



**HAL**  
open science

# Impact du taux d'hémoglobine à la naissance sur le neuro-développement et le devenir à 2 ans chez l'enfant né prématuré de moins de 32 SA

Ninon Fournier

► **To cite this version:**

Ninon Fournier. Impact du taux d'hémoglobine à la naissance sur le neuro-développement et le devenir à 2 ans chez l'enfant né prématuré de moins de 32 SA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03195824

**HAL Id: dumas-03195824**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03195824>**

Submitted on 12 Apr 2021

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Impact du taux d'hémoglobine à la naissance sur le neuro-développement et le devenir à 2 ans chez l'enfant né prématuré de moins de 32 SA**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 9 Avril 2021**

**Par Madame Ninon FOURNIER**

**Née le 14 avril 1993 à Dijon (21)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PÉDIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé**

**Président**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy**

**Directeur**

**Madame le Professeur BERBIS Julie**

**Assesseur**

**Madame le Docteur GIRE Catherine**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Impact du taux d'hémoglobine à la naissance sur le neuro-développement et  
le devenir à 2 ans chez l'enfant né prématuré de moins de 32 SA**

## **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 9 Avril 2021**

**Par Madame Ninon FOURNIER**

**Née le 14 avril 1993 à Dijon (21)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PÉDIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé**

**Président**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy**

**Directeur**

**Madame le Professeur BERBIS Julie**

**Assesseur**

**Madame le Docteur GIRE Catherine**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BERBIS Julie (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703****MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
MILLION Matthieu (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
EBBO Mikael (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)



## REMERCIEMENTS

*Au jury*

***Au Président, Monsieur le Professeur Hervé CHAMBOST,***

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement et de votre disponibilité tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

***A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Barthélemy TOSELLO,***

Tu me fais l'honneur de diriger mon travail de thèse et je t'en remercie profondément. Merci pour tes précieux conseils, ton accompagnement et aussi ton exigence pour ce travail mais également tout au long de l'internat.

Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

***A Madame le Professeur Julie BERBIS,***

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir accompagnée dans ce travail et de m'avoir accordée ton temps. Tu me fais l'honneur de juger ce travail, reçois ici l'expression de mon plus profond respect.

***A Madame le Docteur Catherine GIRE,***

Merci pour ce sujet, pour ta disponibilité et ta précieuse aide technique sans laquelle je n'aurais probablement pas réussi à finaliser cette étude. Avec mon plus grand respect, merci de m'avoir guidée et de m'avoir fait partager tes connaissances.

**A tous les services dans lesquels j'ai pu évoluer,**

*A tout le personnel médical et paramédical que j'ai eu la chance de rencontrer  
au cours de mes stages, pour leur enseignement et leur bienveillance,  
sans oublier toutes les assistantes qui m'ont beaucoup apportée.*

*A tous les enfants et parents, qui m'ont touchée par leur humanité.*

*A ma future équipe de Saint-Joseph, pour les prochaines aventures.*

*A ma famille,*

**A mes parents,**

Merci Maman, merci Papa pour votre amour, votre optimisme et votre soutien indéfectible, même les jours de tempête ! De la première année dijonnaise aux petits soins, de mes temps de pauses ensoleillées à Toulouse, aux virées marseillaises : ce parcours je vous le dois.

Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir transmis ces belles valeurs qui m'ont permis de devenir la personne d'aujourd'hui. Merci d'être ces parents merveilleux.

Mamounette, le plus beau rayon de soleil de toutes les mamans, toujours le mot qu'il faut et le câlin de douceur. En fait, tu es ma goutte d'huile essentielle tout simplement.

Papou, cette grande tendresse et ta réassurance toujours au bon moment.

C'est avec une grande émotion que j'écris ces mots, je vous aime !

**A ma sœur Claire,**

Que j'admire au plus haut point, ton parcours et ta ténacité à toute épreuve. Merci de m'avoir supportée toutes ces années ! Merci de toutes ces petites attentions, ces week-ends de répits parisiens. Merci de m'apporter du rire et de la joie, d'avoir fait les conneries avant moi et de m'avoir ouvert la voie, merci de cette branche féministe que tu nourris en moi. On ne le dit pas assez souvent mais je t'aime. Vivement qu'on habite dans la même ville !

**Romain** aka Roro, merci pour ces petits mix dominicaux et de supporter la famille Fournier en squat, je suis très heureuse de te compter parmi nous ce soir.

**A mes grands-parents,**

pour leur bienveillance et leur amour sans faille. J'aurai aimé vous avoir à côté de moi ce soir.

Je sais que nous ferons sauter le champagne ensemble.

**A toute la famille Vincent**

qui ne cesse de s'agrandir, c'est toujours aussi bon de vous retrouver.

**A Bruno,**

le grand frère. Merci de nous avoir fait voyager dans toutes tes contrées. Désolée si la pédiatrie n'était pas la spécialité que tu aurais rêvée pour que je te soigne mais finalement ça tombe plutôt bien maintenant. Aux prochaines retrouvailles dans la forêt !

*A mes racines dijonnaises,*

Mon **Celou**, il y aurait tellement de choses à dire... Du collège à aujourd'hui, la première coloc' dijonnaise avec les soirées tarot et le squat des copains. Rue Marceau s'en souvient, nous aussi. Merci de répondre toujours présente, merci d'être toi, tête en l'air mais toujours le cœur bien rempli. De La Rochelle à Lyon, on se rapproche et j'espère encore plus prêt pour les prochaines années qui nous attendent ! Ton Fifou

**Melou**, ça a commencé par une après-midi piscine à 10 ans chapotées par nos sœurs, et on y est encore, d'ailleurs il va falloir que je vienne goûter à la piscine du Carroussel. Impossible de résumer toutes ces années ensemble, merci d'avoir ce grain de folie, cette douceur de vivre et de rire, d'être toujours partante. Je t'attends pour le bain froid en mer à toutes les saisons !

**Marie-Sophie**, mon Zof, merci d'avoir été nos excuses au lycée, d'avoir toujours le mot réconfortant et le même qui fait rire, merci de nous nourrir avec tes petits plats de mama. J'admire cette personne si forte que tu es. A tous ces moments des Philippines à Fixin, hâte des prochains épisodes ensemble.

#### **Au reste du crew dijonnais,**

On se suit depuis le collège, le lycée pour certains, et la fac ne nous aura pas séparés. A toutes ces vacances, aux péripéties dijonnaises, et à toutes les prochaines évasions rosé-piscine comme on sait si bien le faire. **Camille**, mon Millou, merci d'être toujours si attentionnée, et puis surtout merci d'avoir lancé cette collection de maillot de bain dans le Verdon !

**Alexandra**, mon Beubeu, merci à l'Européenne anglais de t'avoir mis sur mon chemin, je vois ton petit clin d'œil et j'entends ton rire, merci d'être là. **Loulou**, merci d'avoir cette écoute attentive et de m'emporter dans ta folie sportive mais aussi pour les bons verres de vin partagés, aux prochains chemins en Grèce ! **Chawa, Nallou, Justine**, vivement l'été pour les prochaines aventures rosées !

Sans vous ces dix années d'étude n'auraient jamais été pareil ! Merci d'avoir toujours été cette soupape d'amour et de folie.

**Mathilde**, ma Roffi, un début dijonnais mais maintenant c'est comme deux marseillaises que nous nous retrouvons, pour mon plus grand plaisir ! J'ai hâte de travailler avec un toi un jour.

**Thibaut**, toujours présent pour les bons plans !

**Théo et Babou**, de l'APPN à la prochaine escapade corse, quand vous voulez !

Et à tout le reste de la bande dijonnaise avec qui j'aurai adoré partager ce moment...

**Au banc de la fac dijonnaise,**

*Au début,*

A mes mousquetaires, **Mel** et **Alex**, cette première année à manger des amandes dans l'amphi, à rire et à survivre ensemble, j'en serais presque nostalgique !

A **Lolo** et **Dydy**, comment ne pas oublier ce trajet quotidien à 7h du matin, dans une ambiance de fumée et de son à la Daddy Yankee ...! Merci d'être ces belles personnes toujours aux petits soins, je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

*A l'externat,*

A ce quatuor, si différentes et finalement si complémentaires, je suis fière du chemin qu'on a parcouru ensemble.

**Claire**, mon Grims, une première rencontre la bière à la main, qui nous définira finalement si bien. Une évidence sans besoin d'explication. Et puis surtout merci de m'avoir supportée en D4 (et de toujours me supporter !)

**Garance**, mon Gag, cette force en toi, la Queen. Si heureuse d'avoir atterri à Marseille avec toi. A nos prochains voyages et surtout au sac à dos que je porterai pour toi ;)

**Mathou**, cette douceur et ce grand cœur, toujours la bonne humeur et le petit mot doux. Merci de répondre toujours présente.

**Alex**, au terrain de hand et surtout aux 3<sup>ème</sup> mi-temps, aux retrouvailles aux fêtes de Dax, à La Réunion et ailleurs.

**Mélanie**, à nos soirées colombiennes, toujours un rythme latino dans le coin de ma tête.

**Hélène, Tiphaine, Manon**, cette folie en vous qui fait tout oublier.

Merci pour ces années d'externat qui auront été bien remplies grâce à vous.

**A la famille marseillaise,**

*A la coloc' du 36, les Chartreux RPZ,*

Je nous revois signer dans la cuisine sur la table en verre. Sacré Brigitte. On aura bien investi les lieux, on aura bien marqué les voisins du trampo, on aura bien mangé, on aura bien dansé et chanté. Je n'aurai pas pu imaginer meilleure coloc, merci pour tout !

