

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par
Noémie BAILLY
Née le 06/11/1994 à VENDOME (41).

INTERET DE L'ERYTHROPOÏÉTINE RECOMBINANTE HUMAINE POUR
REDUIRE LES BESOINS TRANSFUSIONNELS DES NOUVEAU-NES
PREMATURES DE MOINS DE 34 SEMAINES D'AMENORRHEE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2022 devant un jury composé de :

Présidente du jury : Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

Docteur Roselyne BRAT, PH, Pédiatrie, CHR – Orléans

Docteur Julien LEJEUNE, PH, Pédiatrie, CHU – Tours

Docteur Laure CARNEIRO, CCA, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur **Géraldine FAVRAIS, MCU-PH, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Delphine MITANCHEZ

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être la présidente de ce jury de thèse, et de l'écoute et la gentillesse avec lesquelles vous m'avez suivi durant tout mon internat.

Au Docteur Géraldine FAVRAIS

Merci de m'avoir encadré et fait confiance pour ce travail ; merci d'avoir été patiente et indulgente malgré mes mails répétitifs. Bonne continuation dans cette nouvelle vie qui t'attend. Au plaisir de retravailler avec toi.

Au Docteur Roselyne BRAT

Merci pour ton aide et l'intérêt que tu as porté au sujet de ce travail ; merci d'avoir accepté de le juger. Tu as fait partie de l'équipe qui m'a accueillie lorsque j'étais toute jeune interne et qui m'a donné l'envie de travailler en néonatalogie.

Au Docteur Julien LEJEUNE

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de ta gentillesse lors des gardes où l'on a pu travailler ensemble.

Au Docteur Laure CARNEIRO

Merci tout simplement d'être la personne que tu es, de m'avoir suivi dès mes premiers pas en pédiatrie et de tout ce que tu m'as transmis durant mon internat. Tu es devenue une véritable amie et je suis honorée que tu puisses juger ce travail. J'espère être à la hauteur ; je serai toujours là.

À mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel, d'être là quoi qu'il arrive et de m'avoir poussée dans cette aventure qu'est la médecine. Je vous suis plus que reconnaissante, pour tout ce que vous m'avez transmis, appris et pour tout ce que vous m'apportez encore chaque jour. Merci de croire en moi. Je vous aime.

À mes frères, Val et Max, merci pour votre soutien durant tout cet internat et nos moments de fou-rires dans notre super coloc'. Je suis fière des hommes que vous êtes devenus et je serai toujours là pour vous.

À François, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien sans faille, ton amour, ta présence, ton écoute et bien sûr ta patience ! Merci pour tout, tout simplement, je t'aime.

À Thierry, mon oncle, pour ton humour, ta joie de vivre et ton dévouement pour venir me dépanner où que je sois.

À ma famille, pour ces moments de partage toujours dans la bonne humeur ; de votre bienveillance à mon égard. Ne changez rien.

À toi Vivi, pour ton écoute, ta sagesse. Tu es ma deuxième maman et j'espère que tu me conseilleras encore de longues années.

À Manon, à notre amitié infailible depuis nos 3 ans, à tout ce qu'on a pu partager et à tout ce que l'on partagera encore.

À Amandine, à notre amitié qui dure depuis une vingtaine d'années et qui n'est pas près de s'arrêter.

À Charlotte, mon amie ch'ti, pour ton grain de folie dont je ne me lasse pas malgré la distance.

À Hélène, mon binôme de la porte D, pour nos fou-rires, nos soirées télés et ta gentillesse.

À Astrid, le coup de foudre amical de cet internat qui est parti jouer les québécoises. Tu me manques ma croquette, tu auras toujours une place dans mon petit cœur, reviens nous vite.

À toi ma Laure, (Eh oui de nouveau je te remercie ici) mon coup de cœur, une de mes amies les plus chères. Je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie, tu as toujours été là pour moi. Merci pour ta patience, tes conseils. Que de bons moments à partager nous attendent, ne change rien.

À Jean, pour toutes nos aventures depuis le tout début, ta bonne humeur, notre gestion du planning de garde.

À tous mes co-internes, sans qui ces 4 années n'auraient pas été les mêmes

A Camille, Mélanie et Laura, les personnes avec qui tout a commencé en novembre 2018.

A Astrid, Laure, Lucie, Coline et Lina, l'équipe des loutres durant 7 mois.

A Juliette, quelle belle aventure en ta compagnie à Bourges.

A Maya, pour ton super rôle de chef de réanimation pédiatrique.

A Claire, Charly, Laura et Marie-Cécile pour ce super semestre avec plein de fou-rires.

A Perrine, Alexandra, Juliette, Maela, Hippolyte, Arnaud, Alexandre, Quentin, Matthieu et Abdellatif, mes co-internes parisiens, merci pour votre accueil et votre bonne humeur.

A Margaux H, pour ton aide dans cette dure tâche qu'est la gestion des gardes.

Et à tous les autres pour ces bons moments passés en stage.

Aux équipes médicales, merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et apporté durant cet internat.

A l'équipe de néonatalogie de Tours, Antoine, Sandra, Sophie, Christine, Elodie, Emmanuelle, Christelle, Delphine, Amélie, Elias, Anne L, Anne H, Clémence et Chloé, merci pour votre bienveillance et pour avoir conforter mon choix de m'orienter vers cette surspécialité.

A l'équipe de néonatalogie d'Orléans, Evelyne, Nabil, Roselyne, Diana, Julie, Magalie, Marie, Chloé, Bérangère, pour votre accueil lorsque je commençais tout juste, votre enseignement, et votre belle équipe.

A l'équipe de réanimation pédiatrique, Julie, Nicolas, Claire, Nadine, Charlotte et Léa, pour votre bienveillance et m'avoir fait aimer la réanimation pédiatrique presque autant que la réanimation néonatale.

A l'équipe de réanimation pédiatrique et néonatale de Bicêtre, Pr Tissières, Mostafa, Nolwenn, Diane, Quitterie, Narjes, Valérie, Simon, Ramy, Jordi, Philippe, Luc, Caroline, Clémence, Mélissa, Claire, Laure et Rocio pour votre enseignement et la confiance que vous m'avez accordée.

A l'équipe de l'USP, Pr Labarthe, Marine, Laure, Élisabeth, Isabelle, Sophie, Yannis pour ce que vous m'avez transmis ; et merci tout particulièrement à Stéphanie et Aurélie pour m'avoir fait découvrir une spécialité très intéressante, la gastro-pédiatrie.

A l'équipe de neuropédiatrie, Pr Castelnau, Maximilien, Élisabeth, Emmanuelle, Marie-Anne et Annie-Laure, pour m'avoir fait découvrir la neuropédiatrie.

A l'équipe de pédiatrie de Bourges et de génétique.

Aux équipes paramédicales, puéricultrices, infirmier(e)s, auxiliaires de puériculture, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires qui m'ont accompagné durant toutes ces années, merci pour vos conseils.

RESUME (Français)

Introduction : L'anémie est fréquente à la période néonatale chez les enfants nés prématurément. L'érythropoïétine recombinante humaine (rHu-EPO) est une molécule utilisée pour prévenir les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) dans ce contexte. Cependant, son efficacité reste controversée conduisant un tiers des services de néonatalogie français à interrompre son usage. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt du traitement par la rHu-EPO quant à la réduction des besoins transfusionnels dans une population récente de nouveau-nés prématurés.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre le mois de Janvier 2018 et Décembre 2020, dans le centre hospitalier de Tours qui a interrompu le traitement par rHu-EPO en 2010 (groupe rHu-EPO-) et le centre hospitalier d'Orléans qui l'a poursuivi (groupe rHu-EPO+). Les enfants prématurés répondant aux indications de traitement par rHu-EPO étaient éligibles. Les besoins transfusionnels (nombre moyen de transfusions de CGR, volumes de CGR reçus) ainsi que les facteurs associés aux multiples transfusions de CGR ont été comparés selon l'exposition ou non à la rHu-EPO.

