les critères HAS 2014 (**tableau 10**). Pour ces cas, la décision thérapeutique retenue par l'équipe soignante était de ne pas transfuser pour 577 événements (décision conforme à HAS) et de transfuser pour 40 événements (transfusions excédentaires et non conforme à HAS).

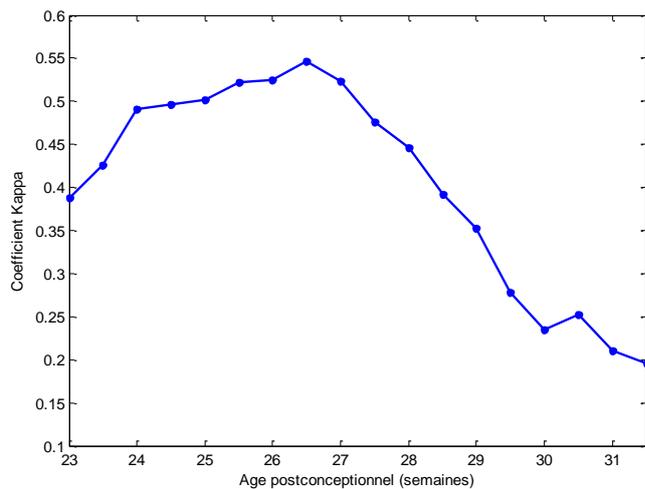
Par ailleurs, une transfusion en CGR était nécessaire pour les 304 événements (33%) restants, selon les recommandations de HAS 2014. En pratique, 124 événements seulement avaient donné lieu à la réalisation d'une transfusion en CGR (ce qui est conforme à HAS) et aucune transfusion n'a été réalisée dans 180 cas (transfusions déficitaires, décision non conforme aux recommandations HAS). Le coefficient de concordance (kappa) obtenu pour cette analyse de 0,39 (IC<sub>95%</sub> 0,33 – 0,45), cette valeur est assez modérée.

**Tableau 10.** Concordance entre les recommandations HAS 2014 (entrées horizontales dans le tableau) et la pratique dans le service (entrées verticales dans le tableau).

		Transfusions réalisées dans le service		
		NON	OUI	
Transfusions recommandées (HAS)	NON	577	40	617 (67 %)
	OUI	180	124	304 (33 %)
<b>Kappa = 0,39 (0,326 – 0, 451)</b>		757 (82,2 %)	164 (17,8 %)	<b>TOTAUX (921)</b>

Les somme des effectifs dans la principale diagonale (de haut vers le bas de gauche à droite) soit  $577+124 = 701$  événement conformes à HAS. En haut à droite, les 40 événements correspondent aux transfusions excédentaires car réalisées mais non conformes aux recommandations HAS. En bas à gauche, 180 événements correspondant aux situations pour lesquelles aucune transfusion n'a été réalisée alors que celle-ci était justifiée (transfusions déficitaires).

Les résultats de cette évaluation n'étaient pas homogènes lorsqu'on considérait séparément les enfants en fonction de la gamme d'âge gestationnel (*Tableau 11*). La plus faible valeur de kappa dans notre étude était observée pour les enfants de la gamme 30 – 31 SA + 6 jours, correspondant aux prématurés de plus gros gabarit.

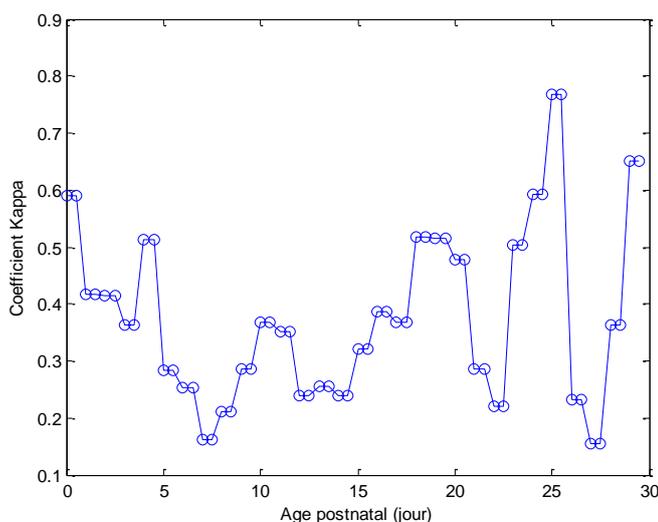


**Tableau11 : Valeur de kappa selon la gamme d'âge gestationnel**

Terme	Kappa
24 – 26 SA + 6 j	0,47
27 – 29 SA + 6 j	0,53
30 – 31 SA + 6 j	0,26

**Figure 7. Valeur de kappa selon le terme de naissance de l'enfant**

L'agrément entre équipe de soins et les recommandations HAS 2014 était meilleur pour les termes compris entre 24 – 28 SA. (Figure 7)



**Figure 8. Coefficient kappa selon l'âge postnatal**

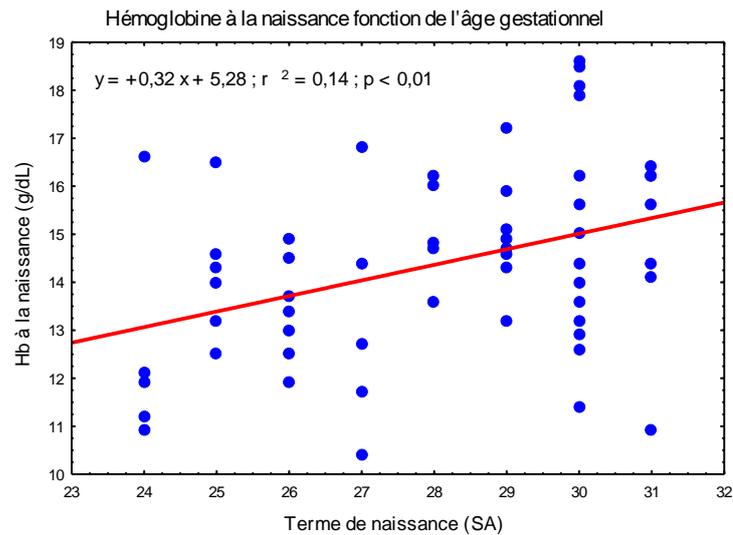
L'analyse de l'agrément des pratiques transfusionnelles réalisée en fonction de l'âge postnatal trouvait les valeurs les plus faibles pour les 2 premières semaines de vie (kappa = 0,35). Au-delà de cette période, le kappa était supérieur à 0,6, en moyenne.