**Mon Jojo,**

aucun mot ne saurait décrire cette amitié, c'était évident qu'on se compléterait. A notre retour dans les gymnases de hand et maintenant à nos courbatures de cuisses dans ton salon. A cette 2<sup>ème</sup> coloc imposée, bravo pour avoir dû m'écouter parler anglais ! Merci de m'avoir soutenue, supportée et coachée pour cette fin d'internat, et ce n'était pas chose facile... Certo que si que tu vas me manquer. Et certo que si que mes petits plats vont te manquer ;)

**Lisa,**

Lisou, mon Lili, vivement les retrouvailles, les apéros et les baignades. La bonne humeur incarnée, toujours d'attaque et toujours présente pour les rdv au comptoir. Merci de ton énergie et de ton soutien sans faille. Je suis bien heureuse qu'on se soit trouvées, et que tu sois la seule à comprendre mes blagues ! Toujours le mot pour rire, et pour longtemps encore j'espère. Sacré Hubert.

**Elsa,**

Elson, el Zonzon, merci d'être à 40% et d'avoir toujours une histoire à rallonge à raconter. Merci de choisir les films devant lesquels je m'endors (mais jamais devant maison France 5). Merci de me soutenir dans mon travail d'écriture à 4h du matin comme tu sais si bien faire, la seule que je connais qui a besoin de 2h30 de sommeil. Merci pour tous ces vinyles qui auront rythmé la coloc'. Je te dédicace ma plus belle moue.

**Marion,** la lilloise en immersion pendant 6 mois qui s'est vite fait à l'ambiance de la maison.

Un chaton qu'on a hâte de retrouver !

**A Sophia,**

mon Soso, à toutes ces escapades marocaines, aux sessions surf les pieds gelés, à nos randos et à ces discussions existentielles parties de nulle part. A nos pas de break dance à travailler.

Merci pour ton optimisme. Merci de toujours répondre présente et d'apporter cette folie insouciant et ces voyages inattendus. J'ai hâte des prochains !

*Aux cancrés,*

Cet internat c'est aussi grâce à vous, merci pour votre soutien et pour tous ces fous rires, vivement la prochaine session Van Girls. Je suis tellement fière des pédiatres que vous êtes devenues.

**Camille**, notre Rara internationale, coloc' d'un jour, ça serait impossible de te remplacer avec ton innocence si facile.

**Marion**, Nimoul, l'image même de la bonne humeur. A ton sourire communicatif. Hâte de te voir en tenue de SAMU, lunettes de soleil et bracelet de cheville.

**Élise**, une grande carapace pour un cœur tout doux. A nos cafés (et mes faux plans) mais toujours là pour tes jours de gastro !

Et puis sans oublier **Aliénor**, qui a dû nous supporter toutes ces soirées, hâte d'être ta future voisine !

**Julia**, co-interne de choc puis assistante, je suis bien heureuse de te compter parmi mes amis. A Vincent et Mila aussi, ces petites têtes bien heureuses.

**Candice**, ma Candy, cette force de caractère, cette force dans la vie. Merci de m'entraîner dans tes folles soirées. A Lyon ou à Marseille, ça sera toujours pareil !

**Marion**, mon Gosti, à nos checks improvisés en réa et à nos fous rires.

A ce stage qui nous aura marqué et rapproché toutes les 3.

**Karine**, KK, une rencontre inattendue et une petite pépite qui se cache bien. On se serait bien marrées en assistant ensemble ! Je t'entends déjà dire que ce n'est pas encore trop tard pour changer.. !

**Olympe**, connue avant même de se rencontrer, ta douceur de vivre est toujours un plaisir.

**Audrey**, à ce premier semestre qui restera gravé, à ta gentillesse sans faille.

*A tous mes co-internes sans qui les stages n'auraient pu être aussi inoubliables.*





**Impact du taux d'hémoglobine à la naissance sur le neuro-développement  
et le devenir à 2 ans chez l'enfant né prématuré de moins de 32 SA**

**TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIELS ET METHODE.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>16</b>
<b>FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES .....</b>	<b>17</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>25</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AG :	âge gestationnel
ASQ :	ages and stages questionnaires
DBP :	dysplasie broncho-pulmonaire
DS :	déviatiion standard
ECUN :	entérocolite ulcéro-nécrosante
EPIPAGE-2 :	étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels-2
ET :	écart-type
GR :	globules rouges
Hb :	hémoglobine
HIV :	hémorragie intra-ventriculaire
Ht :	hématocrite
PN :	poids de naissance
RCIU :	retard de croissance intra-utérin
RPM :	rupture prématurée des membranes
ROP :	rétinopathie du prématuré
SA :	semaines d'aménorrhée
OR :	odds ratio

## INTRODUCTION

L'anémie est une situation fréquemment rencontrée chez les enfants grands prématurés, qui ainsi constitue un groupe à risque de transfusions de produits sanguins labiles. L'incidence majorée de l'anémie est en partie liée à un défaut de synthèse rénale post natale d'érythropoïétine ainsi qu'aux prélèvements sanguins réalisés pendant l'hospitalisation initiale (1).

Il est difficile de déterminer la concentration d'hémoglobine minimale en dessous de laquelle la délivrance d'oxygène tissulaire devient inadéquate. Des symptômes d'anoxie tissulaire secondaire à une anémie chronique chez les enfants prématurés comme la tachycardie, l'absence de prise de poids, les apnées et l'acidose lactique permettent d'apprécier le retentissement de l'anémie chez ces patients (2). Il a également été suggéré qu'une anémie anténatale pourrait avoir un impact sur la croissance de l'enfant ainsi que sur son développement (3).

Pour lutter contre l'anémie et ces conséquences, la transfusion sanguine reste la thérapeutique la plus répandue : ainsi environ 50% des enfants nés à moins de 32 SA et plus de 85% des enfants de moins de 1000g bénéficient d'une transfusion au cours de leur prise en charge néonatale (3).

La mise en évidence de risques transfusionnels comme la transmission d'agents infectieux non conventionnels, la raréfaction des dons de sang, et l'augmentation des coûts d'exploitation des produits sanguins sont des éléments qui obligent à essayer de réduire le nombre de transfusions. Cette réduction passe tout d'abord par la mise en place d'indications transfusionnelles basées sur des recommandations françaises et internationales. Des études récentes montrent qu'une politique restrictive transfusionnelle réduit le cout de la transfusion sans augmenter les effets indésirables à court terme (4). Mais il existe peu d'études sur les conséquences neurologiques à long terme de cette politique de restriction (5).

Si les conséquences des transfusions de culots sanguins consécutives à cette anémie sur l'état de santé sont à ce jour en partie documentées chez l'adulte, chez le nouveau-né prématuré la transfusion pourrait être associée à une morbidité précoce importante, notamment la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sévère, l'entérite ulcéro-nécrosante (ECUN), l'hémorragie intraventriculaire (HIV) de haut grade ou la rétinopathie du prématuré (ROP) (6).

Des recommandations de prévention primaire comme le clampage retardé et/ou la traite (« milking ») du cordon ombilical, l'utilisation d'érythropoïétine, ou encore la restriction du nombre de prélèvements sanguins existent. Mais ces mesures restent mal appliquées bien

qu'elles reposent le plus souvent sur des études de niveaux de preuves scientifiques élevées (1A, 1B, 1A respectivement) (7) ce qui entraîne des différences de pratiques (8) (9).

Le niveau d'hématocrite (Ht) ou d'hémoglobine (Hb) peut être amélioré par le clampage retardé du cordon ou la traite du cordon chez l'enfant prématuré. Bien que l'augmentation du volume sanguin soit notée peu de temps après l'accouchement, l'augmentation du taux d'Hb et d'Ht devient apparente plusieurs minutes voire heures après la naissance. Fournir un afflux de sang placentaire supplémentaire au nourrisson prématuré en retardant le clampage du cordon pendant 30 à 120 secondes semble être associé à une meilleure stabilité circulatoire, moins de syndrome de détresse respiratoire, moins de transfusion sanguine et un risque plus faible d'HIV et d'ECUN (10). Peu de données existent concernant le taux d'Hb « optimal » à la naissance pour diminuer la morbi-mortalité à court terme et surtout à long terme avec ou sans technique de clampage. Une seule étude observationnelle multicentrique montre qu'un faible taux d'Hb à la naissance est un facteur de risque indépendant de mortalité et augmente la probabilité de recevoir une transfusion sanguine chez des prématurés nés à  $\leq 32$  semaines de gestation, indépendamment du mode d'accouchement et du moment du clampage du cordon ombilical (11). D'autres études sont nécessaires pour corréler le taux d'Hb à la naissance sur les résultats neuro-développementaux à long terme.

Notre objectif était de corréler le taux d'hémoglobine dans une population née de nouveau-nés singletons prématurés  $\leq 32$  semaines d'aménorrhée (SA) en utilisant les données de la cohorte EPIPAGE-2 (Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels-2) (12). Nous avons émis l'hypothèse qu'un seuil d'hémoglobine plus élevé dans les 24 premières heures de vie améliore le pronostic à 24 mois.

## **MATERIELS ET METHODE**

### **Participants**

Les critères d'inclusion de notre étude étaient : être inclus dans la cohorte EPIPAGE-2, issu d'une grossesse singleton, né vivant, strictement avant 32 SA et ayant eu un taux d'hémoglobine prélevé dans les 24 premières heures suivant la naissance. Les critères d'exclusion étaient : le fait d'être porteur de malformations ou d'anomalies chromosomiques, né à partir de 32 SA ainsi que les grossesses gémellaires.

Le flow chart est disponible sur la Figure 1.