Résultats : Cinq-cents cinquante-quatre enfants ont été inclus dans notre étude. Les enfants nés à plus de 30 semaines d'aménorrhée (SA) présentaient de très faibles besoins transfusionnels (90,7% des enfants (213/235) ne nécessitaient pas de transfusion de CGR, nombre moyen de transfusion de CGR par enfant : 0,14). Chez les enfants nés avant 30 SA, 29.2% des enfants ne nécessitaient pas de transfusion de CGR dans le groupe rHu-EPO- (42/144) et 36.6 % dans le groupe rHu-EPO+ (64/175) ($p=0,16$). Le volume médian de CGR reçus par enfant transfusé était de 44 ml dans le groupe rHu-EPO- et 40,5 ml dans le groupe rHu-EPO+ ($p=0,76$).

Conclusion : Compte tenu des faibles besoins transfusionnels chez les enfants nés à plus de 30 SA, le traitement par rHu-EPO semble avoir peu d'intérêt. Chez ceux nés à moins de 30 SA, le traitement par rHu-EPO ne réduisait pas de manière significative les besoins transfusionnels dans notre population.

Mots clés : anémie, prématurité, érythropoïétine recombinante humaine, transfusion de concentrés de globules rouges

ABSTRACT

BENEFIT OF HUMAN RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN REDUCING THE TRANSFUSION REQUIREMENTS OF PRETERM INFANTS BORN BEFORE 34 WEEKS OF GESTATION

Introduction: Anemia is common in the neonatal period in infants born prematurely. Recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) is an agent used to prevent red blood cell (PRBC) transfusions in this context. However, its effectiveness is contested, leading a third of French neonatology departments to discontinue its use. The objective of our study was to evaluate the benefit of treatment with rHu-EPO in terms of reducing transfusion requirements in a recent population of preterm infants.

Method: This is a retrospective study conducted between January 2018 and December 2020 at the University Hospital of Tours, which stopped treatment with rHu-EPO in 2010 (rHu-EPO- group), and the Regional Hospital of Orléans which continued it (rHu-EPO+ group). Preterm infants responding to rHu-EPO treatment indications were eligible. Transfusion requirements (average number of PRBC transfusions, volume of PRBC received) as well as the factors associated with multiple PRBC transfusions were compared according to exposure or not to rHu-EPO.

Results: Five hundred and fifty-four children were included in our study. Children born at more than 30 weeks of amenorrhea (WA) had very low transfusion requirements (90.7% of children (213/235) did not require PRBC transfusion, average number of PRBC transfusions per child: 0.14). In children born before 30 WA, 29.2% of children in the rHu-EPO- group (42/144) and 36.6% in the rHu-EPO+ group (64/175) ($p=0.16$) did not require PRBC transfusions. The median volume of PRBCs received per transfused child was 44ml in the rHu-EPO- group and 40.5ml in the rHu-EPO+ group ($p=0.76$).

Conclusion: Considering the low transfusion requirements in preterm infants born at more than 30 WA, treatment with rHu-EPO seems to be of little benefit. In those born before 30WA, treatment with rHu-EPO did not significantly reduce transfusion requirements in our population.

Key words: anemia, preterm, human recombinant erythropoietin, packed red blood cell transfusion

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	6
REMERCIEMENTS.....	7
RESUME.....	10
SUMMARY.....	11
ABBREVIATIONS.....	15
 PREAMBULE.....	 16
 INTRODUCTION	 26
 MATERIEL ET METHODES.....	 29
Design de l'étude.....	30
Éthique.....	30
Population de l'étude.....	30
Objectifs de l'étude.....	31
Protocole de traitement par rHu-EPO.....	31
Collecte des données.....	31
a. Enfants.....	31
i. Données néonatales	31
ii. Données relatives au parcours du prématuré	32
b. Données relatives à la prise en charge de l'anémie du prématuré	33
Analyses statistiques.....	33
 RESULTATS	 35
Besoins transfusionnels des enfants répondant aux indications de la rHu-EPO.....	36
Caractéristiques des enfants ayant un terme de naissance inférieur à 30 SA.....	36
a. Données périnatales.....	36
b. Parcours néonatal et morbidités selon le centre de soins chez les enfants nés à moins de 30 SA..	37
Besoins transfusionnels chez les nouveaux nés avec un terme de naissance inférieur à 30 SA selon le traitement par rHu-EPO.....	37
a. Pourcentage d'enfants non transfusés.....	37

b. Nombre moyen de transfusions au cours du parcours néonatal.....	38
c. Volume de concentrés de globules rouges transfusés selon le traitement par rHu-EPO.....	39
Variation de pratiques transfusionnelles selon les centres de soins et le traitement par rHu-EPO.....	39
a. Facteurs influençant le risque de transfusions de CGR multiples.....	40
b. Facteurs associés de manière indépendante au volume de CGR reçus à la période néonatale.....	40
c. Traitement par rHu-EPO et transfusion de CGR tardive.....	41
DISCUSSION	42
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE.....	54
TABLEAUX.....	59
FIGURES.....	62

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants nés avant 30 semaines d'aménorrhée selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	59
Tableau 2 : Analyse univariée des facteurs en rapport avec le risque transfusionnel et la pratique des transfusions de culot de globules rouges.....	60
Tableau 3 : Facteurs associés de manière indépendante au volume de CGR transfusé par régression multiple.....	61

Table des figures

Figure 1 : Classification de Bell modifiée pour l'ECUN.....	62
Figure 2 : Classification de la rétinopathie des prématurés.....	63
Figure 3 : Diagramme de flux.....	64
Figure 4 : Nombre de transfusion de CGR moyen par enfant en fonction du terme de naissance et selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	65
Figure 5 : Pourcentage d'enfants non transfusés en fonction du terme de naissance selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	66
Figure 6 : Valeurs des hémoglobinémies indiquant la réalisation d'une transfusion de CGR selon le jour de vie et le centre hospitalier.	67
Figure 7 : Pourcentage d'enfants non transfusés, ayant reçu une transfusion ou plus d'une transfusion en fonction du terme de naissance et selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	68
Figure 8 : Jour de vie de la transfusion de CGR chez les enfants monotransfusés selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	69
Figure 9 : Pourcentage d'enfants transfusés selon le jour de la première transfusion et le traitement par érythropoïétine recombinante humaine.....	70

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASE : agents stimulants de l'érythropoïèse

CGR : concentrés de globules rouges

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CHR : centre hospitalier régional

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

EPO : érythropoïétine

HAS : Haute autorité de santé

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

IC : intervalle de confiance

IV : intraveineux

rHu-EPO : érythropoïétine recombinante humaine

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

SC : sous-cutanée

PREAMBULE

PREAMBULE

1) Généralités

L'anémie est de survenue très fréquente chez les nouveau-nés nés prématurément. Elle est due à un défaut de régénération de globules rouges et se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à – 2 déviations standards par rapport à la moyenne normale pour l'âge soit environ 13g/dL.

Elle résulte de deux processus de constitution :

- L'anémie précoce qui survient dans les quinze premiers jours de vie et qui est liée aux conditions de naissance et à la prise en charge post-natale (notamment les spoliations sanguines).
- L'anémie tardive de survenue plus progressive (environ 4-6 semaines) qui est liée à une diminution de l'érythropoïèse.