### 3. Quelques corrélations d'intérêt clinique

#### A. Corrélations entre caractéristiques cliniques et fréquence de transfusions sanguines

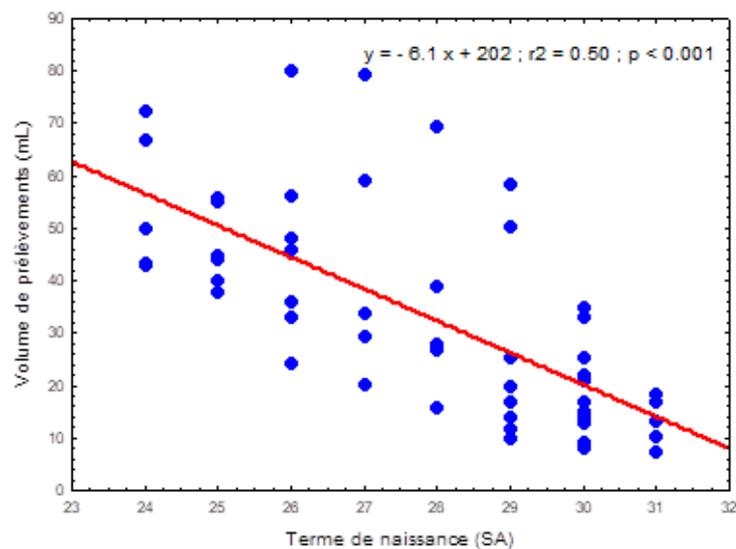
Le taux d'hémoglobine à la naissance était d'autant plus bas que le terme de naissance était faible ( $p < 0,01$ ).

Ce qui est désavantageux pour les prématurés les plus petits qui par ailleurs sont les plus impactés par les prélèvements pour analyses biologiques. (*Figure 9*)



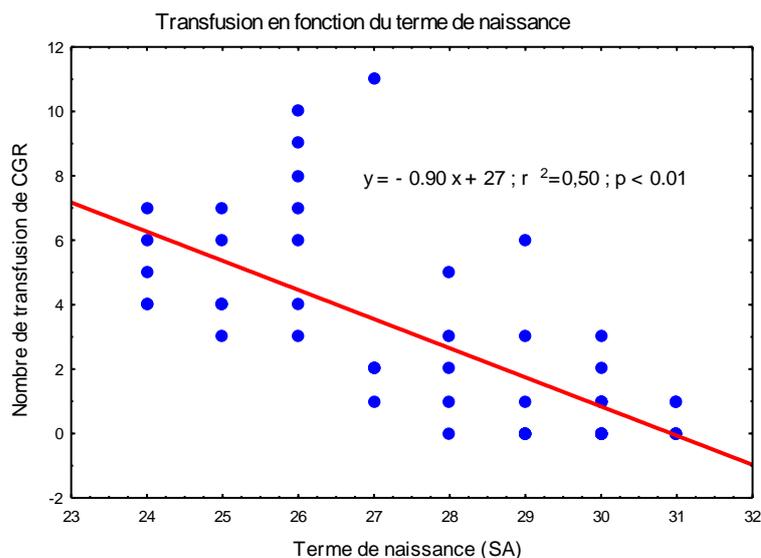
**Figure 9.** Relation entre le taux d'hémoglobine à la naissance et le terme de naissance

Les prélèvements pour les analyses biologiques, principales sources de déplétion sanguine chez le prématuré, sont plus fréquents chez les plus petits termes de naissance (*Figure 10*). Ces derniers sont ainsi particulièrement exposés à un plus grand nombre de transfusion en CGR. (*Figure 11*)



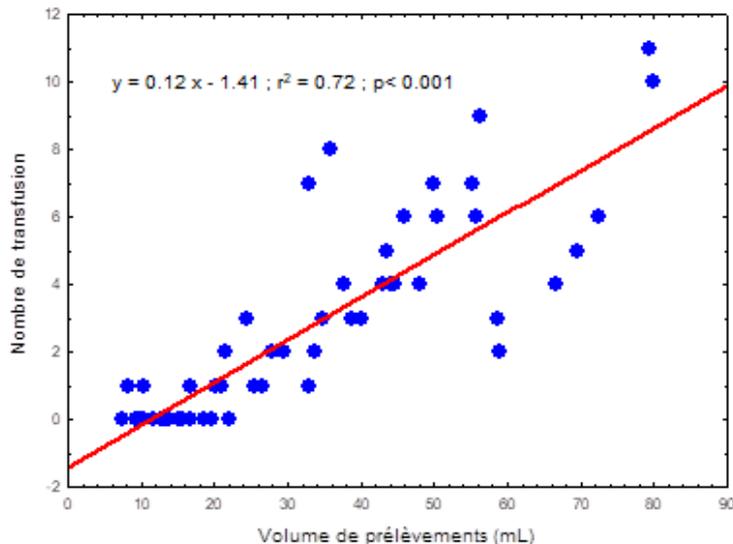
**Figure 10.** Volume des prélèvements sanguins pour analyses biologiques pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie selon le terme de naissance

Ensuite, le nombre de transfusions en CGR diminuait rapidement pour les termes de naissance immédiatement plus grands (*Figure 11*).



**Figure 11.** Relation négative entre le terme de naissance et le nombre de transfusion de CGR chez le prématuré

Le nombre de transfusion (*Figure 12*) était intensément et positivement corrélée avec le volume de prélèvements sanguins au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie ( $r^2 = 0,72$  ;  $p < 0,001$ ).



**Figure 12.** Relation entre le volume de prélèvements sanguins et le nombre de transfusions de CGR au 1<sup>er</sup> mois de vie

Le risque d'être transfusé pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie dépendait de plusieurs facteurs périnataux. (*Tableau 12*)

**Tableau 12 : Quelques déterminants périnataux de la transfusion en CGR**

	Analyse univariée	Analyse multivariée
	OR (IC <sub>95%</sub> )	OR (IC <sub>95%</sub> )
Terme de naissance	0,38 (0,2 - 0,6)*	0,67 (0,14 - 3,29)
Volume de prélèvement	1,31 (1,1 - 1,6)**	<b>1,3 (1 - 1,6)*</b>
CRIB II	1,8 (1,3 - 2,4)**	0,95 (0,38 - 2,4)
Canal artériel	10 (2,5 - 41)**	1,3 (0,07 - 21)
Hémoglobine à la naissance	0,48 (0,3 - 0,7)**	<b>0,41 (0,2 - 0,9)*</b>
<b>*p &lt; 0,05    **p &lt; 0,01</b>		

### B. Corrélations entre anémie, transfusion et complications néonatales

Dans cette section est réalisée une description des caractéristiques de complications néonatales présentées par les prématurés de l'étude pendant le premier mois de vie, au cours de l'hospitalisation dans les secteurs de néonatalogie.

Dans cette analyse, la sévérité de l'anémie était caractérisée par le taux d'hémoglobine le plus bas pendant le premier mois de vie et l'importance de l'exposition au sang, par le nombre de transfusions réalisées avant J<sub>7</sub> et au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie.

**Canal artériel** : Parmi les 57 prématurés inclus dans l'étude, 29 (50,9%) ont présenté un diagnostic de canal artériel significatif traité par ibuprofène. Chez 3 prématurés sur 29, le canal artériel était toujours perméable et significatif après la première cure et a nécessité une 2<sup>e</sup> cure d'ibuprofène ; deux de ces trois enfants bénéficiaient d'une ligature chirurgicale du canal artériel après échec de la 2<sup>e</sup> cure d'ibuprofène. (*Tableau 13*)

**Hémorragie intraventriculaire** : 25 prématurés (43,8%) ont présenté une hémorragie intraventriculaire mise en évidence par dépistage par échographie transfontanellaire (ETF).