### **Design de l'étude et cohorte EPIPAGE 2**

Notre étude est une analyse secondaire d'EPIPAGE-2, étude de cohorte nationale prospective, conduite entre Mars et Décembre 2011 (12). Toutes les naissances vivantes et mort-nées ainsi que les interruptions de grossesse de 22<sup>0/7</sup> à 34<sup>0/7</sup> SA, dont les parents n'ont pas refusé de participer, ont été incluses depuis 546 maternités de 25 régions administratives françaises (soit toutes sauf une). La période de recrutement différait selon l'âge gestationnel à la naissance : de 22 à 26 SA (8 mois), de 27 à 31 SA (6 mois) et de 32 à 34 SA (5 semaines). Les données maternelles, obstétricales et néonatales ont été extraites des dossiers médicaux selon un protocole standardisé. Tous les détails de la cohorte de recrutement et des données collectées ont déjà été rapportés dans d'autres études (12). L'étude de cohorte EPIPAGE-2 a été construite pour décrire le devenir à court mais également long terme dans cette population de prématurés. Dans ce but, et pour les enfants inclus dans le suivi, un examen détaillé neurologique et sensoriel était pratiqué par un médecin référent à 2 ans d'âge corrigé (13).

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°911009), par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (Référence n°10,626), et par le Comité de Protection des Personnes participant à la recherche biomédicale (Référence CPP SC-2873).

### **Données périnatales**

- Caractéristiques de la mère : âge, parité, tabac pendant la grossesse, traitement antidiabétique pendant la grossesse, conditions socio-économiques.
- L'âge gestationnel était la meilleure estimation basée sur la date de la dernière période menstruelle et sur une échographie prénatale précoce.

- Les données anténatales et obstétricales ont été collectées à la naissance. Nous avons utilisé les données suivantes :

- Cure de corticothérapie anténatale complète (deux injections de corticostéroïdes à 24h d'intervalle) ;
- Utilisation de sulfate de magnésium ;
- Classification de la prématurité selon cinq causes majeures : mise en travail prématuré idiopathique, rupture prématurée des membranes (RPM), pathologies vasculaires avec ou sans retard de croissance intra-utérin (RCIU) suspecté, pathologie placentaire isolée (hématome rétro-placentaire) au cours d'une grossesse non compliquée, RCIU isolé sans pathologie vasculaire ;
- Prématurité spontanée : définie si le travail n'était pas provoqué ou si une césarienne était pratiquée pour cause de RCIU, de troubles hypertensifs ou les deux, associés à un travail prématuré ou une rupture prématurée des membranes. Le travail prématuré ou la rupture prématurée des membranes est un travail commençant spontanément ou une césarienne pratiquée pour une infection materno-fœtale ou des troubles hypertensifs ou pour un RCIU sans trouble hypertensif ;
- Accouchement par voie basse ou par césarienne ;
- Caractéristiques de l'enfant et soins immédiats à la naissance : poids, sexe, score d'Apgar, intubation trachéale, oxygénothérapie, compressions thoraciques. Le poids et le Z-score du poids à la naissance étaient calculés à partir des courbes de croissance intra-utérine EPOPé corrigées pour le sexe et l'âge gestationnel ;
- Hémoglobine : taux à la naissance (< 24h), taux le plus bas durant l'hospitalisation et taux à la sortie (en g/dL) ;
- Les moyens d'épargne transfusionnelle : clampage retardé du cordon, traitement par érythropoïétine ;
- Transfusion et nombre de transfusions réalisées;

### **Devenir périnatal et devenir à 2 ans**

Le devenir périnatal comprend : 1) Le décès en unité de réanimation néonatale

2) La survie à la sortie

3) La survie à la sortie sans morbidité sévère

A moyen terme nous avons évalué la survie à 2 ans sans déficience neurosensorielle c'est-à-dire sans paralysie cérébrale et sans développement psychomoteur pathologique.

La paralysie cérébrale était définie selon les critères diagnostiques du réseau de SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) (14).

Le développement psychomoteur était évalué en utilisant l'Agès and Stages Questionnaire (ASQ) à 24 mois. Le score d'ASQ était validé en France et complété par les parents entre 22 et 26 mois d'âge corrigé. Un score d'ASQ pathologique était défini par un score inférieur à moins deux écarts types (-2DS) dans l'un des cinq domaines évalués (13).

## **Objectifs**

### *Objectif principal*

Évaluer en période néonatale la valeur du taux d'hémoglobine dans les 24 premières heures de vie comme critère pronostic indépendant du devenir à 2 ans d'âge corrigé :

- survenue d'une survie sans séquelles à 2 ans
- survenue d'un trouble sensori-moteur sévère et/ou décès à 2 ans

### *Objectifs secondaires*

Évaluer en période néonatale si le taux d'hémoglobine dans les 24 premières heures de vie est corrélé à la survenue d'une morbidité néonatale sévère et/ou d'un décès pendant l'hospitalisation.

## **Variables d'intérêt**

Les variables d'intérêt utilisées dans cette étude, notamment le taux d'hémoglobine à la naissance (< 24h), la notion de transfusion et la morbidité sévère à court et à long terme, ont été définies comme suit :

- 1) Taux d'hémoglobine à la naissance : taux moyen d'hémoglobine en gramme par décilitre (g/dL) dans les 24 premières heures après la naissance.
- 2) Transfusion : un nouveau-né était considéré comme ayant reçu une transfusion lors de son premier séjour à l'hôpital s'il avait reçu une ou plusieurs transfusions de globules rouges. Les autres cas ont été classés comme non transfusés. L'hospitalisation initiale était la durée entre le jour de la naissance et la sortie de réanimation néonatale, des unités de soins intensifs ou de maternité.
- 3) Morbidité néonatale sévère (15) : définie par la présence d'une de ces 4 morbidités suivantes : lésions cérébrales sévères (hémorragie intra-ventriculaire grade III-IV, leucomalacie kystique périventriculaire), entérocolite ulcéro-nécrosante grade 2-3, rétinopathie du prématuré  $\geq$  stade 3 et/ou traitement par laser, dysplasie broncho-pulmonaire sévère (définie par la

nécessité d'une oxygénothérapie pendant au minimum 28 jours après la naissance en addition de la nécessité d'avoir 30% ou plus d'oxygène et/ou une ventilation mécanique ou une pression positive continue des voies aériennes à 36 SA d'âge corrigé).

4) Survie à deux ans avec déficience neurosensorielle : score ASQ pathologique et/ou paralysie cérébrale

### **Analyses statistiques**

La description des données des variables catégorielles se faisait sous forme de nombre et de pourcentage, et celle des données quantitatives sous forme de moyenne et d'écart-type (ET) ou de médiane et d'intervalle interquartile en fonction de la distribution. Les résultats étaient exprimés sous forme de rapport de cotes (Odds Ratio, OR) ou d'OR ajustés (ORa) avec un intervalle de confiance de 95% (IC95%). Une p-value < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Afin de prendre en compte la stratégie d'échantillonnage, les observations ont été pondérées avec des poids inversement proportionnels à la durée de la période d'inclusion de la classe d'âge gestationnel considérée. Les pondérations étaient de 1,0 (35/35) pour les naissances entre 24 et 26 SA et de 1,34 (35/26) entre 27 et 31 SA. La pondération nous a permis de tenir compte du plan d'échantillonnage de la cohorte et d'assurer la représentativité.

Une analyse comparative a ensuite été effectuée entre les données périnatales des enfants suivis et non suivis à deux ans.

En prenant la morbidité sévère à court terme, il sera possible d'étudier l'influence des variables explicatives comme l'AG, le poids de naissance, la transfusion, le sexe.

L'association, entre le taux d'hémoglobine et les critères composites à deux ans et en période néonatale, est réalisée dans une analyse non ajustée. Une analyse multivariée à 2 ans est réalisée avec ajustement pour la corticothérapie anténatale, l'âge gestationnel, le poids à la naissance, le sexe, le score d'Apgar, la transfusion, la morbidité sévère néonatale et la variable conditions socio-économiques.

La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive et négative du taux d'hémoglobine pour une déficience neurosensorielle à deux ans seront déterminées par une courbe ROC.

Les analyses statistiques de corrélation ont également été conduites avec des méthodes qui ont permis l'imputation de données pour prendre en compte les données manquantes.

En prenant le devenir péjoratif à 2 ans, il sera possible d'étudier l'influence des variables explicatives comme le l'AG, le sexe, le poids de naissance, la morbidité néonatale,



l'hémoglobine et la transfusion. En utilisant une méthode de recursive partitioning analysis, on construira un arbre de classification en coupant la population en deux à 2 ans (normal et anormal). Cet algorithme pourra permettre de construire un arbre de stratification des risques pour un développement non optimal.

## **RESULTATS**

### **Population**

2158 patients ont été inclus dans notre étude avec un âge gestationnel (AG) moyen (ET) de 28,7 ( $\pm$  1,997) SA et un poids de naissance moyen (ET) de 1201 ( $\pm$  361) grammes. Le taux d'hémoglobine moyen (ET) dans les 24 premières heures de vie était de 15,4 ( $\pm$  2,4) g/dL. Le taux de transfusion était de 42% (n=956), chaque enfant recevait en moyenne 2,1 ( $\pm$  1,65) transfusions. La morbidité néonatale sévère concernait 17,2% de la population étudiée. Les caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales de la population étudiée sont détaillées dans le Tableau 1.

### **Comparaison des données périnatales des enfants suivis et non suivis à deux ans**

L'âge de la mère, la parité et les conditions socio-économiques étaient significativement différentes entre les deux groupes.

Le reste des analyses, et notamment le taux d'hémoglobine à la naissance et la néo morbidité, n'était pas significativement différent (Tableau 2).

### **Valeur prédictive positive et négative du seuil d'hémoglobine et courbe ROC**

Le taux d'hémoglobine à 15,2 g/dL est apparu comme étant le plus discriminant pour un devenir sans séquelle à deux ans car significativement différent sur l'analyse des courbes ROC. L'AUC (aire sous la courbe) étant supérieur à 0,5 (AUC : OR 0,540 ; IC à 95 % [0,513-0,568] ;  $p = 0,005$ ) (Figure 2 et Tableau annexe 1). Mais la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) restent très modeste respectivement 65,1% et 40,7%.