2) Physiopathologie de l'anémie du prématuré

De multiples éléments participent à la constitution de l'anémie chez l'enfant prématuré tels que les pathologies maternelles, le déroulement de la grossesse et l'accouchement ; la naissance prématurée en elle-même ; les spoliations sanguines et la qualité de la croissance et nutrition.

a. La naissance prématurée

La naissance prématurée prive le fœtus de l'environnement maternel et de l'hypoxie physiologique in utero ce qui induit un défaut de production transitoire de globules rouges. L'anémie induite est d'autant plus importante que le terme de naissance est bas (< 28 semaines d'aménorrhée (SA) plus particulièrement).

Plusieurs facteurs expliquent ce phénomène :

- Les globules rouges ont une durée de vie réduite à 40-60 jours contre 120 jours pour les globules rouges adultes ; cela est liée à la présence de l'hémoglobine F.
- Le stock hépatique fœtal en fer est faible car l'accrétion de fer se produit pour les 2/3 au troisième trimestre de grossesse.

- L'érythropoïétine (EPO) sérique, moteur de la production de globules rouges, est anormalement basse chez le nouveau-né prématuré. En effet, durant la vie fœtale, l'EPO est synthétisée par le foie et lors de la naissance, le « capteur d'hypoxie » du foie étant peu sensible, l'EPO est produite en quantité insuffisante. D'autre part, l'élimination de l'EPO est plus rapide chez l'enfant prématuré du fait d'une clairance plasmatique et d'un volume de distribution plus importants que chez l'adulte.

b. Les spoliations sanguines

Les prélèvements sanguins répétés au cours des premières semaines de vie sont un facteur majeur d'anémie dite précoce chez le prématuré. Ces spoliations sanguines sont directement liées à la sévérité de l'état clinique de l'enfant et au terme de naissance (1-2). Il a d'ailleurs été montré que c'est la raison pour laquelle une transfusion de concentrés de globules rouges est nécessaire.

De plus, les enfants prématurés présentent des carences relatives en micronutriments nécessaires à l'érythropoïèse (fer, folates, protéines, vitamine B12) résultant de faibles réserves à la naissance avec un faible accroissement post-natal.

3) Signes cliniques

De multiples signes cliniques sont considérés comme symptomatiques de l'anémie du prématuré. On retrouve la pâleur, la tachycardie ou bradycardie, la polypnée, la respiration périodique, les apnées, les difficultés alimentaires et la stagnation pondérale. Cependant aucun n'est spécifique et l'indication d'une transfusion de globules rouges ne peut se décider sur ces seuls signes.

4) Transfusions de concentrés de globules rouges (CGR)

a. Critères de transfusion

L'indication d'une transfusion de CGR repose sur le bénéfice attendu soit sur l'amélioration des signes cliniques (qui ont été identifiés par le médecin prescripteur) soit sur l'oxygénation tissulaire. Cependant, à

l'heure actuelle, aucun critère pré-transfusionnel clinique n'a permis de justifier une transfusion de CGR chez un nouveau-né prématuré. En effet, le bénéfice clinique attendu notamment sur la réduction des apnées, des désaturations et de la fréquence cardiaque (3-4) semble également dépendre d'autres facteurs : l'âge post-natal de l'enfant aux alentours du premier mois de vie (5), une hémoglobine ou un pourcentage d'hématocrite basse en pré-transfusionnel (6-9) et la présence d'apnées ou de respiration périodique en quantité importante en pré-transfusionnel (10-12).

b. Risques associés à la transfusion

Chez le nouveau-né prématuré, plusieurs complications ont été associées à la réalisation de transfusions de CGR :

- L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) notamment chez les prématurés ayant un poids de naissance < 1500g. Elle survient dans les 48 heures suivant la transfusion et correspond à environ un tiers des ECUN (13, 14). Il existe donc une association entre ces deux entités ; cependant, l'ECUN étant multifactorielle, il n'est pas possible d'établir une politique transfusionnelle claire.
- L'hémorragie intraventriculaire (HIV). Plusieurs études rétrospectives et de faible puissance ont retrouvé une association statistique indépendante entre la survenue d'une HIV et une transfusion de CGR dans la première semaine de vie (15-16). Il a également été montré une réduction des HIV lors de mise en place de critères restrictifs de transfusion (16). Il semble donc, même si le lien de causalité n'est pas établi, de ne pas négliger cet élément.
- La mortalité néonatale : une large étude avait mis en évidence un lien entre ces deux entités, notamment en fonction du nombre de transfusion (17). Cependant, il est nécessaire de rester prudent devant le biais possible concernant l'état de santé de ces enfants.

c. Seuils transfusionnels

Devant l'absence de critères biologiques ou cliniques formels, des seuils transfusionnels basés sur l'hémoglobine ou l'hématocrite ont été proposés. Ils sont à intégrer au contexte clinique, à la rapidité d'installation de l'anémie et au mécanisme de cette dernière.

Les complications associées à la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré et les données adultes ont poussé les auteurs à expérimenter des politiques transfusionnelles plus restrictives en tenant compte de l'âge post-natal, de son besoin d'un support ventilatoire ou d'oxygène. Deux essais randomisés comparant ces deux stratégies ont été réalisés : l'étude « The Premature Infants In Need of Transfusion » (PINT) et Iowa. Une réduction significative des besoins transfusionnels à la période néonatale apportés par la stratégie restrictive avec une diminution du nombre de transfusions par enfant et une réduction de l'exposition à différents donneurs ont été montrés (18-19).

A partir de ces études, la Haute Autorité de Santé (HAS) a proposé de nouvelles recommandations en 2015 dont en voici un extrait concernant les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel < 32 SA et pesant moins de 1500g à la naissance :

- Avant le 7^e jour de vie :
 - o 11 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 \geq 30\%$,
 - o 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée ou nécessite un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 < 30\%$;

- Après le 7^e jour de vie :
 - o 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 \geq 30 \%$,
 - o 8 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée avec oxygénodépendance ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 < 30 \%$,
 - o 7 g/dl d'hémoglobine avec un taux de réticulocytes $< 100 \text{ G/l}$ chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée.

d. Modalités pratiques

Chez l'enfant de moins de 32 SA ou qui pèse moins de 1500g, le volume de sang à prescrire est de 15ml/kg (accord professionnel, recommandations HAS 2015). Pour les autres, il est de 20ml/kg. Quel que soit le terme de l'enfant, le débit de transfusion recommandé est de 5ml/kg/h.

La suspension de l'alimentation entérale au cours de la transfusion chez les enfants pesant moins de 1500g est conseillée.

5) Stratégies préventives et alternatives à la transfusion de CGR

Les différentes stratégies préventives qui ont été retenues sont : le clampage retardé ou la traite du cordon ; la réduction des spoliations sanguines ; le fer et l'EPO (que nous développerons ultérieurement).

a. Le clampage retardé et la traite du cordon

Le clampage retardé du cordon d'au moins 30 secondes chez le nouveau-né prématuré, et cela quelle que soit la position de l'enfant par rapport au placenta, est associé à une réduction des besoins transfusionnels (20, 21, 23). Il a également été montré une réduction de l'incidence des HIV et une meilleure

hémodynamique initiale. La traite du cordon a montré des effets similaires (22) mais cette technique manque encore d'évaluation. Dans les deux cas, ces pratiques ne doivent pas retarder la prise en charge de l'enfant.

b. La réduction des spoliations sanguines

De manière constante, les prélèvements sanguins durant la première semaine de vie sont associés aux besoins transfusionnels. Il est donc nécessaire d'avoir une prescription raisonnée des prélèvements sanguins et de minimiser les volumes sanguins nécessaires. Tout cela doit être une préoccupation constante du néonatalogiste.

c. Le fer

La carence martiale est physiologique chez le nouveau-né prématuré. Une supplémentation en fer par voie entérale dès la deuxième semaine de vie, dans la mesure où l'alimentation est supérieure à 100ml/kg, doit être débutée. Les doses préconisées varient beaucoup entre les études, environ 2 à 5 mg/kg/j et cette supplémentation doit être poursuivie pour plusieurs mois.