Selon l'échelle de Papille (*Annexe 3*), il s'agissait de HIV 4 pour 7 prématurés, de HIV 3 pour 9 prématurés, et de HIV 2 et 1 pour 4 et 5 enfants respectivement. (*Tableau 13*)

**Oxygéno-dépendance** : La persistance de la dépendance à l'oxygène à 28 jours était notée pour 21 enfants (36,8%). (*Tableau 13*)

**Tableau 13 : Complications néonatales présentées par les prématurés de l'étude**

Caractéristiques N = 57 prématurés	Effectif	%
<b>Canal artériel :</b>		
fermeture spontanée	28	49,1 %
fermé par 1 cure d'ibuprofène	25	43,8 %
fermé par 2 cures d'ibuprofène	3	5,3 %
fermeture chirurgicale	2	3,5 %
<b>Hémorragie intraventriculaire (HIV) :</b>		
HIV 1 :	5	8,8 %
HIV 2 :	4	7 %
HIV 3 :	9	15,8 %
HIV 4 :	7	12,2 %
<b>Oxygéo-dépendance à J28</b>	21	36,8 %
<b>Ictère</b>	50	87,7 %
<b>Entéropathie</b>	29	50,9 %
<b>Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)</b>	12	21 %
<b>Cholestase</b>	21	36,8 %
<b>Infection materno-fœtale :</b>	19	33,3 %
<b>Infection secondaire :</b>	40	71,9 %
CRP (mg/L)	20,2 ± 30	
Signes cliniques + Germe identifié :		
Aucun (infection probable)	12	21 %
Staphylocoque coag nég	23	40,3 %
Candida krusei	1	1,7 %
Klebsiella pneumoniae	1	1,7 %
<b>Rétinopathie du prématuré</b>	6	10,5 %
grade 1 :	3	
grade 2 - 3 :	3	
âge du diagnostic (SA) (recherche systématique)	34 ± 2,1	
traitement par laser	0	
<b>Décès :</b>		
en période néonatale	6	10,5 %
en dehors de la période néonatale	1	1,7 %

**Complications hépatiques et digestives** : Une *cholestase* était présente chez 21 prématurés (36,8%) et l'ascite chez 7 prématurés (12,3%).

Le diagnostic d'*entéropathie* a été retenu au cours de l'évolution pour 29 enfants (50,9%). Nous avons utilisé ce terme pour désigner l'entérocolite de grade 1 selon la classification de Bell (*Annexe 7*). Chez les prématurés de notre étude, les premiers signes d'entéropathie sont apparus à 9 jours de vie (IC<sub>95%</sub> 6,8 - 11,2). Le cas le plus précoce a été rapporté rapidement après 2 jours de vie et le plus tardif à 25 jours de vie.

L'*entérocolite* à proprement parler ( $\geq$  grade 2 de Bell) a été diagnostiquée au cours de l'évolution chez 12 enfants de l'étude ; l'âge au moment du diagnostic était de 14,6 jours (IC<sub>95%</sub> 10,7 - 18,4). Les enfants pour qui le diagnostic d'entérocolite était retenu avaient tous déjà présenté une entéropathie. Le décalage temporel entre les moments de diagnostic de l'entéropathie et de l'entérocolite était de  $7,17 \pm 4,8$  jours.

Dans notre étude, l'entérocolite n'était pas associée au sexe (genre) : OR 1,7 (IC<sub>95%</sub> 0,4 - 3,4 ;  $p = 0,7$ ), ni au retard de croissance intra-utérin : OR 0,99 (IC<sub>95%</sub> 0,9 - 1 ;  $p = 0,8$ ).

Cependant, le risque d'entérocolite était plus élevé lorsque l'état clinique de l'enfant au 1<sup>er</sup> jour de vie était plus sévère (score CRIB II) : OR 1,4 (IC<sub>95%</sub> 1,2 - 1,7 ;  $p = 0,001$ ) et lorsque le terme de naissance était petit : OR 0,6 (IC<sub>95%</sub> 0,4 - 0,8 ;  $p = 0,001$ ).

On observe une très forte corrélation entre la survenue de l'entérocolite et le nombre de transfusions réalisées au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie du prématuré : OR 2,95 (IC<sub>95%</sub> 1,5 - 6) ;  $p = 0,002$ .

**Complications infectieuses** : Une *infection materno-fœtale* (IMF) était diagnostiquée chez 19 des prématurés de l'étude (33,3 %). Le risque d'infection materno-fœtale était plus élevé en cas de transfusion en CGR pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie (*Tableau 14*).

La fréquence d'une *infection secondaire* était plus importante que celle des IMF : 40 prématurés (71,9 %) ; en cas d'infection secondaire la CRP était élevée, de  $20,2 \pm 30$  mg/L.

Le principal germe retrouvé, en cas d'infection secondaire prouvée, était un Staphylocoque à coagulase négative (23 cas soit 82,1 % des infections nosocomiales).

Par ailleurs, on notait 12 cas d'infection probable pour lesquelles il y avait la présence de signes cliniques et l'élévation de la CRP, sans germe retrouvé.

Le risque d'infection secondaire était associé au nombre de transfusions à 1 mois de vie (*Tableau 14*).

Le diagnostic d'infections secondaires était souvent réalisé à  $10,4 \pm 1,1$  jour (IC<sub>95%</sub> 8,1 - 12,7) d'âge post-natal ( $p < 0,05$ ).

**Rétinopathie du prématuré (ROP)** : 6 cas (10,5%) de ROP étaient diagnostiqués dans la population de notre étude, de grade 1 à 3 (*Tableau 13*). L'âge au moment du diagnostic était de  $34,1 \pm 2,1$  SA. Une surveillance ophtalmologique simple, mais rapprochée, permettait d'observer la régression progressive et spontanée des lésions initialement observées. Le lien avec les pratiques transfusionnelles n'avait pas été analysé, compte tenu du faible nombre de ROP.

**Décès** : 6 cas de décès étaient observés en période néonatale, concernant 4 garçons et 2 filles. Le terme de naissance était de  $25,5 \pm 1$  SA *versus*  $28,3 \pm 2$  SA pour les prématurés vivants de notre étude ( $p < 0,01$ ). Le poids de naissance des enfants décédés était compris entre 450 g et 850 g.

Chez les prématurés décédés, le nombre de transfusions reçues était de  $6,7 \pm 1,1$  vs  $2,2 \pm 0,36$  pour les prématurés vivants ( $p < 0,001$ ). Le volume de prélèvement au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie était de  $51 \pm 16,8$  ml vs  $30,1 \pm 19$  ml pour les prématurés vivants ( $p < 0,05$ ).

Le score CRIB II étaient plus élevé chez les prématurés décédés :  $12,8 \pm 1$  vs  $7,5 \pm 4$  chez les prématurés vivants ( $p < 0,01$ ).