### **Comparaison des caractéristiques de la population selon un seuil d'hémoglobine à 15 g/dL**

977 patients, soit 45% des enfants, avaient un taux d'hémoglobine  $< 15$  g/dL à 24 heures de vie (Tableau 3). Les deux populations sont significativement différentes selon l'AG, le poids de naissance, la morbidité, la mortalité néonatale, la transfusion et le devenir à deux ans sur la paralysie cérébrale.

## **Devenir neuro-développemental à 2 ans d'âge corrigé**

Nous avons 1725/2158 prématurés suivis à deux ans d'âge corrigé dont 38,1% (n=642) étaient vivant sans séquelles.

Il n'existe pas d'association indépendante significative entre le taux d'hémoglobine à la naissance inférieure à un seuil de 15,2 g/dL et le devenir à 2 ans d'âge corrigé (aOR 0,966 ; IC à 95 % [0,775-1,204] ; p = 0,758) (Tableau 4). Dans les analyses de sensibilité tenant compte des données manquantes (imputation), les résultats n'ont pas été modifiés de manière significative.

## **Critères secondaires : Morbidité sévère et décès**

Le seuil d'hémoglobine <15,2 g/dL était corrélé au critère composite de néomorbidity sévère en analyse multivariée (aOR 1,322 ; IC à 95 % [1,003-1,743] ; p = 0,048) mais pas au décès durant l'hospitalisation (aOR 1,009 ; IC à 95 % [0,703-1,448] ; p = 0,962) (Tableau 5).

## **Arbre de stratification des risques**

Nous avons construit un arbre de classification pour prédire les résultats neuro-développementaux non optimaux dans le groupe de validation (Figure 3). Le groupe 4 défini par : un AG > 26 + 3 SA, le sexe féminin et un taux d'Hb à la naissance > 15,5 g/dL, est identifié comme groupe de référence, c'est-à-dire celui ayant le moins de risque d'avoir un devenir défavorable (à savoir décès ou séquelles). Il est constitué de 316 patients (18,3%). Nous avons pu déterminer le niveau de risque de devenir défavorable des autres groupes par rapport à celui-là, significativement péjoratif sur l'AG < 26 + 3 SA (Groupe 1 : OR = 3,5 [2,6 ; 4,7] ; p < 0,001), le sexe masculin (Groupe 2 : OR = 1,9 [1,5 ; 2,4] ; p < 0,01), et le taux l'Hb < 15,5 g/dL (Groupe 3 : OR = 1,3 [1,0 ; 1,8] ; p = 0,03). Un taux d'erreur global de 37,6 % a été mis en évidence (Figure 3).

## DISCUSSION

Dans cette étude il n'existe pas de corrélation significative entre le seuil d'hémoglobine à la naissance (seuil à 15,2 g/dL) et le devenir à 2 ans ou le décès périnatal.

De nombreuses études, dont une étude récente (5), confirment qu'il n'existe pas de lien entre les politiques de transfusion restrictives ou libérales et le devenir à 2 ans même si les transfusions sont augmentées (16) (17). Ces résultats sont cohérents avec l'échec de l'érythropoïétine pour améliorer les capacités cognitives de l'enfant né prématuré ou d'autres résultats neuro-développementaux malgré l'augmentation des globules rouges (18). Cependant il s'agit de seuil transfusionnel durant l'hospitalisation et pas de taux d'hémoglobine à la naissance contrairement à notre étude.

Une Cochrane récente (10) sur les différentes techniques de clampage tardif et/ou de traite du cordon ombilical versus le clampage précoce montre que l'ensemble de ces techniques réduisent le risque de décès mais aucune étude n'a assez de puissance pour conclure sur l'amélioration du devenir à deux ans.

Dans ces études le seuil d'hémoglobine n'est jamais mentionné. Notre taux d'hémoglobine moyen est de 15,4 ( $\pm$  2,4) g/dL comparable à d'autre population de prématurés de moins de 32 SA décrite dans la littérature (19). Notre seuil de 15,2 g/dL a une mauvaise valeur prédictive sur la courbe ROC (surface sous la courbe très proche de 0,5). De plus le taux d'hémoglobine à la naissance comme les autres lignées sanguines est très dépendant de l'âge gestationnel et augmente avec celui-ci (20) (19). Ce qui explique le résultat de notre arbre décisionnel, c'est à dire que le seuil d'hémoglobine à la naissance aurait un impact indépendant à 24 mois sur une population dite moins à risque (sexe féminin, grand prématuré d'AG > 27 SA) qui a naturellement un seuil d'Hb plus élevé, l'AG restant l'un des principaux facteurs pronostiques indépendants du devenir à long terme.

Il est supposé qu'un taux plus haut d'hémoglobine initial peut entraîner une meilleure stabilité hémodynamique ce qui pourrait réduire la sévérité des complications ultérieures (21). L'étude observationnelle multicentrique de Banerjee et al (11), comparant 890 prématurés  $\leq$  32 SA, confirme un lien entre une hémoglobine précoce basse et la mortalité, mais pas de lien avec le devenir à court et à long terme. Dans cette étude, l'OR du décès pour les nourrissons avec un taux d'Hb à la naissance < 12 g/dL par rapport à ceux avec un taux d'Hb à la naissance  $\geq$  18 g/dL était de 4,1 (IC à 95% [1,4–11,6] ;  $p = 0,01$ ).

Par ailleurs notre étude montre qu'il existe une corrélation du taux hémoglobine inférieur à 15,2 g/dL dans les 24 premières heures de vie avec un score de morbidité sévère indépendamment de la transfusion de GR. Une méta-analyse comprenant 7 essais randomisés (501 patients) sur la traite du cordon ombilical, entraînant un taux d'hématocrite et d'hémoglobine plus élevé dès la naissance, est associée à un risque réduit de DBP à 36 semaines et d'hémorragies intra-ventriculaires de tous grades (22). Hosono et al en 2008 (23) rapporte que la durée de ventilation est prolongée en cas d'Hb < 15 g/dL à la naissance. Enfin, une étude récente montre qu'une faible fraction d'hémoglobine fœtale (HbF) au cours de la première semaine de vie post-natale est indépendamment associée au développement d'une rétinopathie chez le nourrisson très prématuré (24). Les nourrissons prématurés avec un taux d'hémoglobine plus élevé à la naissance auraient des besoins réduits en assistance respiratoire et en soins intensifs (10), ce qui est conforme aux conclusions de notre étude.

Cependant, le clampage du cordon avec son niveau de preuve A est pratiqué seulement pour 4% de notre population EPIPAGE-2 en 2011. Rabe et al en 2008 (25) examine une méta-analyse sur le clampage tardif du cordon et montre qu'il est associé à une augmentation de l'hématocrite 4 heures après la naissance, et que cela diminue les transfusions précoces et le taux d'hémorragies intra-ventriculaires. Cette pratique était peu utilisée dans la plupart des unités néonatales en France comme dans le monde en 2011 (9).

Donc un taux d'hémoglobine initial bas est forcément lié chez le nouveau-né de petit poids à plus de transfusion de GR. Dans l'étude de Patel (26), parmi les nourrissons trop petits pour l'âge gestationnel, l'anémie sévère < 8 g/dL, indépendamment de la transfusion de globules rouges est associée à un risque accru d'ECUN. D'autres études sont nécessaires pour évaluer si la prévention de l'anémie sévère est plus importante que la réduction de la transfusion de globules rouges.

Dans notre étude, 42% des enfants ont été transfusés et de manière plus significative lorsqu'ils avaient moins de 15 g/dL d'hémoglobine. La transfusion est la stratégie la plus employée pour corriger l'anémie mais n'est pas dénuée de risque. Ce qui peut expliquer qu'un taux bas d'hémoglobine est associé à l'augmentation de la morbidité à court terme bien que nous ayons pris en compte cette variable dans notre analyse multivariée.

L'étude multicentrique observationnelle de Colombatti en 2015 (27) au sein d'unités de niveau 3 et avec un total de 1077 prématurés (AG entre 23 et 36,9 SA ; PN de 400 à 1495 g), montre un risque relatif de décès 49% plus important parmi les enfants qui recevront une transfusion dans les 28 jours de vie en comparaison de ceux qui ne reçoivent pas de transfusion après ajustement. Une grande étude de cohorte observationnelle au Brésil concernant des

nourrissons de très faible poids à la naissance a montré un rapport de risque cumulatif excédentaire pour les décès chez ceux qui ont reçu des transfusions sanguines qui peut être expliqué par la gravité des enfants (28). Enfin, certaines études d'observation montrent que les transfusions sont liées à la rétinopathie de la prématurité (ROP) (29), la dysplasie broncho-pulmonaire (30) et l'hémorragie intra-ventriculaire (31). Del Vecchio et al (32) décrit une association entre la réduction des transfusions et la diminution des incidences de DBP, ROP et ECUN en 2013. L'hypothèse est que ces morbidités sont la conséquence d'une libération d'oxygène non physiologique de l'hémoglobine adulte dans les tissus immatures comme l'étude récente sur la ROP et l'hémoglobine (24). Inversement, d'autres études d'observation ont suggéré que les risques d'hypoxémie et d'apnée de la prématurité sont augmentées chez les nourrissons qui ne reçoivent pas de transfusions (33) (34).