6) Les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE)

a. Historique

En 1987, le premier essai clinique de la rHu-EPO, chez des adultes atteints d'insuffisance rénale terminale, a démontré que le traitement par rHu-EPO était associé à une réduction des transfusions de CGR et une augmentation de l'hématocrite (24). Les chercheurs ont alors émis l'hypothèse que la rHu-EPO pouvait aider les nouveau-nés prématurés. De plus, des études ont montré que la réponse des progéniteurs érythropoïétiques à l'EPO *in vitro* est préservée chez le nouveau-né prématuré.

En 1990, la première étude pilote de l'effet de l'EPO sur l'anémie du prématuré a été publiée (25). Bien que seulement 7 patients aient été inclus, l'étude montrait une diminution du nombre de transfusion et une

augmentation de l'hématocrite. Cette étude fut le précurseur de nombreux essais randomisés et contrôlés pour tenter de comprendre l'effet de la rHu-EPO sur l'anémie du prématuré et de trouver les patients, la posologie, la supplémentation nutritionnelle et le jour d'instauration du traitement pour limiter les transfusions de CGR chez les nouveaux nés prématurés.

b. Effets des agents stimulants de l'érythropoïèse sur les transfusions de CGR.

Depuis 2006, plusieurs méta-analyses de la Cochrane Library ont été réalisées devant de multiples études sur les effets du traitement par rHu-EPO sur la réduction des transfusions de CGR avec des pratiques très hétérogènes.

La dernière méta-analyse a été effectuée en 2020 comparant des études avec un jour d'initiation du traitement précoce (avant 8 jours de vie) ou tardif (entre 8 et 28 jours de vie) ; une dose de rHu-EPO hebdomadaire (< 500UI/kg/semaine vs. > ou = 500UI/kg/semaine) et une dose de fer associée (26-27).

Lors du traitement précoce, on retrouvait :

- Une diminution de 14% du nombre d'enfants exposés aux transfusions de CGR (Risque Relatif (RR) : 0,72 [0,65-0,79])
- Pas de réduction significative du volume total de CGR reçu chez les enfants ayant au moins une transfusion de CGR.

Lors du traitement tardif, on retrouvait :

- Une diminution de 17% du nombre d'enfants exposés aux transfusions de CGR (Risque Relatif (RR) : 0,79 [0,74-0,85])

À la suite de ces résultats, les auteurs ne recommandent pas l'usage précoce ou tardif de la rHu-EPO dans cette indication.

Une étude récente randomisé (PENUT trial) (28) a évalué l'effet de fortes doses de rHu-EPO (1000 UI/kg/48h, 6 doses au total en intraveineux puis 400 UI/kg, 3 fois/semaine, jusqu'à 32 semaines d'âge post-

menstruel en sous-cutané) administrées dès le premier jour de vie sur le neurodéveloppement des nouveau-nés d'âge gestationnel < 28 semaines. On retrouvait :

- Une diminution de 15% du nombre d'enfants exposés aux transfusions de CGR (RR : 0,85 [0,80-0,90])
- Une réduction du volume total de CGR reçu chez les enfants ayant au moins une transfusion de CGR.
- Une réduction du nombre total de transfusion de CGR reçus.

Cela montre que les fortes doses de rHu-EPO sont bénéfiques dans la réduction des besoins transfusionnels.

c. Autres effets des agents stimulants l'érythropoïèse

Le traitement par des agents stimulants de l'érythropoïèse peut également être responsable d'effets moins souhaitables :

- Douleur liée à l'administration sous-cutanée avec nécessité de l'utilisation de saccharose et de crème anesthésiante.
- Diminution de la ferritinémie avec nécessité d'une supplémentation martiale et d'une surveillance bimensuelle du bilan martial.
- Neutropénie et majoration du nombre de plaquettes.

Concernant les morbidités chez le nouveau-né prématuré, il a été, à de multiples reprises, évoqué un risque plus élevé de développer une rétinopathie du prématuré de haut grade et un rôle protecteur concernant l'ECUN (29-30).

Les dernières études à ce sujet et notamment l'étude PENUT, ne retrouvaient aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne la rétinopathie, l'ECUN et les compétences neuro-développementales à l'âge corrigé de 2 ans.

d. Schéma d'administration

En France, le schéma thérapeutique recommandée est de 250 UI/kg de rHU-EPO, trois fois par semaine par voie sous-cutanée (750 UI/kg/semaine). La durée de traitement est de 6 semaines à débiter le plus rapidement possible dès le début de la supplémentation de l'enfant en fer, co-facteur indispensable à l'efficacité des ASE.

Selon l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), le Neorecormon® (époétine bêta, forme de rHu-EPO) est indiqué pour les nouveau-nés prématurés de poids de naissance inférieur à 1500 grammes et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

Quant à elle, la darbepoïétine, forme à demi-vie prolongée de la rHu-EPO, n'a pas l'AMM pour la prévention de l'anémie du prématuré en France.

La société française de néonatalogie recommande la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré de poids de naissance inférieur à 1500g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 32 semaines.

7) Pourquoi cette étude ?

L'anémie du prématuré est un problème central en néonatalogie et son traitement doit être le plus optimal possible. Au CHRU de Tours, la supplémentation par EPO a été arrêté il y a plus de 10 ans. Devant les méta-analyses montrant des résultats modestes de son usage, nous avons décidé de réaliser une étude sur une population récente pour savoir s'il semblait bénéfique de reprendre l'EPO au CHRU de Tours. En effet actuellement, un tiers des services de néonatalogie français n'utilisent plus les ASE.

INTRODUCTION

Introduction

L'anémie est fréquente chez les nouveau-nés nés prématurément ou ayant un poids de naissance inférieur à 1500 grammes. Elle est favorisée par la spoliation sanguine, le faible volume sanguin circulant, la faible durée de vie des globules rouges, l'augmentation rapide du volume sanguin et au déficit de l'action de l'érythropoïétine (EPO) (31). Le principal élément utilisé pour palier à cette anémie est la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) qui est particulièrement fréquente chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) (32). Mais celle-ci possède des risques non négligeables dont la probable augmentation de la mortalité néonatale, de la morbidité néonatale (dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et ECUN), du risque d'infection virale et l'exposition à de multiples donneurs (33-34).

La prévention des transfusions de CGR est donc importante et consiste en une limitation des prélèvements sanguins, l'utilisation de critères de transfusion restrictifs, la supplémentation en fer (35), le clampage retardé du cordon et l'administration l'érythropoïétine recombinante humaine (rHu-EPO) (36).

La rHu-EPO pour prévenir et traiter l'anémie du prématuré a fait l'objet de nombreuses études contrôlées randomisées ces 30 dernières années avec plus de 3000 enfants (26, 27). Elles étudient des populations (mais dans l'ensemble les nouveau-nés de moins de 32 SA et de poids inférieur à 1500 grammes), des doses, des durées de traitement et une mise en place précoce ou tardive différentes. Il a été montré que l'utilisation de la rHu-EPO diminuent le nombre de nouveau-nés transfusés, le nombre de transfusions de CGR par enfant et l'exposition aux donneurs (26, 27, 38, 39). Sur la mise en place précoce ou tardive de la rHu-EPO qui a été défini arbitrairement à 8 jours de vie, il semble que l'utilisation précoce soit plus bénéfique. La Haute Autorité de Santé n'a pas émis de recommandations sur son utilisation pour les enfants nés prématurément compte-tenu des éléments scientifiques disponibles ne permettant pas de conclure à un bénéfice réel pour cette population (55). De son côté, la Société Française de Néonatalogie a publié des recommandations plutôt en faveur de son utilisation (30).

La rHu-EPO, du fait des questionnements persistants sur ses bénéfices/risques, est donc un traitement controversé en néonatalogie.