On observait une forte relation positive entre la valeur du score CRIB II et le nombre de transfusions au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie :  $y = 0,60x - 2,2$  ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau 14 : Relation entre les complications néonatales observées et le nombre de transfusions en CGR**

	1 <sup>ère</sup> semaine de vie	1 <sup>er</sup> mois de vie
	(IC <sub>95%</sub> )	(IC <sub>95%</sub> )
<b>Infection materno-fœtale</b>	2,7 (1,2 - 3,9)**	1,5 (1,2 - 1,9)**
<b>Hémorragie intraventriculaire</b>	3,1 (1,6 - 6)**	1,4 (1,1 - 1,8)*
<b>Oxygénodépendance à 28 j</b>	5 (2,2 - 11,5)**	3,3 (1,8 - 6,1)**
<b>Ictère</b>	1,2 (0,5 - 2,6)	1,3 (0,9 - 1,9)
<b>Entérocolite</b>	3 (1,5 - 6)*	1,7 (1,3 - 2,3)**
<b>Infection secondaire</b>	1,6 (0,9 - 3,1)	2,7 (1,2 - 5,9)*
<b>Canal artériel persistant</b>	2,4 (1,3 - 4,6)**	1,4 (1,1 - 1,8)**
<b>*p &lt; 0,05    **p &lt; 0,01</b>		

L'étude a montré que le risque d'infection materno-fœtale, d'hémorragie intraventriculaire, d'oxygénodépendance à 28 jours, d'entérocolite, ainsi que de persistance du canal artériel étaient fortement liés au nombre de transfusions en CGR pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie et pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie.

Le risque d'infection secondaire n'était lié qu'avec le nombre de transfusions en CGR réalisées pendant le 1<sup>er</sup> mois.

## **DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES**

### 1. Objectif principal

L'objectif était d'évaluer quantitativement l'agrément entre nos pratiques au CHU Amiens-Picardie et les recommandations HAS 2014, concernant les indications de transfusions érythrocytaires aux prématurés  $\leq 32$  SA.

Notre étude retrouvait une concordance très faible ( $Kappa = 0,39$ ). (*Tableau 10*)

Rappelons que la décision de transfuser ou non était toujours à la discrétion de l'équipe soignante qui, dans le contexte de notre étude, était totalement indépendante des recommandations HAS 2014.

Lorsque nous avons analysé cette compliance en fonction du terme de naissance, nous observons que celle-ci avait une valeur modérément plus élevée pour les prématurés les plus jeunes (24 – 28 SA) qui sont les plus vulnérables. Nous pouvons supposer que les praticiens de l'étude étaient un peu plus vigilants pour cette tranche d'âge (24 – 28 SA), par rapport aux prématurés  $> 28$  SA qui restent tout de même aussi fragiles et nécessitent également une vigilance soutenue. (*Figure 7*)

Lorsque l'agrément des pratiques transfusionnelles était évalué en fonction de l'âge post natal, on retrouvait les valeurs les plus basses pour la période avant J<sub>15</sub> de vie, période charnière du 1<sup>er</sup> mois de vie du prématuré. (*Figure 8*) C'est peut-être le fait que la phase critique passée, on considérait que le risque de complications devenait plus faible. L'intérêt de cette attitude nécessite d'être vérifiée.

Ces résultats incitent donc à établir des mesures correctives qui peuvent être proposées dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

A notre connaissance, il n'existe aucune étude française comparable dans la littérature actuelle, consacrée à l'évaluation des unités de soins néonatales par rapport aux nouvelles recommandations transfusionnelles HAS 2014.

## 2. Facteurs déterminants du risque de transfusion en CGR chez le prématuré < 32 SA, en période néonatale

Dans de nombreuses études, on constate que les facteurs déterminants de transfusions en CGR au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie sont donc : l'extrême prématurité, le faible poids de naissance, le faible taux d'hémoglobine à la naissance, la quantité de sang déplété liée aux prélèvements sanguins<sup>24-25</sup>, la durée de ventilation mécanique, l'hémorragie intraventriculaire et l'utilisation de directives libérales de transfusions en CGR.<sup>26</sup>

Selon l'étude de Mimica et al<sup>26</sup>, tous les 10 ml/kg de sang déplété, on observait une augmentation du nombre de transfusions par 0,66; l'adoption de critères libéraux a augmenté ce nombre de 0,55.

Nos résultats sont comparables avec ceux de cette étude.

Dans notre étude, l'analyse multivariée confirme que les déterminants indépendants dans la réalisation d'une transfusion en CGR au 1<sup>er</sup> mois de vie sont le volume de prélèvements (aggravant le risque : OR 1,3 (1 - 1,6) ; p = 0,035 et le taux d'hémoglobine (facteur protecteur : OR 0,41 (0,2 - 0,9) ; p = 0,03). (*Tableau 14*)

Etant donné l'inefficacité de l'érythropoïèse du prématuré, le nombre de transfusions en CGR pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie est directement proportionnel au volume déplété. (*Figure 12*)

Chaque volume de prélèvement de 7,5 ml/kg exposait au risque d'une transfusion supplémentaire chez l'enfant. Cette faiblesse de l'étude sera corrigée dans les recherches futures.

Dans notre étude, les directives transfusionnelles étaient libérales.

Nous regrettons de ne pas avoir étudié l'influence de la ventilation mécanique comme facteur déterminant de la réalisation d'une transfusion en CGR.

La fait que le taux d'hémoglobine à la naissance, persiste comme facteurs déterminant indépendant de la transfusion en CGR dans le modèle multivarié, suggère l'existence de facteurs constitutionnels, avant tout intervention du soignant.

Ceci montre que le besoin de transfusion en CGR chez le prématuré ne pourra probablement jamais être totalement supprimé malgré les efforts des soignants.

En même temps, les techniques de milking et de clampage tardif du cordon, augmentant le taux d'hémoglobine à la naissance, pourraient diminuer le risque de transfusion en CGR chez le prématuré. (*Figure 9*)

### 3. Mesures de prévention chez le prématuré

Prévention de l'anémie du prématuré :

Dans notre service, l'administration de l'EPO, du fer et de l'acide folique est systématique. Cette mesure thérapeutique est généralement débutée dès la 2<sup>e</sup> semaine de vie. En effet, la supplémentation martiale ne peut être commencée qu'après acquisition d'une bonne tolérance digestive à l'alimentation, ce survient souvent bien au-delà de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie chez les prématurés de terme de naissance les plus petits.

Dans certaines études, l'utilisation de l'EPO a été évoquée parmi les facteurs de risque de ROP. Dans notre service, l'EPO est utilisée depuis de nombreuses années et le dépistage ophtalmologique systématique de la ROP, aux alentours de 5 semaines de vie, n'a pas mis en évidence de prévalence anormalement élevée de cette complication néonatale.

Dans notre étude, 6 cas de ROP ont été diagnostiqués. Ces prématurés avaient reçu en moyenne 5 transfusions (minimum 4, maximum 10).

Prévention anténatale :

**Tableau 15** : caractéristique des prématurés n'ayant pas bénéficié de prévention par corticothérapie, ni sulfate de magnésium

Grossesse gémellaire	Contexte de prématurité	Sexe	Terme de naissance (SA)	Poids de naissance (g)	Age maternel	Gestité et Parité
Non	MAP	M	24	555	43	G1P1
Non	MAP	M	25	810	25	G3P3
Oui	MAP	F	31	1535	30	G3P2
Oui	MAP	M	31	1820	30	G3P2
Non	MAP	M	30	1545	33	G6P4

Quatre mères n'ont reçu aucune prévention fœtale (ni corticothérapie ni sulfate de magnésium).

Il s'agissait d'accouchement survenant en contexte de menace d'accouchement prématuré. Dans 2 cas, le terme de naissance de l'enfant était trop petit, bien trop précoce par rapport à l'âge auquel la corticothérapie anténatale est réalisée habituellement. Cependant, les 3 autres prématurés avaient un terme de naissance autour de 31 SA, terme où la prévention est habituellement réalisée.