EPIPAGE-2 est une grande cohorte prospective, avec un taux d'inclusion de près de 93% des prématurés nés avant 32 semaines d'AG en France. À notre connaissance, la présente étude est la première grande étude de cohorte prospective se concentrant sur le taux d'hémoglobine à la naissance avec comme critère principal le devenir à deux ans. Contrairement à toutes les études publiées, notre échantillon provient d'une cohorte prospective basée sur la population au niveau national, reflétant ainsi la diversité des pratiques de soins « réelles » néonatales françaises en 2011. Nous avons utilisé des définitions standardisées pour chaque résultat suivant les recommandations internationales permettant la comparaison avec les données de la littérature. La cohorte EPIPAGE-2 permet d'étudier des questions débattues dans la littérature pour lesquelles la réalisation d'études contrôlées randomisées sont difficiles à concevoir et à mener. La principale limite de cette étude est la proportion de données manquantes liées à la perte de suivi à 2 ans d'âge corrigé bien que l'attrition ait été modérée par rapport à la taille de la cohorte et son étendue géographique. La comparaison des données périnatales entre les suivis et les non suivis ont indiqué que ces enfants étaient comparables sauf pour le condition socio-économiques. Des méthodes statistiques appropriées, avec imputations multiples, nous ont permis de rendre compte des données manquantes. Par ailleurs même s'il s'agit d'une étude prospective multicentrique à grande échelle confirmant les hypothèses d'études randomisées publiées antérieurement, il est difficile d'établir un lien chronologique de cause à effet entre le taux d'hémoglobine précoce, les complications néonatales et le devenir à 2 ans. Bien que nous ayons ajusté avec des facteurs de confusion comme la transfusion et ceux impactant habituellement le devenir à long terme (AG, poids, sexe, conditions socio-économiques) d'autres facteurs tels que le traitement influençant le pronostic n'ont pas été pris en compte.

Cette étude observationnelle prospective dans une population de nourrissons prématurés de 2158 enfants de moins de 31 et 6 jours de singletons prématurés montre qu'un taux d'hémoglobine < 15,2 g/dL dans les 24 premières heures de vie est associé à de graves complications néonatales mais n'est pas corrélé au devenir à deux ans indépendamment de la transfusion. Cela suggère qu'un faible taux d'hémoglobine précoce, notamment d'hémoglobine fœtale (HbF) en particulier, est un facteur de risque de morbidité grave et que sa correction par transfusion de globules rouges ne réduit pas nécessairement les risques. De même, un fort taux d'HbF n'est pas forcément neuro-protecteur.

Il est donc nécessaire d'augmenter les taux d'hémoglobine initiaux par des techniques de clampage retardé ou de traite du cordon et d'éviter une transfusion en prescrivant de l'érythropoïétine. Ces deux mesures préventives n'étaient pas optimales en France en 2011. Bien que les stratégies pour individualiser les transfusions de globules rouges soient à l'étude, des données supplémentaires sont nécessaires (35) (36).

De même, l'utilisation de la transfusion sanguine dans les unités de soins intensifs néonataux reste élevée. Une étude pancanadienne menée en 2010-2012 a montré que 82% des nourrissons d'un poids de naissance compris entre 501 et 750g ont reçu une transfusion de globules rouges (37). Plusieurs groupes en Europe (38) et en Amérique du Nord (39) ont montré que le recours aux transfusions diminue lorsque des directives strictes sont adoptées.

En France en 2011, les indications d'une transfusion pragmatique néonatale découlent des recommandations de l'AFSSAPS 2002 (40) ainsi que de la Cochrane qui en 2011, a conclu qu'une pratique restrictive n'avait pas d'impact sur les complications à court terme avec une incertitude sur le pronostic à long terme (3). L'étude récente de Kirpalani et al (5) confirme qu'une pratique restrictive adaptée au prématuré en tenant compte de l'AG, de l'âge post-natal, de la pathologie présentée, de l'apparition rapide de l'anémie et de la tolérance clinique de l'anémie (4) (7) n'a pas d'impact sur le devenir à long terme. Au moment de l'étude EPIPAGE-2, il n'y avait ni recommandations françaises, ni standardisation écrite des recommandations transfusionnelles en France, ni programme national pour améliorer l'observance et réduire le taux de transfusion (41).

## CONCLUSION

Notre étude n'a pas montré de corrélation significative entre le seuil d'hémoglobine à la naissance à 15,2 g/dL et le neuro-développement à 2 ans dans une population d'enfants nés prématurés < 32 SA. Il existe tout de même un risque de morbidité néonatale significativement plus important à un seuil d'Hb < 15,2 g/dL qui suggère de mettre en œuvre les moyens disponibles à l'obtention d'un taux d'hémoglobine élevé, dont le clampage retardé ou la traite du cordon ombilical, pour obtenir un taux d'hémoglobine à la naissance le plus satisfaisant possible.

L'évaluation du neuro-développement reste un axe de surveillance primordial pour tous les prématurés quel que soit leur statut néonatal.

### *Conflit d'intérêt*

Aucun conflit d'intérêt n'a été reporté pour cette étude.

### *Financement*

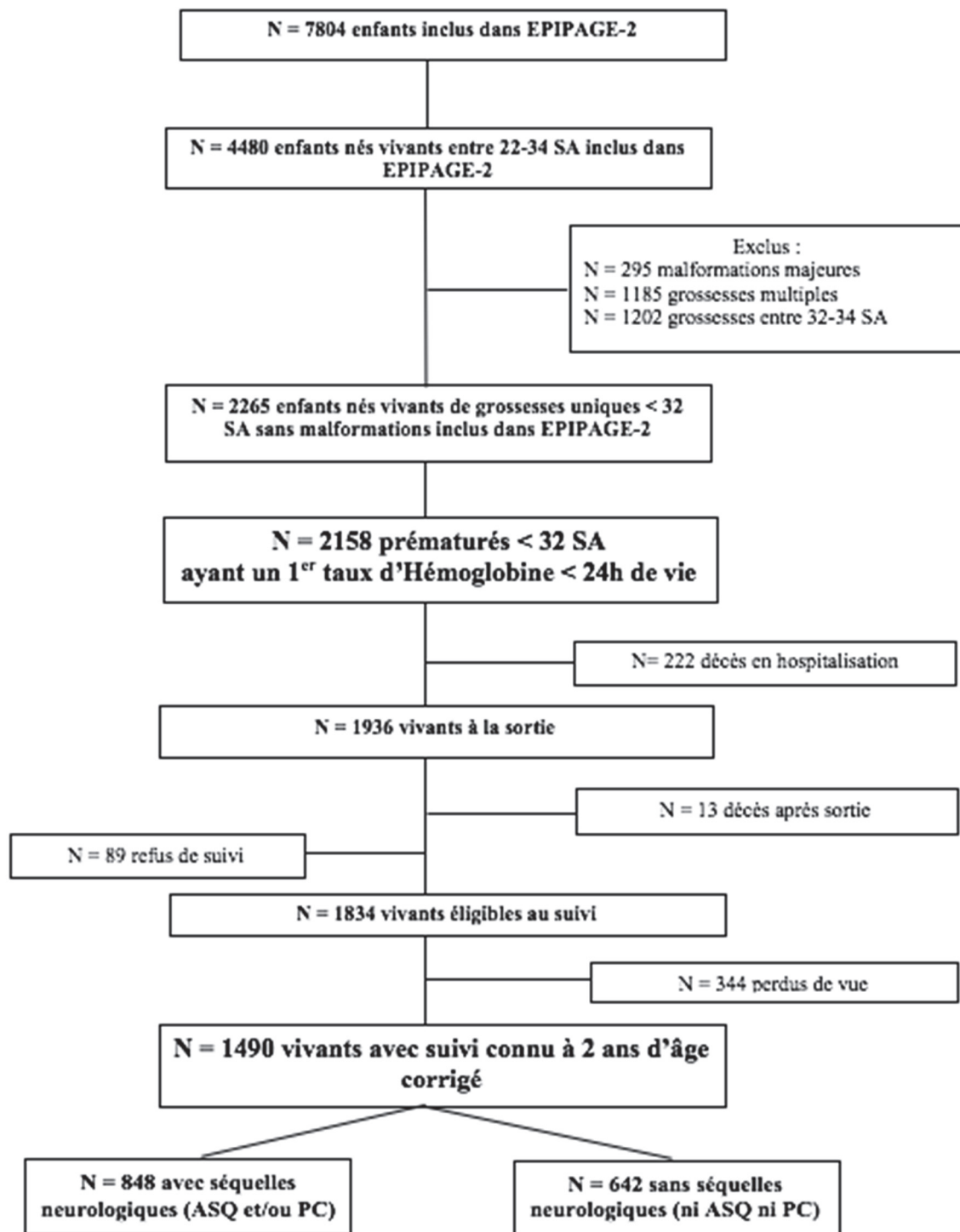
EPIPAGE-2 a été financé avec le soutien de :

- 1) L'Institut Français de Recherche en Santé publique / L'Institut de Santé Publique et ses partenaires : le Ministère Français de la Santé, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut National du Cancer et la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA).
- 2) Le programme français EQUIPEX des investissements d'avenir.
- 3) La Fondation PREMUP



## FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

Figure 1. Flow chart de la population étudiée



\*SA = semaines d'aménorrhée ; ASQ = Ages Staging Questionnaire ; PC = paralysie cérébrale