Une enquête téléphonique réalisée en 2020 sur l'utilisation de la rHu-EPO dans les réanimations néonatales de niveau III en France métropolitaine et d'outre-mer a montré que la supplémentation en rHu-EPO est utilisée dans 77% des centres de types III (53/69) avec une utilisation par voie sous cutanée (SC) seule dans 47% des cas et par voie sous-cutanée ou intraveineuse (IV) dans 49% des cas.

Dans le service de néonatalogie du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours, nous n'utilisons pas la rHu-EPO contrairement au centre hospitalier régional (CHR) d'Orléans.

Dans ce contexte d'hétérogénéité des pratiques, il a nous semblé intéressant d'évaluer l'intérêt du traitement par la rHu-EPO pour la réduction des besoins transfusionnels dans le cadre de l'anémie du prématuré dans une cohorte contemporaine à l'aide d'une étude rétrospective comparative menée sur 3 années (2018-2020) chez les nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA, hospitalisés en néonatalogie du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans.

MATERIEL ET METHODES

Matériels et méthodes

1) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative bi-centrique qui a été menée dans les services de néonatalogie du centre hospitalier régional universitaire de Tours et du centre hospitalier régional d'Orléans sur une période de 3 ans de janvier 2018 à décembre 2020.

2) Éthique

Un avis favorable du comité local d'éthique a été obtenu sous la référence 2020-048 et l'étude a été enregistrée dans le registre des traitements informatiques de la CNIL du CHRU de Tours sous la référence 2020-096.

Un courrier d'information a été envoyé aux parents pour les informer de l'utilisation des données d'hospitalisation de leur enfant. Les parents pouvaient s'y opposer s'ils le souhaitaient. L'enfant était, alors, exclu de l'analyse des résultats.

3) Population de l'étude

Tous les nouveau-nés de moins de 34 SA hospitalisés au CHRU de Tours ou au CHR d'Orléans de janvier 2018 à décembre 2020, traités ou non par rHu-EPO, étaient éligibles. Les nouveau-nés exclus étaient ceux ne répondant pas aux critères validés de traitement par rHu-EPO (poids > 1500g, admission dans le centre investigateur après 7 jours de vie), ayant des facteurs susceptibles d'influencer les besoins transfusionnels indépendamment de l'EPO et de l'anémie du prématuré (chirurgie dans les 28 premiers jours de vie pour une malformation congénitale (hors canal artériel persistant ou ECUN), porteur d'une cardiopathie congénitale, ayant reçu une transfusion in utero, présentant une hémolyse néonatale immunologique ou génétique) et ceux décédés avant 14 jours de vie (durée d'exposition à la rHu-EPO trop courte).

4) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt du traitement par la rHu-EPO pour la réduction des besoins transfusionnels dans le cadre de l'anémie du prématuré. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le profil de patients qui pourrait bénéficier de la rHu-EPO dans notre cohorte ; la dynamique transfusionnelle selon le traitement par rHu-EPO ; les facteurs associées au besoin transfusionnel.

5) Protocole de traitement par rHu-EPO

Au CHRU de Tours, les nouveau-nés ne reçoivent pas de rHu-EPO.

Au CHR d'Orléans, les enfants reçoivent du Neorécormon® selon certains critères : un âge gestationnel inférieur à 34 SA et un poids de naissance inférieur à 1500g. Le protocole d'administration du Neorécormon® est bien codifié. Il était débuté à partir de 7 jours de vie à la dose de 250UI/kg 3 fois par semaine en IV ou SC pour une durée de 6 semaines, ou jusqu'à un âge corrigé de 36 SA. En cas de transfusion de CGR, il n'y avait pas d'arrêt du Neorécormon®.

Les critères transfusionnels retenus dans les deux centres sont identiques et correspondent à ceux de la HAS (cf. Préambule, 55).

6) Collecte des données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers informatisés ou papiers.

a. Enfants

i. Données néonatales

Les données suivantes étaient recueillies concernant les causes de la prématurité (menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin ou hématome rétro placentaire), la corticothérapie de maturation fœtale, la neuro-protection anténatale par sulfate de magnésium, les modalités de l'accouchement, les données relatives à la naissance (terme, sexe,

poids et périmètre crânien) et la prise en charge néonatale immédiate (score d'APGAR à 5 minutes, administration de surfactant exogène, intubation ou massage cardiaque externe).

ii. Données relatives au parcours de prématurité

Les données relatives à la prise en charge du nouveau-né (poids à J7 et J28, durée de ventilation mécanique, de ventilation non invasive, durée du cathéter central, nutrition entérale complète) et les données relatives à la morbidité ou mortalité néonatale (persistance du canal artériel, entérocolite ulcéro-nécrosante, hémorragie intra-ventriculaire, rétinopathie et maladie respiratoire sévère) ont également été recueillies.

Le canal artériel persistant se définit par la non-fermeture de la structure vasculaire entre l'aorte et l'artère pulmonaire, indispensable à la circulation fœtale au bout de 48-72 heures de vie.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est une pathologie inflammatoire du tube digestif d'étiologie multifactorielle dont le diagnostic s'appuie sur la clinique et l'imagerie. Sa sévérité repose sur la classification de Bell modifiée. Les ECUN pris en compte dans notre étude étaient celles avérées c'est-à-dire à partir du stade IIA (**Figure 1**).

L'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) a également une classification selon Papile qui est la suivante :

- *Grade 1* : hémorragie confinée à la zone germinative sous-épendymaire du ventricule latéral,
- *Grade 2* : hémorragie présente dans un ventricule latéral non dilaté (occupant moins de 50 % du ventricule latéral),
- *Grade 3* : hémorragie présente dans un ventricule latéral dilaté (occupant plus de 50 % du ventricule latéral),
- *Grade 4* : hémorragie intraventriculaire associée à un infarctus ischémique-hémorragique périventriculaire.

Les HIV de hauts grades sont définis par le grade 3 et 4.

La rétinopathie du prématuré (ROP) se définit par 5 stades et selon 3 zones. Elle doit être prise en charge dès le stade 3 (**Figure 2**). Dans notre étude, nous avons recueillies les rétinopathies quel que soit leur stade.

La maladie respiratoire sévère était définie comme le besoin d'oxygène ou d'un support respiratoire au terme équivalent de 40 SA.

b. Données relatives à la prise en charge de l'anémie du prématuré

Les facteurs de risque de transfusions multiples (hémoglobine à la naissance, spoliations sanguines des 3 premiers jours de vie, jour de vie de la première transfusion, le respect du protocole d'indication des transfusions de CGR) , les modalités de traitement par rHu-EPO (jour de vie d'introduction de rHu-EPO, nombre de doses reçues), la supplémentation en fer et foldine (jour de vie d'introduction du fer et de la foldine, dose maximale quotidienne de fer reçue, dose cumulée de fer reçue sur les 6 premières semaines de vie) et les caractéristiques des transfusions de CGR (nombre de transfusions, volume transfusé en ml) ont également été recueillies.

7) *Analyses statistiques*

La distribution normale de chaque variable continue dans la condition de mesure était évaluée par un test d'Agostino-Pearson avant toute analyse. En cas de distribution normale de la variable dans les 2 conditions d'analyse, les valeurs de la variable étaient exprimées en moyenne (écart-type). Un test paramétrique pour échantillons indépendants (t-test) était réalisé pour la comparaison en analyse univariée. En cas de distribution anormale de la variable dans une des conditions de mesure, les résultats étaient exprimés en médiane [valeur minimale-valeur maximale] et un test non paramétrique de Mann-Whitney était appliqué pour la comparaison de ces 2 conditions. Pour explorer une possible association indépendante entre le volume total de CGR transfusé (mL) et le traitement par rHu-EPO, une régression multiple descendante a été appliquée en incluant dans l'analyse d'autres facteurs préalablement associées aux transfusions multiples de CGR chez les nouveau-nés prématurés (terme de naissance, taux d'hémoglobine à la naissance, spoliations sanguines et jour de vie lors de la première transfusion de CGR). Pour explorer l'association du

traitement par rHu-EPO avec la survenue d'une transfusion de CGR au-delà du 35^{ème} jour de vie, une analyse de l'Odds-Ratio (OR) a été appliquée.