A noter que  $\frac{3}{4}$  ces mères étaient multipares.

L'effort concernant la prévention ne doit pas être relâché pour favoriser le bénéfice de ce traitement préventif sur la maturation fœtale.

#### 4. Lien entre transfusion en CGR et volume sanguin prélevé au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie

Selon Bishara et al.<sup>27</sup>, presque 50 % des prématurés recevront leur première transfusion pendant les 2 premières semaines de vie et 80 % recevront au moins une transfusion sanguine avant la fin de l'hospitalisation initiale.

Parmi les 57 prématurés de notre étude, 66,7 % avaient été transfusés au moins une fois au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Dix-neuf prématurés (33,3 %) avaient reçu plus de 3 transfusions en CGR. Sachant que le volume total de sang d'un nouveau-né est estimé à 80 mL/kg, la réalisation de plus de 3 transfusions au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie équivaut au remplacement total de la masse sanguine du prématuré.

De plus, étant donné que le volume moyen des prélèvements réalisés au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie était de 32,3 ml ± 19,7 ml et le poids moyen de 1103 ± 385 g. Le volume déplété au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie était donc de 29,4 mL/kg.

Selon nos résultats (*Figure 9* et *Figure 10*), les prématurés d'âge gestationnel les plus petits possédaient une hémoglobine plus basse et étaient les plus déplétés. Par conséquent, les plus transfusés.

#### 5. Liens entre morbi-mortalité et transfusion en CGR

Dans la littérature, on observe des résultats controversés concernant les complications liées au traitement de l'anémie du prématuré par transfusion en CGR.

Pour certains auteurs, la réalisation de transfusion en CGR est directement liée à l'apparition d'une HIV<sup>28-29</sup>, ou d'une ECUN<sup>13-30-31</sup>, principales complications neurologiques et digestives néonatales de la prématurité. On retrouve également une étude indiquant même que la transfusion serait en rapport avec une mortalité néonatale accrue.<sup>22</sup>

Dans notre étude, environ 50 % des prématurés (n = 29) avaient présenté un tableau d'entéropathie (Grade I classification de Bell) et 21 % (12) avaient présenté une ECUN (grade ≥ 2 classification de

Bell).

On retrouvait également une association statistique significative entre la survenue d'une ECUN et le nombre de transfusions reçues au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie : OR 2,95 (IC<sub>95%</sub> 1,5 - 6) ; p= 0,002.

On observait également une corrélation entre le nombre de transfusions et les complications néonatales présentées par le prématuré (l'infection materno-fœtale, l'hémorragie intraventriculaire, l'oxygénodépendance à 28 jours) (*Tableau 14*).

Certains auteurs rapportent qu'une attitude permissive ou restrictive concernant le seuil du taux d'hémoglobine, indiquant la réalisation d'une transfusion en CGR, ne montre pas de différence significative devant les complications néonatales observées.<sup>32</sup>

Les questions persistent toujours concernant le rôle de l'anémie sévère avec son mécanisme d'hypoxie tissulaire ou celui de la transfusion érythrocytaire par le biais de l'impact de la reperfusion tissulaire, dans l'origine de ces complications néonatales.

Dans un 1<sup>er</sup> temps, il nous paraît important d'apporter des mesures correctives pour améliorer l'agrément de nos équipes soignantes par rapport aux recommandations HAS 2014, puis dans un second temps, de réévaluer l'impact sur ces complications.

## 6. Limites de l'étude

Concernant les limites de notre étude, on retrouve son caractère rétrospectif, monocentrique, ainsi que le faible nombre de prématurés, pouvant impacter sur la validité et la puissance de notre démarche.

De plus, notre étude se consacrait essentiellement aux aspects relatifs à la transfusion en CGR.

Nous n'avons pas pu analyser les autres aspects : la qualité du sang transfusé (phénotypé, compatibilisé), le délai entre recueil du don et délivrance de la poche, le volume de transfusion, ainsi que l'identito-vigilance. Le relevé des complications post-transfusionnelles n'a pas été identifié au cours de la réalisation de notre étude.

La validation de l'efficacité de la réalisation d'une transfusion érythrocytaire est complexe et reste difficile à codifier.

## 7. Perspectives : démarche qualité

La qualité de la prise en charge du prématuré est la préoccupation première de tout néonatalogiste. Dans le but d'apprécier et de faire progresser de façon continue les pratiques médicales de notre service, il semble nécessaire de réaliser des mesures correctives concernant les indications transfusionnelles chez le nouveau-né prématuré par le biais d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

L'EPP se traduit par la mise en place :

- d'un protocole de prise en charge, établi à partir des données et recommandations médicales ;
- de mesures pratiques, réalisées à partir du dossier médical ;
- d'analyses des données cliniques et des écarts avec la pratique ;
- de mise en œuvre d'actions d'amélioration.

Au vu des résultats de notre étude, nous comptons nous rapprocher de l'équipe de Santé Publique (Pr Ganry) afin de mettre au point une EPP sur les indications transfusionnelles érythrocytaires du nouveau-né prématuré  $\leq 32$  SA, ainsi que les différents aspects relatifs à la vigilance de la prescription de concentrés érythrocytaires.

### **CONCLUSION**

Les prématurés restent vulnérables du fait de l'immatunité organique expliquant la fragilité aux variations des conditions hémodynamiques, respiratoires, métaboliques et des conditions environnementales. Le but des recommandations concernant la transfusion érythrocytaire est de soutenir cette immaturité organique en limitant les effets indésirables susceptibles d'engendrer une mortalité élevée, voire une morbidité accrue.

L'élaboration d'un protocole basé sur les recommandations HAS 2014 permettra d'uniformiser les pratiques transfusionnelles dans notre unité de néonatalogie. Les résultats de notre étude justifient la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles dans les prochains mois, après introduction des mesures correctives dans notre équipe.