**Tableau 1.** Tableau des caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales

	<b>Population</b> (N = 2158)	<b>Données</b> <b>manquantes</b>
<b>Caractéristiques maternelles</b>		
Age à l'accouchement, ans (moyenne ± ET)	29,4 (± 6,0)	1 (0,05)
Parité (moyenne ± ET)	1,58 (± 1,87)	3 (0,1)
Nulliparité	766 (35,5)	
Multiparité	1389 (64,3)	
Statut socio-économique		126 (5,8)
Professions supérieures et intermédiaires	1329 (61,9)	
Autres	611 (28,1)	
Sans occupation	92 (4,2)	
Tabac pendant la grossesse	525 (24,4)	80 (3,7)
Traitement antidiabétique	78 (3,7)	71 (3,3)
<b>Cause de la prématurité</b>		
Supercauses		
Travail prématuré idiopathique	826 (37,3)	74 (3,5)
Rupture prématurée des membranes	496 (22,7)	74 (3,5)
Pathologies vasculaires du placenta	585 (27,9)	74 (3,5)
Sans RCIU	285 (13,6)	
Avec RCIU	300 (14,3)	
RCIU isolé	113 (5,5)	
Hématome rétro-placentaire isolé	64 (3,1)	
Métrorragies	97 (4,5)	11 (0,5)
Infections maternelles	494 (22,2)	395 (18,2)
Autres causes de naissance prématurée*	138 (6,5)	11 (0,5)
<b>Accouchement</b>		
Age gestationnel, SA (moyenne ± ET)	28,7 (± 1,997)	0
≤ 27 SA	678 (27,4)	
[28-32[ SA	1480 (72,6)	
Césarienne	1355 (63,9)	25 (1,2)
Corticothérapie anténatale	1713 (79,6)	45 (2,1)
Sulfate de magnésium anténatal	195 (9,2)	36 (1,6)
Clampage retardé du cordon	87 (4,1)	96 (4,4)
<b>Nouveau-né</b>		
Poids de naissance, g (moyenne ± ET)	1201 (± 361)	0
≤ 1000 g	785 (33)	
> 1000 g	1373 (67)	
Sexe, Masculin	1129 (52,3)	
Apgar moyen à 10 min (moyenne ± ET)	9,1 (± 1,5)	370 (16,7)
Apgar < 7	106 (4,7)	370 (16,7)
Intubation trachéale	1266 (56,7)	51 (2,4)
Oxygénothérapie	1552 (71,4)	94 (4,3)
Compressions thoraciques	116 (5,2)	86 (3,9)
<b>Anémie</b>		
Hémoglobine à la naissance, g/dL (moyenne ± ET)	15,4 (± 2,4)	0
Taux le plus bas d'Hb durant l'hospitalisation, g/dL (moyenne ± ET)	10,3 (± 3,4)	107 (5)
Hb à la sortie, g/dL (moyenne ± ET)	11 (± 1,97)	500 (22,6)
Transfusion	956 (42)	27 (1,3)
Nombre de transfusions en GR (moyenne ± ET)	2,1 (± 1,65)	12 (1,2)
Pas d'érythropoïétine	1101 (51,6)	21 (0,9)
<b>Morbidité néonatale</b>		
Néomorbidité **	397 (17,2)	157 (7)
Dysplasie broncho-pulmonaire sévère	131 (5,6)	314 (13,3)
Entérocolite ulcéro-nécrosante stade 2-3	80 (3,6)	42 (1,8)
Rétinopathie du prématuré stade 3-4	17 (0,6)	1348 (63)
Anomalies cérébrales sévères	209 (9)	38 (1,7)
Décès (avant sortie)	222 (9,2)	0

Les données sont présentées en n (%), sauf indication contraire. Les pourcentages sont pondérés en fonction de l'âge gestationnel.

\* Autres causes de prématurité incluant les causes isolées et sporadiques (stéatose hépatique aiguë de grossesse, anémie fœtale sévère, anémie drépanocytaire, cause psychiatrique...)

\*\* La morbidité néonatale était définie par : sévère dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), anomalies cérébrales sévères (sévere leucomalacie kystique périventriculaire ou sévère hémorragie intra-ventriculaire (HIV) grade III ou IV), entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade 2-3 ou sévère rétinopathie du prématuré (ROP) > stade 3.

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; ET : écart-types ; SA : semaines d'aménorrhée ; Hb : hémoglobine ; GR : globules rouges

**Tableau 2.** Comparaison des caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales selon le suivi ou non à 2 ans d'âge corrigé

	Suivi à 2 ans (N = 1490)	Absence de suivi (N = 433)	p- value
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
Age à l'accouchement, ans (moyenne ± ET)	29,7 (± 5,77)	28,3 (± 6,53)	< 0,001
Parité (moyenne ± ET)	1,47 (± 1,78)	1,97 (± 2,11)	< 0,001
Statut socio-économique			< 10 <sup>-3</sup>
Professions supérieures et intermédiaires	1007 (70,4)	205 (52,5)	
Autres	387 (26,8)	160 (40)	
Sans occupation	41 (2,8)	29 (7,5)	
<b>Cause de la prématurité</b>			
Super causes			0,007
Travail prématuré idiopathique	561 (38)	161 (38)	
Rupture prématurée des membranes	326 (22,4)	119 (28,3)	
Pathologies vasculaires du placenta			
Sans RCIU	222 (15,8)	50 (12,3)	
Avec RCIU	218 (15,5)	46 (11,4)	
RCIU isolé	75 (5,4)	27 (6,7)	
Hématome rétro-placentaire isolé	41 (3)	14 (3,4)	
Métrorragies	69 (4,7)	19 (4,5)	0,909
Infections maternelles	320 (25,4)	115 (31,8)	0,008
Autres causes de naissance prématurée*	105 (7,2)	20 (4,9)	0,065
<b>Accouchement</b>			
Age gestationnel, SA (moyenne ± ET)	28,95 (± 1,87)	29,01 (± 1,84)	0,531
≤ 27 SA	392 (22,9)	107 (21,4)	
[28-32[ SA	1098 (77,1)	326 (78,5)	
<b>Nouveau-né</b>			
Poids à la naissance, g (moyenne ± ET)	1229 (± 349)	1254 (± 358)	0,146
≤ 1000 g	473 (29)	130 (27,2)	
> 1000 g	1017 (71)	303 (72,8)	
Sexe, Masculin	774 (52)	218 (50,3)	0,462
Apgar moyen à 10 min (moyenne ± ET)	9,19 (± 1,40)	9,25 (± 1,34)	0,317
<b>Anémie</b>			
Hb à la naissance, g/dL (moyenne ± ET)	15,47 (± 2,31)	15,51 (± 2,39)	0,681
Taux le plus bas d'Hb durant l'hospitalisation, g/dL (moyenne ± ET)	10,25 (± 2,28)	10,69 (± 5,98)	0,011
Hb à la sortie, g/dL (mean ± SD)	10,99 (± 1,97)	11,02 (± 1,93)	0,762
Transfusion	616 (39,6)	175 (38,9)	0,767
Nombre de transfusions en GR (moyenne ± ET)	2,18 (± 1,67)	1,94 (± 1,51)	0,058
Pas d'érythropoïétine	730 (49,6)	205 (51,5)	0,440
<b>Morbidité néonatale</b>			
Néomorbidity ** (données manquantes=101)	213 (14,1)	59 (13,9)	0,908

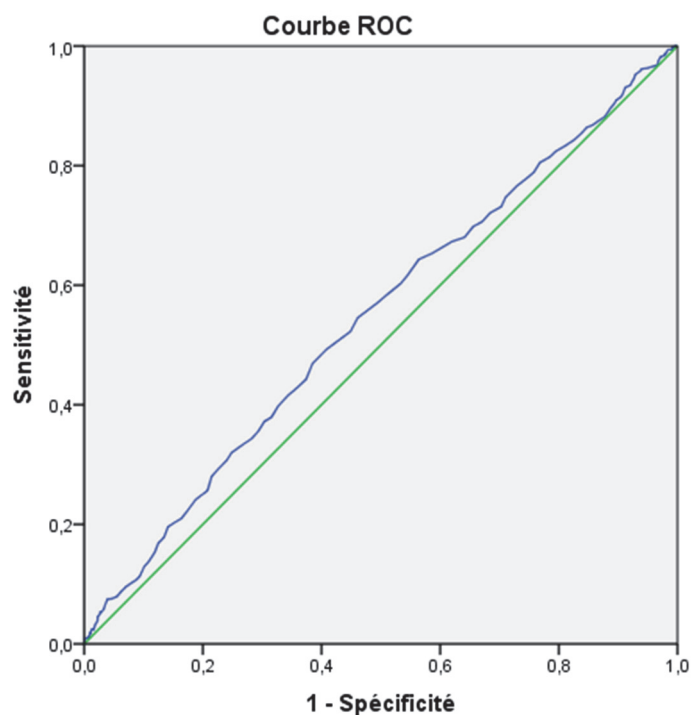
Les données sont présentées en n (%), sauf indication contraire. Les pourcentages et p-values sont pondérés en fonction de l'âge gestationnel.

\* Autres causes de prématurité incluant les causes isolées et sporadiques (stéatose hépatique aiguë de grossesse, anémie fœtale sévère, anémie drépanocytaire, cause psychiatrique...)

\*\* La morbidité néonatale était définie par : sévère dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), anomalies cérébrales sévères (sévére leucomalacie kystique périventriculaire ou sévére hémorragie intra-ventriculaire (HIV) grade III ou IV), entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade 2-3 ou sévére rétinopathie du prématuré (ROP) > stade 3.

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; ET : écart-types ; SA : semaines d'aménorrhée ; Hb : hémoglobine ; GR : globules rouges.

**Figure 2.** Détermination d'un seuil d'hémoglobine discriminatif du devenir à 2 ans – Courbe ROC



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Survie à 2 ans sans séquelles (sans ASQ pathologique ni paralysie cérébrale) selon le taux d'hémoglobine à la naissance

**Annexe 1.** Aire sous la courbe du devenir selon le taux d'hémoglobine à la naissance

	<b>Patients</b> N/total	<b>AUC (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Devenir périnatal</b>			
Néomorbidity	397/2001	0,605 (0,575-0,636)	< 10 <sup>-3</sup>
Décès durant l'hospitalisation	222/2158	0,632 (0,593-0,671)	< 10 <sup>-3</sup>
Survie néonatale sans séquelles	501/2057	0,614 (0,586-0,642)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Devenir à 2 ans</b>			
Paralysie cérébrale	80/1588	0,571 (0,512-0,631)	0,031
ASQ pathologique	835/1512	0,514 (0,485-0,543)	0,354
Vivant sans séquelles (ni ASQ pathologique ni PC)	1083/1725	0,540 (0,513-0,568)	0,005

AUC : aire sous la courbe ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ASQ : Ages Stages Questionnaire ; PC : paralysie cérébrale

Les valeurs d'AUC sont comprises dans une plage de 0 à 1. Un modèle dont 100% des prédictions sont erronées a un AUC de 0,0. Si toutes ses prédictions sont correctes, son AUC est de 1,0.