Le seuil de significativité pour toutes nos analyses était strictement inférieur à 5% ($p < 0,05$). Le logiciel de statistique utilisé était Graph Pad PRISM version 5 (Graph Pad inc., USA).

RESULTATS

Résultats

1) Besoins transfusionnels des enfants répondant aux indications de la rHu-EPO

De janvier 2018 à décembre 2020, 1073 enfants de moins de 34 SA ont été hospitalisés au CHRU de Tours ou CHR d'Orléans. 519 enfants ont été exclus et 554 enfants répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ces enfants, 261 ont reçu du rHu-EPO (groupe rHu-EPO +) et 292 enfants étaient non traités (groupe rHu-EPO –) (**Figure 3**).

Après une première analyse de nos résultats, on observe que tous les enfants nés après 30 SA ne nécessitent pratiquement pas de transfusion de concentrés de globules rouges avec un nombre moyen de transfusion par enfant à 0,14 (**Figure 4**). De plus, chez ces 235 enfants nés à plus de 30 SA, la quasi-totalité des enfants ne recevaient pas de transfusion au cours de leur séjour néonatal quel que soit l'exposition ou non à la rHu-EPO (134/149 (89,9 %) dans le groupe rHu-EPO- et 79/86 (91,9 %) dans le groupe rHu-EPO+) (**Figure 5**). Compte-tenu des faibles besoins transfusionnels à partir d'un terme de naissance de 30 SA, nous avons étudié pour la suite de ce travail, l'effet du traitement par rHu-EPO sur la population des nouveau-nés nés avant 30 SA.

2) Caractéristiques des enfants ayant un terme de naissance inférieur à 30 SA

a. Données périnatales

Au total, 319 enfants de moins de 30 SA ont été étudiés comprenant 144 enfants dans le groupe rHu-EPO- et 175 enfants dans le groupe rHu-EPO+. 100% des enfants sont nés au CHRU de Tours pour le groupe rHu-EPO- et 99,5% au CHR d'Orléans pour le groupe rHu-EPO+. L'âge gestationnel médian était comparable entre les deux groupes ($27^{5/7}$ vs $27^{4/7}$, $p = 0,28$). Dans le groupe rHu-EPO +, le poids médian à la naissance était plus faible à la limite de la significativité (1000g vs. 915g, $p = 0,053$) (**Tableau 1**). En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au pourcentage de petits poids pour l'âge gestationnel (**Tableau 1**).

b. Parcours néonatal et morbidités selon le centre de soins chez les enfants nés à moins de 30 SA

Au CHRU de Tours, les enfants recevaient plus de sulfate de magnésium en anténatal (74,3% vs. 58,2%, $p=0,003$), étaient plus souvent intubés en salle de naissance (61,1% vs. 42,3%, $p=0,0008$) et recevaient plus de surfactant (89,6% vs. 68%, $p < 0,0001$) de manière significative. En revanche, les groupes étaient comparables en ce qui concerne la cause de la prématurité, la voie d'accouchement et le score d'APGAR à 5 minutes (**Tableau 1**).

Au CHR d'Orléans, le poids médian à J7, J28 était inférieur à celui des enfants du centre de Tours. Cependant, la variation moyenne du Z-score entre la naissance et J28 était significativement inférieur dans la population des enfants pris en charge au centre d'Orléans par rapport au centre de Tours, en faveur d'un déficit de croissance post-natale du premier mois moins important chez les enfants pris en charge au centre d'Orléans (**Tableau 1**).

Concernant la mortalité et les morbidités sévères, le centre de Tours présentait une plus forte prévalence des cas d'ECUN (Tours : 5,5% vs. Orléans : 1,7%, $p=0,02$) et de maladie respiratoire sévère à l'âge-équivalent du terme (Tours : 20,5% vs. Orléans : 10,8%, $p=0,03$). En parallèle, les 2 centres étaient équivalents concernant la durée médiane de ventilation mécanique, les HIV de haut-grade, les ROP nécessitant le recours au laser et la mortalité à la période néonatale (**Tableau 1**).

3) Besoins transfusionnels chez les nouveau-nés avec un terme de naissance inférieur à 30 SA selon le traitement par rHu-EPO

a. Pourcentage d'enfants non transfusés

Pour rappel, dans notre population des moins de 30 SA ($n=319$), 175 enfants (55%) ont été traités par rHu-EPO. Dans l'ensemble de la population des enfants nés avant 30 SA, 29.2% des enfants ne nécessitaient pas de transfusion de CGR dans le groupe rHu-EPO- (42/144) et 36.6 % dans le groupe rHu-EPO+ (64/175)

($p=0,16$). Les 108 enfants ayant un terme de naissance inférieur à 27 SA ont reçu au moins une transfusion de CGR au cours de leur parcours néonatal quel que soit l'exposition ou non à la rHu-EPO (**Figure 5**). Concernant les enfants ayant un terme entre 27 SA et 27+6 SA, 30% (21/69) n'ont pas eu besoin de transfusion de CGR à la période néonatale sans différence détectable selon le traitement par rHu-EPO ou non. Chez les 28-29 SA, le pourcentage d'enfants non transfusés au cours de leur parcours néonatal était plus important chez les enfants traités par rHuEPO (rHuEPO- : 49,2% vs. rHuEPO+ : 70,2%, $p=0,011$) (**Figure 3**). Ainsi, nos données mettent en évidence un bénéfice du traitement par rHu-EPO concernant l'exposition aux CGR uniquement chez les enfants ayant un terme de naissance entre 28 SA+0 jour et 29 SA+6 jours.

b. Nombre moyen de transfusions au cours du parcours néonatal

Dans la population totale des enfants nés avant 30 SA, le nombre moyen de transfusion de CGR par enfant ne diffère pas entre les deux groupes (rHuEPO- : 2 (2,2) transfusions/enfant vs. rHuEPO+ : 2,3 (2,8) transfusions/enfants, $p=0,78$) (**Tableau 2**). En s'intéressant plus spécifiquement au terme de naissance, seuls les enfants du groupe rHu-EPO+ ayant un terme de naissance entre 26+0 SA et 26+ 6 SA avaient reçu significativement plus de transfusions de CGR (2,5 transfusions/enfant dans le groupe rHu-EPO- vs 4 transfusions/enfant dans le groupe rHu-EPO+, $p=0,04$) (**Figure 4**).

En considérant uniquement la population des enfants ayant reçus au moins une transfusion de CGR au cours de leur parcours néonatal, le nombre de transfusion moyen de CGR par enfant était significativement plus élevé dans le groupe rHu-EPO+ ($p=0,007$) (**Tableau 2**).

Concernant le nombre moyen de transfusions par enfant, le traitement par rHu-EPO dans notre population ne montre pas de bénéfice.

c. Volume de concentrés de globules rouges transfusés selon le traitement par rHu-EPO

En considérant l'ensemble de la population des enfants de moins de 30 SA, le volume médian de CGR transfusé par enfant était inférieur chez les enfants exposés à la rHu-EPO sans, cependant, atteindre le seuil de significativité (rHu-EPO - : 29 mL vs. rHu-EPO+ : 22,5 mL, $p=0,14$).

Dans la population des enfants transfusés, la quantité médiane de CGR reçus (en millilitres) par enfant était similaire quel que soit l'exposition à la rHu-EPO (rHu-EPO- : 44 mL vs. rHu-EPO+ : 40,5 mL, $p = 0,76$).
(Tableau 2).