## ANNEXE 1 :

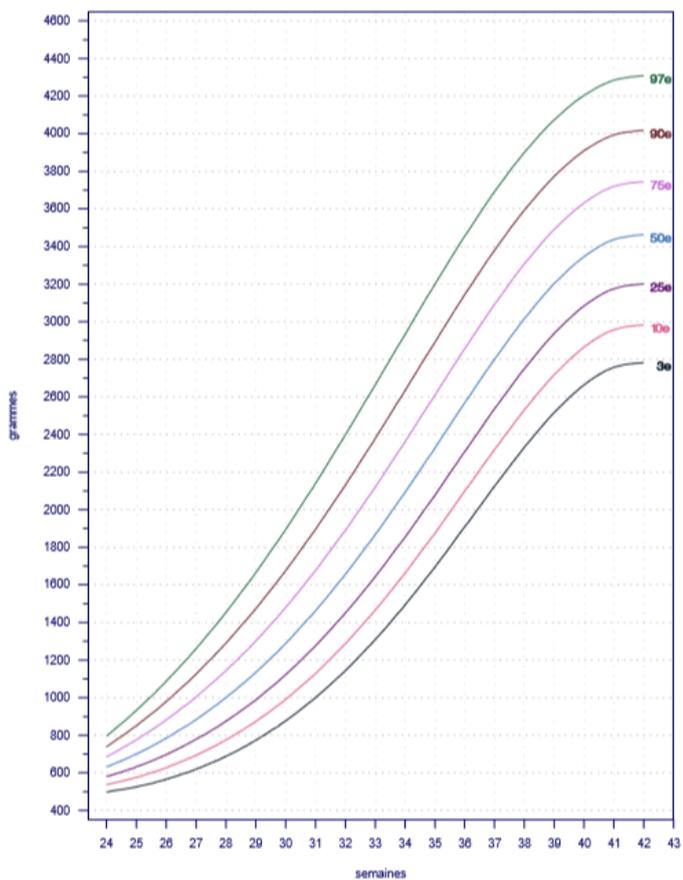
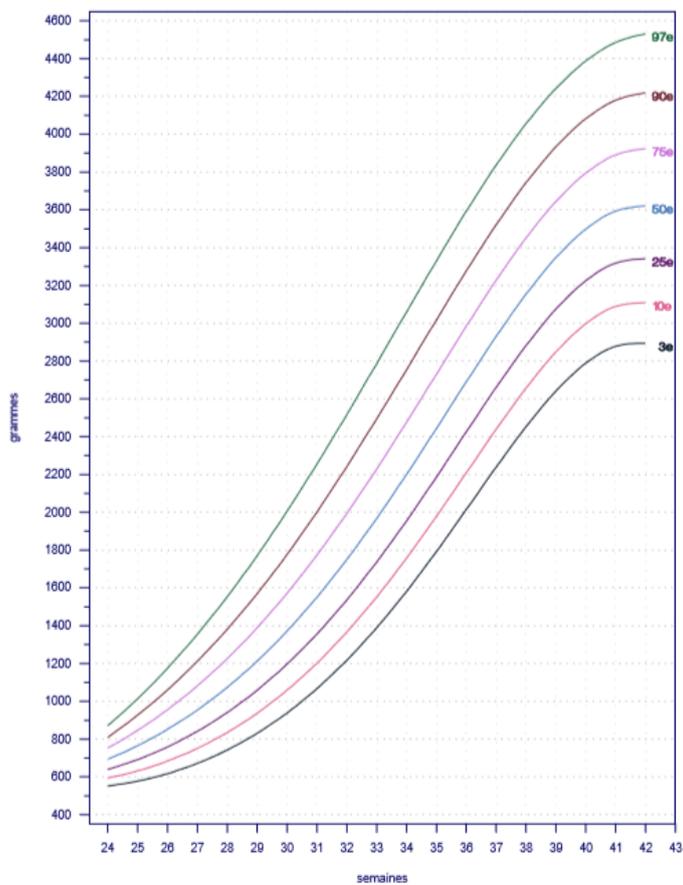
### Transfusions de globules rouges homologues : produits indications, alternatives (HAS, Néonatalogie, Novembre 2014)

#### Particularités du nouveau-né prématuré d'âge gestationnel < 32 SA et pesant < 1 500 g à la naissance

<b>C</b>	La mise en place d'un protocole transfusionnel est recommandée dans les unités prenant en charge des nouveau-nés prématurés.
<b>B</b>	<p>Les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil. Cependant, les seuils transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, sont généralement recommandés chez les nouveau-nés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• avant le 7<sup>e</sup> jour de vie :<ul style="list-style-type: none"><li>○ 11 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une <math>FiO_2 \geq 30\%</math>,</li><li>○ 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée ou nécessite un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une <math>FiO_2 &lt; 30\%</math> ;</li></ul></li><li>• après le 7<sup>e</sup> jour de vie :<ul style="list-style-type: none"><li>○ 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une <math>FiO_2 \geq 30\%</math>,</li><li>○ 8 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée avec oxygénodépendance ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une <math>FiO_2 &lt; 30\%</math>,</li><li>○ 7 g/dl d'hémoglobine avec un taux de réticulocytes &lt; 100 G/l chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée.</li></ul></li></ul>

## ANNEXE 2 : Courbes morphométriques néonatales

Poids des garçons



Poids des filles

### ANNEXE 3 : Définition - Classification

Le score d'apgar est une cotation évaluant l'adaptation à la vie extra-utérine d'un nouveau-né, à partir de la coloration de la peau, la qualité de la respiration, le tonus et la fréquence cardiaque.

Chaque item est noté entre 0 et 2 points, évalué à 1, 5 et 10 minutes de vie.

Le résultat maximal est de 10, attestant d'une adaptation cardio-respiratoire optimale. Un score < 7 est un signe de détresse nécessitant une prise en charge à l'aide de manœuvre de réanimation.

	0	1	2
Coloration	Tronc bleu ou pâle	Tronc rose Extrémités bleues	Tronc et extrémités roses
Respiration*	Aucune	Superficielle	Cri vigoureux
Tonus	Flasque	Moyen	Vigoureux
Réactivité**	Aucune	Faible	Vive
Fréquence cardiaque	0	< 100	> 100

Le canal artériel : est la persistance après la naissance de la connexion vasculaire fœtale reliant l'aorte et l'artère pulmonaire.

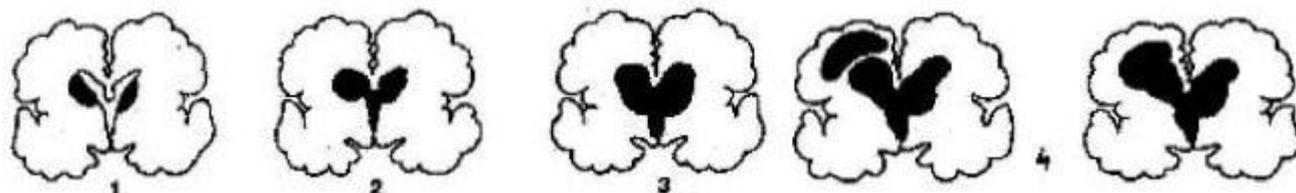
L'hémorragie intra ventriculaire est classifiée selon Papile, selon l'extension de l'hémorragie.

HIV 1 : hémorragie limitée à la zone sous épendymaire

HIV 2 : hémorragie intra-ventriculaire uni ou bilatérale

HIV 3 : hémorragie intra-ventriculaire avec dilatation ventriculaire associée, par défaut de résorption du liquide céphalo-rachidien

HIV 4 : hémorragie intra-ventriculaire avec extension intra-parenchymateuse



Saliba, Elie. « Lésions cérébrales du nouveau-né prématuré ». *Contraste*, n° 41 (14 avril 2015): 85-105.

La bronchodysplasie pulmonaire (BDP) ou oxygéno-dépendance du prématuré est une pathologie pulmonaire chronique caractérisée par une perturbation du développement pulmonaire pendant l'alvéolarisation et la croissance pulmonaire au décours d'une naissance prématurée. Elle se définit par la nécessité d'une oxygénothérapie (> 21 %) pendant minimum 28 jours après la naissance, et la sévérité à 36 SA en fonction du support ventilatoire et des besoins en O<sub>2</sub> encore nécessaires.

**TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA**

Gestational Age	< 32 wk	≥ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ≥ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

*Jobe, Alan H., et Eduardo Bancalari. « Bronchopulmonary Dysplasia ». American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 163, n° 7 (1 juin 2001): 1723-29.*

L'ictère correspond à la coloration jaune de la muqueuse et des téguments secondaire à une hyperbilirubinémie libre, liée à l'immaturation hépatique et un faible taux d'albumine, dont le principal traitement est la photothérapie.

#### Infection materno-fœtale confirmée :

Correspond à la mise en évidence d'un germe chez la mère avant ou au décours de la naissance du prématuré, associé à une élévation de la CRP ainsi que la présence de ce même germe chez l'enfant (dans le sang – une hémoculture - ou la culture du liquide gastrique), en général accompagnée de signes cliniques ≤ 48 premières de vie.

#### Infection néonatale secondaire : *Crivaro et al, BMC Infect Dis 2015*

Toute infection survenant au cours ou à la suite d'une prise en charge d'un nouveau-né qui n'était pas présente ni en cours d'incubation à la naissance.

> acquise après un **délai > 48h** de l'admission dans un **établissement de santé**

## L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) selon classification de Bell

	<b>Stade I Entérocolite suspectée</b>	<b>Stade II Entérocolite confirmée</b>	<b>Stade III Entérocolite sévère</b>
<b>Signes généraux</b>	Instabilité thermique. Apnée. Bradycardie. Cyanose. Léthargie. Instabilité glycémique.	Signes stade I. Déficit perfusionnel. Thrombocytopénie modérée	Signes stade I et II. Etat de choc. Troubles respiratoires. Hypotension. Acidose. Neutropénie.
<b>Signes digestifs</b>	Résidus gastriques. Distension abdominale parfois douloureuse. Vomissements. Ileus.	Signes stade I. Silence digestif. Abdomen douloureux. Possible cellulite abdominale. Possible masse du flanc droit. Rectorragies.	Signes stade I et II. Dilatation et douleurs abdominales importantes. Abdomen péritonéal.
<b>Signes radiologiques</b>	Normal. Possible dilatation des anses digestives.	Dilatation des anses parfois fixée. Pneumatose digestive. Pneumatose portale possible. Ascite.	Péritonite (pneumopéritoine)
<b>Signes échographiques</b>	Dilatation liquidienne ou aérique des anses digestives. Pneumatose portale et digestive possible. Hyperhémie pari et mésentère.	Pneumatose digestive. Pneumatose portale. Possible épaissement des anses. Hyperhémie pariétale.	Anse épaissie ou amincie. Péritonite échogène. Air extradigestif. Absence de perfusion pariétale.

Rétinopathie du prématuré : *Nasrin Najm-Tehrani, MD, MB BCh, MSc, FRCS Ed (Ophthalmology) 10/31/2009*

**Stade 1 de la ROP** : il y a un petit espace entre la région où il y a des vaisseaux sanguins et celle où les vaisseaux sanguins ne sont pas encore formés. À ce stade, il est possible que les vaisseaux se développent d'eux-mêmes, mais on doit surveiller la maladie.

**Stade 2 de la ROP** : l'espace entre les régions où il y a et où il n'y a pas de vaisseaux s'agrandit en une ligne de démarcation. À ce stade, la maladie peut encore disparaître, cependant, elle peut aussi se développer en stade 3.

**Stade 3 de la ROP** : de nouveaux vaisseaux sanguins commencent à se développer le long de la ligne de démarcation et se répandent dans le gel clair qui remplit l'œil, appelé le corps vitré. Ces vaisseaux sanguins peuvent saigner et former des tissus cicatriciels.

**Stade 4A de la ROP** : les vaisseaux sanguins anormaux et les tissus cicatriciels tirent sur la rétine, la détachant partiellement. Au stade 4A, le centre de la vision, appelé fovéa, n'est pas touché.

**Stade 4B de la ROP** : la rétine n'est encore que partiellement détachée, mais la fovéa est touchée, habituellement diminuant à un certain point la vision périphérique et la vision centrale.

**Stade 5 de la ROP** : la rétine est complètement détachée et la vision est gravement touchée.

Score de Clinical Risk Index for Babies (CRIB) II, instrument de mesure international permettant de réajuster (équation de régression) le taux de mortalité prédictif chez les prématurés  $\leq 32$  SA ou  $\leq 1500$  g de poids de naissance.

Ce score inclut différents paramètres tels que le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, la température corporelle à l'admission du prématuré, la valeur de la base excès.

*Parry, Gareth, Janet Tucker, et William Tarnow-Mordi. « CRIB II: An Update of the Clinical Risk Index for Babies Score ». The Lancet 361, n° 9371 (mai 2003): 1789-91.*

## BIBLIOGRAPHIE

1. *Schéma 1 et 2 : Peralman, In Pédiatrie pratique – Néonatalogie. Perelman R. Eléments du sang. Editions Maloine, Paris 1985*
2. Kelly, Anne M., et Lorna M. Williamson. 2013. « Neonatal transfusion ». *Early Human Development, Selected Proceedings of Neonatal Update 2013*, 89 (11) : 855 - 60
3. Ronald G. Strauss, « Anemia of prematurity - pathophysiology and treatment » *Blood Reviews* 24 (2010) 221–225
4. Yaser DIAB. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. « Hematologic and Oncologic problems in the fetus and neonate », 7th ed. Philadelphia, Elsevier Inc, 2002.*
5. Stockman JA, Oski FA. « Red blood cell values in low-birth-weight infants during the first seven weeks of life » *Am J Dis Child* 1980 ; 134: 945-6
6. Aher, Sanjay, Kedar Malwatkar, et Sandeep Kadam. 2008. « Neonatal anemia ». *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Perinatal Haematology*, 13 (4) : 239-47
7. Blanchette VS, Zipursky A. « Neonatology: Physiopathology and management ». *Neonatal hematology*, 3rd ed. Philadelphia, PA : Lippincott, 1987
8. Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, et al. « Assessing the need for transfusion of premature infants and the role of hematocrit », clinical signs, and erythropoietin level. *Pediatrics* 1989; 84: 412-7 22.
9. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, et al. « Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity ». *J Pediatr* 1994 ; 125 (2) : 278-82
10. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, et al. « A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age ». *J Perinatol* 1989; 9: 246-53 24.
11. Bifano EM, Smith F, Borer J. « Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia ». *J Pediatr* 1992; 120: 292-6 25.
12. Izraeli S, Ben-Sira L, Harell D, et al. « Lactac acid as a predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with the anemia of prematurity ». *J Pediatr* 1993 ; 122 : 629-31
13. Singh, Rachana, Paul F. Visintainer, et al. « Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants ». *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 31, n° 3 (mars 2011) : 176-82.
14. Rabe H., Reynolds GJ, Diaz-Rosello JL « Early versus Delayed Umbilical Cord Clamping in Preterm Infants ». *The Cochrane Library*, 18 October 2004
15. Menget, A., C. Mougey, G. Thiriez, et D. Riethmuller. « Advantage of delayed umbilical cord clamping in the newborn infant]. » *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 20, n° 9 (septembre 2013): 1022-27.
16. Ohls, Robin K. « Human Recombinant Erythropoietin in the Prevention and Treatment of Anemia of Prematurity ». *Pediatric Drugs* 4, n° 2 (1 février 2002) : 111-21.