L'AUC présente les avantages suivants : elle est invariante d'échelle. Elle mesure la qualité du classement des prédictions, plutôt que leurs valeurs absolues. L'AUC est indépendante des seuils de classification. Elle mesure la qualité des précisions du modèle quel que soit le seuil de classification sélectionné.

**Tableau 3.** Comparaison des caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales selon un seuil d'hémoglobine à la naissance à 15 g/dL

	Hb > 15 g/dL (N = 1181)	Hb ≤ 15 g/dL (N = 977)	p-value
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
Age à l'accouchement, ans (moyenne ± ET)	29,4 (± 5,98)	29,3 (± 6,04)	0,812
Parité (moyenne ± ET)	1,51 (± 1,78)	1,67 (± 1,97)	0,033
Tabac pendant la grossesse	305 (26,7)	220 (23,6)	0,074
Traitement antidiabétique	48 (4,3)	30 (3,3)	0,169
<b>2. Cause de la prématurité</b>			
Supercauses			< 10 <sup>-3</sup>
Travail prématuré idiopathique	376 (32,3)	450 (46,8)	
Rupture prématurée des membranes	254 (22,1)	242 (25,4)	
Pathologies vasculaires du placenta	Sans RCIU	203 (18)	82 (9,2)
	Avec RCIU	204 (18,2)	96 (10,5)
RCIU isolé	71 (6,4)	42 (4,7)	
Hématome rétro-placentaire isolé	33 (3)	31 (3,4)	
Métrorragies	44 (3,7)	53 (5,6)	0,014
Infections maternelles	218 (21,5)	276 (34,6)	< 10 <sup>-3</sup>
Autres causes de naissance prématurée*	90 (7,7)	48 (5,1)	0,005
<b>Accouchement</b>			
Age gestationnel, SA (moyenne ± ET)		29,19 (± 1,80)	28,16 (± 2,09)
	≤27 SA	254 (18,7)	424 (38,4)
	[28-32] SA	927 (81,3)	553 (61,5)
Césarienne	781 (67,7)	574 (60,8)	< 0,001
Corticothérapie anténatale	971 (84,1)	742 (77,7)	< 10 <sup>-3</sup>
Sulfate de magnésium anténatal	130 (11,3)	65 (6,8)	< 10 <sup>-3</sup>
Clampage retardé du cordon	63 (5,7)	24 (2,5)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Nouveau-né</b>			
Poids à la naissance, g (moyenne ± ET)		1239 (± 351)	1153 (± 367)
	≤1000 g	357	428
	>1000 g	824	549
Sexe	Garçons	618 (52,4)	511 (52,1)
	Filles	563 (47,6)	466 (47,9)
Apgar moyen à 10 min (moyenne ± ET)	9,23 (± 1,43)	8,96 (± 1,58)	< 10 <sup>-3</sup>
Oxygénothérapie	831 (73,1)	721 (76,6)	0,041
Intubation trachéale	607 (51,3)	659 (66,7)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Anémie</b>			
Hb à la naissance, g/dL (moyenne ± ET)	17 (± 1,54)	13,31 (± 1,49)	< 10 <sup>-3</sup>
Taux le plus bas d'Hb durant l'hospitalisation, g/dL (moyenne ± ET)	10,79 (± 2,59)	9,66 (± 4,09)	< 10 <sup>-3</sup>
Hb à la sortie, g/dL (moyenne ± ET)	11,23 (± 2,17)	10,73 (± 1,65)	< 10 <sup>-3</sup>
Transfusion	395 (32,2)	561 (55,5)	< 10 <sup>-3</sup>
Nombre de transfusions en GR (moyenne ± ET)	1,90 (± 1,40)	2,32 (± 1,80)	< 10 <sup>-3</sup>
Pas d'érythropoïétine	640 (55,2)	461 (48,2)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Morbidité néonatale précoce**</b>			
Néomorbidité	184 (15,8)	213 (21,9)	< 10 <sup>-3</sup>
Dysplasie broncho-pulmonaire sévère	238 (21,3)	255 (29,2)	< 10 <sup>-3</sup>
Entérocolite ulcéro-nécrosante stade 2-3	42 (3,5)	38 (3,9)	0,584
Rétinopathie du prématuré stade 3-4	3 (0,4)	8 (1,5)	0,066
Anomalies cérébrales sévères	94 (7,7)	115 (11)	0,004
Décès (avant sortie)	89 (6,9)	133 (12,1)	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Devenir à 2 ans</b>			
Paralysie cérébrale à 2 ans	36 (4)	44 (6)	0,042
ASQ pathologique à 2 ans	452 (53,4)	383 (56,7)	0,142
Survie sans déficience neuromotrice ni sensorielle	370 (44,8)	272 (41,6)	0,166

Les données sont présentées en n (%), sauf indication contraire. Les pourcentages et p-values sont pondérés en fonction de l'âge gestationnel.

\* Autres causes de prématurité incluant les causes isolées et sporadiques (stéatose hépatique aiguë de grossesse, anémie fœtale sévère, anémie drépanocytaire, cause psychiatrique...)

\*\* La morbidité néonatale était définie par : sévère dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), anomalies cérébrales sévères (sévère leucomalacie kystique périventriculaire ou sévère hémorragie intra-ventriculaire (HIV) grade III ou IV), entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade 2-3 ou sévère rétinopathie du prématuré (ROP) > stade 3.

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; ET : écart-types ; SA : semaines d'aménorrhée ; Hb : hémoglobine ; GR : globules rouges ; ASQ : Ages and Staging Questionnaire

**Tableau 4.** Corrélation entre la valeur de l'hémoglobine à la naissance (seuil d'hémoglobine à 15,2 g/dL) et le devenir à deux ans chez le nourrisson né < 32 SA

	<b>Patients</b> N/total (%)	<b>aOR après</b> <b>analyse</b> <b>multivariée</b> (IC95%)	<b>p-value</b>	<b>aOR après analyse</b> <b>multivariée et</b> <b>imputation</b> (IC95%)	<b>p-value</b>
<b>Devenir à 2 ans</b>					
Paralysie cérébrale	80/1588 (5)	1,121 (0,646-1,944)	0,685	1,129 (0,639-1,996)	0,675
ASQ pathologique	835/1512 (55,2)	0,974 (0,781-1,214)	0,812	0,949 (0,760-1,186)	0,646
ASQ pathologique et/ou PC	848/1490 (57)	0,961 (0,768-1,203)	0,731	0,960 (0,769-1,200)	0,723
Vivant sans séquelle*	642/1725 (38,1)	1,039 (0,833-1,295)	0,737	0,966 (0,775-1,204)	0,758
Décès ou handicap**	1083/1725 (61,9)				

Odds Ratio ajusté pour l'âge gestationnel, la corticothérapie anténatale, le poids de naissance, le sexe, le score d'Apgar, la néomorbidity, le statut socio-économique, le facteur transfusion

\*Vivant sans séquelle = vivant sans ASQ pathologique ni paralysie cérébrale

\*\*Décès ou handicap = décès ou vivant avec ASQ pathologique et/ou paralysie cérébrale

aOR : Odds Ratio ajusté ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; PC : paralysie cérébrale ; ASQ : Ages Staging Questionnaire

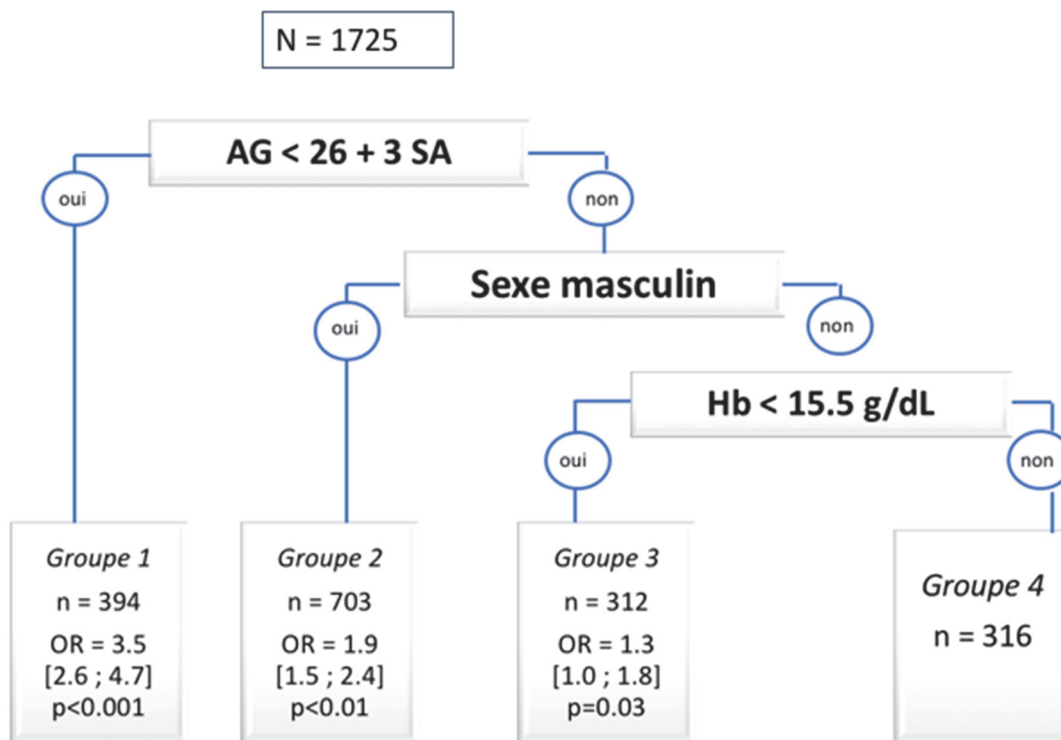
**Tableau 5.** Comparaison du devenir périnatal en fonction du taux d'hémoglobine à la naissance (analyse multivariée)

	<b>Hb à la naissance</b> (moyenne ± ET) N = 2158	<b>p-value</b>			
<b>Décès</b>		< 10 <sup>-3</sup>			
Oui	14,39 (± 2,61)				
Non	15,47 (± 2,33)				
<b>Néomorbidity*</b>		< 10 <sup>-3</sup>			
Oui	14,71 (± 2,27)				
Non	15,57 (± 2,36)				
	<b>Hb &gt; 15,2 g/dL</b> n (%)	<b>Hb ≤ 15,2 g/dL</b> n (%)	<b>p-value</b>	<b>aOR après analyse multivariée (IC95%)</b>	<b>p-value</b>
Décès	89/1181 (6,9)	133/977 (12,1)	< 10 <sup>-3</sup>	1,009 (0,703-1,448)	0,962
Néomorbidity*	184/1104 (15,8)	213/897 (21,9)	< 10 <sup>-3</sup>	1,322 (1,003-1,743)	0,048

\*La morbidité néonatale était définie par : sévère dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), anomalies cérébrales sévères (sévère leucomalacie kystique périventriculaire ou sévère hémorragie intra-ventriculaire (HIV) grade III ou IV), entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade 2-3 ou sévère rétinopathie du prématuré (ROP) > stade 3.