Les différences observées entre le nombre de CGR transfusés et le volume de CGR reçu s'expliquent par des pratiques différentes selon les centres avec un volume moyen par transfusion de CGR de 17,4 mL/kg (2,8) au CHU de Tours et 14,5 mL/kg (1,9) au CHR d'Orléans ($p < 0,0001$).

Les résultats obtenus à partir de l'analyse des volumes de CGR transfusés semblent plus cohérent pour l'analyse de l'effet du traitement par rHu-EPO. Une réduction des besoins transfusionnels est observée dans le groupe rHu-EPO mais qui reste, cependant, assez modeste et non significatif. Ainsi, nous avons considéré pour la suite des analyses que le reflet des besoins transfusionnels de nos 2 groupes d'enfants correspondait plutôt au volume de CGR reçus plutôt qu'au nombre moyen de transfusions.

4) Variation de pratiques transfusionnelles selon les centres de soins et le traitement par rHu-EPO

Pour comprendre et préciser les effets potentiels du traitement par rHu-EPO, l'impact des autres facteurs associées aux transfusions multiples chez le nouveau-né prématuré dans cette population est également important à considérer.

a. Facteurs influençant le risque de transfusions de CGR multiples

Nous avons étudié dans notre population, les facteurs associés aux transfusions multiples dans chacun des centres de l'étude (décrits dans l'introduction et le préambule) (**Tableau 2**).

L'hémoglobine à la naissance ne différait pas entre les deux groupes (14,5 vs 14,4 g/dL, $p=0,68$).

La quantité médiane en millilitre des spoliations sanguines des 3 premiers jours de vie était plus importante au centre d'Orléans par rapport au centre de Tours (Tours : 4,56 mL [2,42-9,73] vs Orléans : 5,01 mL [2,07-12,75], $p=0,0016$).

Les enfants du groupe rHu-EPO + avaient un jour médian d'introduction du fer et de la spécialfodine plus précoce ($p < 0,0001$). La dose maximale quotidienne de fer et la dose moyenne cumulée de fer reçue sur les 6 premières semaines de vie étaient également plus importantes ($p < 0,0001$).

Le jour de vie médian de la première transfusion de CGR était de 6,5 jours dans le groupe rHu-EPO+ contre 8 jours dans le groupe rHu-EPO- ($p = 0,005$) (**Tableau 2**). Cependant, si on s'intéresse aux premières transfusions de CGR réalisées avant et au 21^{ème} jour de vie, le jour médian de la première transfusion dans les 2 groupes devient similaire (rHu-EPO- : médiane 6 [0-21] vs. rHu-EPO+ : médiane 6 [0-20], $p=0,3$).

L'analyse des valeurs d'hémoglobinémie indiquant les transfusions de CGR en fonction du jour de vie ne met pas en évidence de seuils transfusionnels différents entre les 2 centres (**Figure 6**).

b. Facteurs associés de manière indépendante au volume de CGR reçus à la période néonatale

Dans notre population d'étude, nous avons voulu explorer si le traitement par rHu-EPO pouvait être associé de manière indépendante au volume de CGR reçu. Nous avons inclus dans l'analyse les autres facteurs associés aux multi-transfusions chez le nouveau-né prématuré (terme de naissance, taux d'hémoglobine à

la naissance, jour de vie lors de la première transfusion, spoliations sanguines). Le traitement par rHu-EPO n'était pas associé de manière significative au volume transfusé (**Tableau 3**). Les 2 facteurs associés de manière indépendante étaient le terme de naissance et le jour de vie lors de la première transfusion (**Tableau 3**).

c. Traitement par rHu-EPO et transfusion de CGR tardive

Pour analyser de manière plus précise l'effet de la rHu-EPO sur la prévention des transfusions de CGR chez les nouveau-nés de 28-29 SA, nous nous sommes intéressés aux enfants selon l'absence de transfusion au cours de leur parcours néonatal, le besoin d'une seule transfusion (enfants mono-transfusés) ou le besoin de plusieurs transfusions (enfants multi-transfusés) (**Figure 5**). Ainsi, il semblerait que la différence observée précédemment sur les 28-29SA s'appuie sur les enfants mono-transfusés (**Figure 7**).

Chez les 56 enfants mono-transfusés, le jour de vie médian de transfusion de CGR est de 12 jours dans le groupe rHu-EPO + contre 22 jours dans le groupe rHu-EPO – (**Figure 8**). De plus, le pourcentage d'enfants transfusés du groupe rHu-EPO+ qui ont un jour de vie de la première transfusion supérieur à 35 jours est moins important de manière significative que ceux du groupe rHu-EPO – (**Figure 9**). Concernant la survenue d'une transfusion de CGR après 35 jours de vie dans notre population, le traitement par rHu-EPO était protecteur avec un odds-ratio (OR) à 0,51 (intervalle de confiance 95% (CI 95%) [0,33-0,78], $p=0,002$).

Par conséquent, la rHu-EPO pourrait prévenir la survenue d'une transfusion tardive chez les 27- 29 SA.

DISCUSSION

Discussion

Cette étude rétrospective, comparative avait pour objectif d'évaluer l'intérêt du traitement par rHu-EPO pour réduire les besoins transfusionnels dans le cadre de l'anémie du prématuré dans une cohorte contemporaine d'enfants nés entre 2018 et 2020.

Sur les 554 enfants inclus, les enfants nés après 30 SA avaient de très faibles besoins transfusionnels avec un nombre moyen de transfusion de CGR par enfant à 0,14 ainsi qu'une absence de transfusion de CGR pour 89,9% des enfants du groupe rHu-EPO- et 91,9% du groupe rHu-EPO+. Les enfants nés à moins de 30 SA avaient, quant à eux, une réduction non significative des besoins transfusionnels avec 29,2% d'enfants non transfusés dans le groupe rHu-EPO+ et 36,6% dans le groupe rHu-EPO- ($p=0,16$). Dans la population des enfants transfusés de moins de 30 SA, on retrouvait un volume de CGR reçus par enfant similaire (40,5 mL vs 44 mL, $p=0,76$). Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le traitement par rHu-EPO et le volume transfusé. Dans le groupe rHu-EPO+, les spoliations sanguines sur les 3 premiers jours de vie étaient plus importantes ($p=0,0016$). Dans ce même groupe, la première transfusion de CGR était plus précoce. Il y avait également moins d'enfants initialement transfusés après 35 jours de vie.

L'analyse des données de notre étude a, par conséquent, mis en évidence :

- i) de très faibles besoins transfusionnels chez les enfants nés après 30 SA quel que soit l'exposition à la rHu-EPO ;
- ii) un bénéfice du traitement par rHu-EPO concernant l'exposition aux CGR uniquement chez les enfants ayant un terme de naissance entre 28 SA+0 jour et 29 SA+6 jours ;
- iii) une réduction des besoins transfusionnels dans le groupe rHu-EPO mais qui reste, cependant, modeste et non significatif ;

iv) l'absence d'association entre le traitement par rHu-EPO et le volume transfusé

v) un effet protecteur de la rHu-EPO concernant la survenue d'une transfusion après 35 jours de vie.

Dans un premier temps, notre étude a montré que les enfants prématurés nés à plus de 30 SA ne sont pratiquement pas transfusés et que les enfants nés à moins de 30 SA sont d'autant plus transfusés que leur terme de naissance est bas. En effet, si l'on reprend la physiopathologie de l'anémie du prématuré, elle est d'autant plus sévère que l'enfant naît prématurément. Cela est lié à plusieurs facteurs dont certains sont liés au terme de naissance : les réserves en fer du fœtus croissent avec l'âge gestationnel grâce à un transport transplacentaire du fer qui augmente en réponse à la croissance rapide du fœtus sur le troisième trimestre de grossesse et à une accrétion du fer contre un gradient de concentration (39) ; l'EPO sérique, facteur de croissance nécessaire à l'érythropoïèse, est d'autant plus bas que la naissance est prématurée. On sait également qu'en général, les enfants nés à un terme plus avancé ont un parcours néonatal plus simple et nécessitent un monitoring biologique moins régulier donc moins de spoliations sanguines. Une étude en 2018, sur une population de nouveau-nés de moins de 32 SA et moins de 1500g, a montré que plus le terme était bas et le poids de naissance également, plus l'enfant recevait de transfusions de CGR (40).