17. Ohls, Robin K., Richard A. Ehrenkranz, et al. « *Effects of Early Erythropoietin Therapy on the Transfusion Requirements of Preterm Infants Below 1250 Grams Birth Weight: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial* ». *Pediatrics* 108, n° 4 (1 octobre 2001) : 934-42.
18. Haute Autorité de Santé. *Transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives en néonatalogie*, HAS novembre 2014
19. Canadian Paediatric Society, « *Red Blood Cell Transfusions in Newborn Infants: Revised Guidelines* ». 2002. *Paediatrics & Child Health* 2002 - 7 (8) : 553-66
20. Polin, Richard A., et Mervin C. Yoder. *Workbook in Practical Neonatology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2014.
21. Venkatesh, Vidheya, Rizwan Khan, Anna Curley, Helen New, et Simon Stanworth. « *How We Decide When a Neonate Needs a Transfusion* ». *British Journal of Haematology* 160, n° 4 (1 février 2013): 421-33
22. Wang, Yu-Cheng, Oi-Wa Chan, Ming-Chou Chiang, Peng-Hong Yang, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, Ren-Huei Fu, et Reyin Lien. « *Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants* ». *Pediatrics & Neonatology* 58, n° 3 (1 juin 2017): 216-22.
23. GED : *Document d'aide à la transfusion janvier 2017*
24. Hosono, Shigeharu, Hideo Mugishima, Masami Shimada, Michiyoshi Minato, Tomo Okada, Shigeru Takahashi, et Kensuke Harada. 2006. « *Prediction of Transfusions in Extremely Low-Birthweight Infants in the Erythropoietin Era* ». *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society* 48 (6): 572-76
25. Bowen, Jennifer R., Jillian A. Patterson, Christine L. Roberts, James P. Isbister, David O. Irving, et Jane B. Ford. « *Red Cell and Platelet Transfusions in Neonates: A Population-Based Study* ». *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 100, n° 5 (1 septembre 2015) : F411-15
26. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A, et al. *A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants*. *Vox Sang.* 2008;95(2):106–11
27. Bishara, Nader, et Robin K. Ohls. « *Current Controversies in the Management of the Anemia of Prematurity* ». *Seminars in Perinatology* 33, n° 1 (1 février 2009): 29-34.
28. *Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage\_3081 1933..1939*
29. Christensen, R. D., Baer, V. L., Del Vecchio, A. & Henry, E. « *Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates : associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis* ». *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **26 Suppl 2**, 60–63 (2013).

30. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis : a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012;129(3):529–40
31. Wan-Huen, P., Bateman, D., Shapiro, D. M. & Parravicini, E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol* **33**, 786–790 (2013).
32. Kirpalani, H. 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.* **149**, 301–307 (2006).

## ABSTRACT

### **RED BLOOD CELL TRANSFUSION ON PRETERM INFANTS < 32 WEEKS IN AMIENS' CHU : evaluation of the compliance with HAS 2014**

**BACKGROUND :** RBC transfusion restores the capacity of blood for the transport of oxygen and carbon dioxide in the body. However, RBC transfusion is associated with adverse effects such as enterocolitis, acute lung injury (ALI). Many researches have been devoted to the optimization of transfusion indications in order to guarantee a benefit-risk ratio in favor of the child. In France, for example, optimal criteria for blood transfusion on premature infants have been published in a HAS report in 2014.

**PURPOSE :** Evaluating compliance with HAS on 2014 regarding erythrocyte transfusion performed in premature infants at Amiens' CHU between 10/2017 and 04/2017

**METHODS :** 57 cases of premature infants < 32 weeks, were analyzed in 2016-2017, during their first month of life. The criteria of HAS (postnatal age, rate of haemoglobin, type of breathing assistance, oxygen needing, medullary regeneration) was applied every time Hb was measured and decision of the clinician to transfuse or not. The integration of these data for every event and for every patient allowed to calculate the approval of our practices in the HAS 2014 recommendations.

**RESULTS :** A total of 921 events were analyzed, 304 events corresponded to the transfusional indications according to HAS on 2014. One hundred and twenty four, in practice, led to a transfusion. On 617, not justifying transfusion according to HAS 2014, 40 led, in practice, to a surplus transfusion. In total, the coefficient of kappa concordance was low (0,39).

**CONCLUSION :** Due to the low compliance with the HAS 2014 recommendations, it seems necessary to envisage corrective actions. An evaluation of the practices professionals will complete this study in the future.

Keywords : preterm infant, anemia, red blood cell transfusion, HAS transfusion guidelines

## RESUME

**TRANSFUSIONS ERYTHROCYTAIRES CHEZ LES PREMATURES  $\leq$  32 SEMAINES AU CHU AMIENS-PICARDIE, période 2016-2017 : Agrément entre les pratiques et les recommandations HAS 2014**

**INTRODUCTION :** La transfusion de concentrés érythrocytaires est de pratique courante dans le traitement de l'anémie du prématuré en situation critique. Elle permet de restaurer les capacités du sang pour le transport de l'oxygène. Certains auteurs considèrent que la baisse de l'apport de l'oxygène dans le cadre de l'anémie constitue un mécanisme d'agression tissulaire contribuant à la survenue de complications telles que la stagnation pondérale, l'entérocolite, et les hépatopathies hypoxiques. D'autres auteurs imputent à la transfusion érythrocytaire, les complications comme la surcharge martiale, l'atteinte pulmonaire aiguë post-transfusionnelle, l'entérocolite et l'hémorragie intraventriculaire. Pour assurer un rapport bénéfice/risque favorable au prématuré  $\leq$  32 semaines d'aménorrhées (SA), des recommandations HAS (2014) ont été établies.

**OBJECTIF :** Evaluer quantitativement la conformité des indications de transfusions érythrocytaires aux prématurés  $\leq$  32 SA au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Amiens-Picardie par rapport aux recommandations HAS 2014.

**MATERIEL/METHODE :** Analyse de 57 dossiers de prématurés  $<$  32 SA, dans la période 2016-2017, durant leur 1<sup>er</sup> mois de vie. La grille des critères HAS 2014 (âge postnatal, taux d'hémoglobine, type d'assistance respiratoire,  $FiO_2$ , réticulocytes  $>10^4/mm^3$ ) a été appliquée à chaque fois qu'était dosée l'Hb et la décision du praticien de transfuser ou non. L'intégration de ces données pour chaque évènement et pour chaque patient a permis de calculer l'agrément de nos pratiques aux recommandations HAS 2014.

**RESULTATS :** Au total 921 évènements ont été analysés, 304 évènements correspondaient aux indications transfusionnelles selon HAS 2014. Cent vingt-quatre, en pratique, ont donné lieu à une transfusion. Sur 617, ne justifiant pas de transfusion selon HAS 2014, 40 ont donné lieu, en pratique, à une transfusion excédentaire. Au total, le coefficient de concordance kappa était faible de 0,39.

**CONCLUSION :** Du fait de notre mauvaise compliance aux recommandations HAS 2014, il semble nécessaire d'uniformiser les pratiques transfusionnelles en CGR de notre service. Les mesures correctives envisagées seront appliquées dans notre service. La réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles complètera cette étude dans le futur.

*Mots clés : Prématurés, Transfusion en concentré globulaire rouge (CGR), Recommandations HAS des indications transfusionnelles en CGR*