ET : écart-types ; Hb : hémoglobine ; aOR : Odds Ratio ajusté

**Figure 3.** Arbre de stratification du risque prédictif de résultats neuro-développementaux non optimaux à 2 ans



N = 1725 : soit la population avec devenir connu à 2 ans

Chaque nœud indique la variable de fractionnement sélectionnée, le nombre et l'intervalle de confiance à 95 % des nourrissons présentant une issue non optimale par rapport au groupe 4.

Groupe 4 = groupe de référence, c'est-à-dire celui ayant le moins de risque d'avoir un devenir défavorable (à savoir décès ou séquelles) à savoir : nourrisson né > 26 + 3 SA, de sexe féminin et ayant eu un taux d'hémoglobine à la naissance > 15,5 g/dL.



## REFERENCES

1. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev; oct 2012
2. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. *J Pediatr.* sept 2009;155(3):331-337.e1.
3. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. nov 2011
4. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol.* févr 2013;160(4):421-33.
5. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med.* 31 déc 2020;383(27):2639-51.
6. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA, et al. Effect of Fresh Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants: The ARIPI Randomized Trial. *JAMA.* 10 oct 2012;308(14):1443.
7. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-Based Advances in Transfusion Practice in Neonatal Intensive Care Units. *Neonatology.* 2014;106(3):245-53.
8. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion (Paris).* 25 sept 2007;
9. Guillén Ú, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International Survey of Transfusion Practices for Extremely Premature Infants. *Semin Perinatol.* août 2012;36(4):244-7.
10. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 17 sept 2019
11. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med.* déc 2015;13(1):16.
12. EPIPAGE 2 Writing Group, Ancel P-Y, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* déc 2014;14(1):97.

13. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;j3448.
14. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol*. 13 févr 2001;42(12):816.
15. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 1 mars 2015;169(3):230.
16. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants Randomly Assigned to Restrictive or Liberal Hemoglobin Thresholds for Blood Transfusion. *PEDIATRICS*. 1 janv 2009;123(1):207-13.
17. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11 août 2020;324(6):560.
18. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 16 janv 2020;382(3):233-43.
19. Roudil P, Vasselon C, Trombert-Paviot B, Berger C, Patural H. Blood parameters of preterm neonates: postnatal evolution according to gestational age. *Int J Lab Hematol*. juin 2017;39(3):317-28.
20. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: Reference Ranges for Neonates. *Semin Perinatol*. févr 2009;33(1):3-11.
21. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 août 2012
22. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and Safety of Umbilical Cord Milking at Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 janv 2015;169(1):18.
23. Hosono S, Mugishima H, Kitamura T, Inami I, Fujita H, Hosono A, et al. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int*. juin 2008;50(3):306-11.
24. Hellström W, Martinsson T, Morsing E, Gränse L, Ley D, Hellström A. Low fraction of fetal haemoglobin is associated with retinopathy of prematurity in the very preterm infant. *Br J Ophthalmol*. 5 févr 2021;

25. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A Systematic Review and Meta-Analysis of a Brief Delay in Clamping the Umbilical Cord of Preterm Infants. *Neonatology*. 2008;93(2):138-44.
26. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*. 1 mars 2016;315(9):889.
27. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. févr 2016;21(1):2-9.
28. dos Santos AMN, Guinsburg R, de Almeida MFB, Procianoy RS, Leone CR, Marba STM, et al. Red Blood Cell Transfusions are Independently Associated with Intra-Hospital Mortality in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr*. sept 2011;159(3):371-376.e3.
29. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. avr 2016;123(4):796-803.
30. Cooke RWI, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr*. déc 1996;156(1):47-50.
31. Christensen RD. Associations Between “Early” Red Blood Cell Transfusion and Severe Intraventricular Hemorrhage, and Between “Late” Red Blood Cell Transfusion and Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol*. août 2012;36(4):283-9.
32. Del Vecchio A, Henry E, D’Amato G, Cannuscio A, Corriero L, Motta M, et al. Instituting a program to reduce the erythrocyte transfusion rate was accompanied by reductions in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. oct 2013;26(sup2):77-9.
33. Zagol K, Lake DE, Vergales B, Moorman ME, Paget-Brown A, Lee H, et al. Anemia, Apnea of Prematurity, and Blood Transfusions. *J Pediatr*. sept 2012;161(3):417-421.e1.
34. Abu Jawdeh EG, Martin RJ, Dick TE, Walsh MC, Di Fiore JM. The effect of red blood cell transfusion on intermittent hypoxemia in ELBW infants. *J Perinatol*. déc 2014;34(12):921-5.
35. Andersen CC, Stark MJ. Haemoglobin transfusion threshold in very preterm newborns: A theoretical framework derived from prevailing oxygen physiology. *Med Hypotheses*. janv 2012;78(1):71-4.
36. Kirpalani H, Whyte RK. What Is New about Transfusions for Preterm Infants? An Update. *Neonatology*. 2019;115(4):406-10.
37. Keir AK, Yang J, Harrison A, Pelausa E, Shah PS, on Behalf of the Canadian Neonatal Network. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks’ gestation in Canada: blood product use in preterm neonates. *Transfusion (Paris)*. juin 2015;55(6):1340-6.

38. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr.* févr 2000;136(2):220-4.
39. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* sept 2006;149(3):301-307.e3.
40. Plaisant F. Évolution des pratiques transfusionnelles en néonatalogie : recommandations actuelles. *Transfus Clin Biol.* avr 2011;18(2):262-8.
41. Von Lindern JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol.* avr 2014;7(2):195-202.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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



## RESUME

**INTRODUCTION :** L'anémie est une situation courante chez les nouveau-nés grands prématurés. Même si les transfusions de globules rouges restent la principale thérapeutique pour lutter contre l'anémie, on a constaté une augmentation des complications à court terme. Peu de données existent concernant un taux d'hémoglobine « optimal » à la naissance pour diminuer la morbi-mortalité à court terme et surtout à long terme.

**OBJECTIF :** Étudier la valeur du taux d'hémoglobine dans les 24 premières heures de vie comme critère pronostic indépendant du devenir à 2 ans d'âge corrigé dans une population de nouveau-nés singletons prématurés nés  $\leq 32$  semaines d'aménorrhée (SA).

**DESIGN :** Étude de cohorte prospective basée sur la cohorte nationale française EPIPAGE-2 débutée en 2011.

**METHODE :** L'analyse des variables d'intérêt regroupant le taux d'hémoglobine à la naissance ( $< 24$ h), la notion de transfusion, la morbidité néonatale sévère et la survie sans séquelle à 2 ans a été calculée par des modèles de régression logistique multivariés ajustés. Ces enfants ont été évalués notamment par Ages and Stages Questionnaires (ASQ) et par des critères de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans d'âge corrigé.

**RESULTATS :** 2158 patients ont été inclus. Le taux d'hémoglobine moyen dans les 24 premières heures de vie était de 15,4 ( $\pm 2,4$ ) g/dL. Un taux d'hémoglobine à 15,2 g/dL est apparu comme étant le plus discriminant pour un devenir sans séquelle à deux ans. Sur les 1725 enfants nés prématurés avec suivi connu à deux ans d'âge corrigé, 38,1% étaient vivants sans séquelle. Il n'existe pas d'association indépendante significative entre le taux d'hémoglobine à la naissance inférieur à un seuil de 15,2 g/dL et le devenir à 2 ans d'âge corrigé (aOR 0,966 ; IC à 95 % [0,775-1,204] ;  $p = 0,758$ ). Cependant, nous avons mis en évidence une corrélation du taux hémoglobine  $< 15,2$  g/dL dans les 24 premières heures de vie avec un score de morbidité sévère indépendamment de la transfusion de globules rouges (aOR 1,322 ; IC à 95 % [1,003-1,743] ;  $p = 0,048$ ).

**CONCLUSION :** Un taux d'hémoglobine initialement bas est lié à une morbidité néonatale majeure pendant l'hospitalisation chez les nouveau-nés prématurés singletons  $< 32$  SA mais pas aux résultats à long terme en termes de devenir neuro-développemental à 2 ans. Pour cette raison, les pratiques pour augmenter le taux d'hémoglobine initial et éviter la transfusion chez les grands prématurés doivent être améliorées, notamment la pratique du clampage retardé et la traite du cordon ombilical.

**MOTS-CLES :** Hémoglobine, prématuré, devenir à 2 ans, neuro-développement.