Dans notre étude, les deux centres utilisaient les recommandations de la HAS pour la transfusion de CGR chez les prématurés et il s'agissait d'une politique restrictive. En effet, de nombreuses complications sont associées aux transfusions et notre but en tant que néonatalogiste est de les diminuer notamment en passant par cette politique restrictive. Dans la littérature, de multiples études ont comparé une politique libérale à une politique restrictive. Deux essais randomisés (18,19) en 2005 et 2006, ont évalué ces stratégies et il en ressortait une réduction significative des besoins transfusionnels à la période néonatale avec une diminution du nombre de transfusions par enfant (Différence moyenne -1,12 IC95% [-1,75,-0,49], $p=0,00046$) (41). En 2011, Baer et al., se sont intéressés au nombre de transfusion de CGR au cours des séjours en néonatalogie en fonction du terme de naissance et montraient une diminution du nombre de CGR reçus chez les enfants prématurés transfusés d'âge gestationnel moyen à 35 +/- 4SA après la mise en place d'une

politique restrictive (42). Enfin, une étude récente (43) s'intéressant aux enfants pesant moins de 1000g a comparé l'effet de la stratégie transfusionnelle restrictive à celle libérale et n'a pas montré de différence sur le critère composite décès ou invalidité à 24 mois d'âge corrigé. En revanche, on retrouvait une diminution de l'incidence de transfusion de CGR dans la stratégie transfusionnelle restrictive (400/492 soit 81,3% enfants transfusés pour la stratégie libérale contre 315/521 soit 60,5% dans la stratégie restrictive). Lorsque l'on regarde la Cochrane 2020, on observe un nombre de transfusion moyen pouvant varier de 1 à 5 selon les études mais le plus souvent aux alentours de 2-3 ces dernières années (26,27). Le nombre de transfusion moyen par enfant dans notre étude est par conséquent en accord avec la littérature.

Les pratiques transfusionnelles ont donc beaucoup évolué ces dernières décennies avec le constat constant que l'utilisation de critères de transfusions de CGR restrictifs est meilleure pour les enfants prématurés avec une diminution de l'exposition aux transfusions qui elles-mêmes peuvent être responsable de graves complications et est un argument qui diminue l'intérêt de l'EPO par rapport aux années 2000-2010.

Concernant le rôle de la rHu-EPO, notre étude ne montrait pas d'intérêt à son utilisation. D'une part, les enfants nés à plus de 30 SA n'étaient pratiquement pas transfusés et l'effet de la rHu-EPO était non significatif sur notre objectif principal. Il semble, par conséquent, être inutile de l'utiliser chez cette population. Cependant, dans la littérature, cela ne semble pas avoir été abordé. Il serait donc intéressant d'étudier spécifiquement la rHu-EPO chez les plus de 30 SA au vu de l'évolution des pratiques transfusionnelles. D'autre part, chez les prématurés nés à moins de 30 SA, il n'y avait pas de bénéfice significatif. Arif *et al.*, en 2005, dans une cohorte de 292 enfants avaient montré une diminution significative du besoin transfusionnel dans le groupe recevant de la rHu-EPO (47% vs 62,6%, $p < 0,001$) (44). Ohls *et al.*, n'avait pas trouvé, quant à eux de baisse significative du nombre d'enfants transfusés ($p = 0,56$ et $0,25$) (45). De multiples études trouvent des résultats contradictoires à ce sujet. En effet, les populations étudiées ne sont pas les mêmes, les doses d'EPO également, il est donc difficile de conclure. Cependant, la dernière revue de la Cochrane de 2020, montrait une diminution de l'utilisation d'une ou

plusieurs transfusions de CGR mais avec une qualité de preuves faibles : le traitement précoce par rHu-EPO diminuait de 14% le nombre d'enfants exposés aux transfusions de CGR (RR: 0,79 [0,74-0,85]) ; le traitement débuté plus tardivement montrait une réduction similaire de 17% du nombre d'enfants exposés aux transfusions (RR: 0,72 [0,65-0,79]) (26,27).

L'utilisation de la rHu-EPO, au vu de l'ensemble de ces données, ne semble pas entraîner une réelle baisse du nombre de transfusion par enfant ; par conséquent son intérêt sur ce point est faible.

Sur notre population de moins de 30 SA, le nombre moyen de transfusion par enfant était de 2 dans le groupe rHu-EPO- et 2,2 dans le groupe rHu-EPO+. Dans la littérature il est observé une diminution du nombre moyen de transfusion. En 2016, Song et al., sur une cohorte de 700 patients, a montré un nombre moyen de transfusion par enfant à 2,2 dans le groupe non exposé à la rHu-EPO et 1,1 dans le groupe exposé (46). Des études plus anciennes ont fait le même constat, notamment Carnielli et al. qui sur une population d'enfants nés avant 32 SA et ayant un poids de naissance inférieur à 1750g, a montré que l'utilisation de la rHu-EPO associée à la supplémentation en fer diminuait le nombre de transfusion (2,9 vs. 1, p=0,035) ; sans supplémentation en fer, la différence n'était pas significative (2,9 vs. 1,3, p=0,065) (47). De même, Avent et al., sur une population sud-africaine, avait retrouvé une diminution du nombre de transfusion lors de l'utilisation de rHu-EPO à la dose de 250UI/kg/dose ou 400UI/kg/dose par rapport à un groupe sans rHu-EPO (p = 0,0352) (48). Haiden et al., n'avait pas retrouvé de différence significative sur la réduction du nombre de transfusion sur une population européenne plus proche de la nôtre (2 vs. 4,5, p = non significatif) (49). Un essai randomisé (28) publié récemment dont l'objectif primaire était d'évaluer l'effet de fortes doses de rHu-EPO administrées dès le premier jour de vie sur le neurodéveloppement des nouveau-nés < 28 SA a montré que pour les enfants requérant des transfusions de CGR, le traitement par rHu-EPO (vs. placebo) réduisait le nombre total de transfusions de CGR reçues au cours du parcours néonatal (groupe rHu-EPO, moyenne : 3,5 vs. groupe placebo, moyenne: 5,2, RR: 0,66 [0,59-0,75]) et le volume total de CGR reçu (groupe rHu-EPO, moyenne 47,6 mL vs. groupe placebo, moyenne 76,3 mL).

Ces données sont plutôt convaincantes quant à la diminution des besoins transfusionnels mais avec de fortes doses administrées précocement. Ainsi, la rHu-EPO ne permet pas à elle seule d'envisager l'absence de transfusion de CGR.

Aucune étude n'a donc retrouvé notre résultat. Nous nous sommes rendu compte que cette différence avec la littérature était dû à des pratiques transfusionnelles différentes entre nos deux centres avec des volumes transfusionnels par transfusion plus bas au CHR d'Orléans. Le critère de volume de CGR reçu nous a alors paru beaucoup plus intéressant que le nombre de transfusion par enfant pour refléter les besoins transfusionnels.

Sur l'ensemble de notre population des moins de 30SA, le volume médian de CGR transfusé par enfant était inférieur chez les enfants ayant reçu un traitement par rHu-EPO sans atteindre le seuil de significativité (rHu-EPO - : 29 mL vs. rHu-EPO+ : 22,5 mL, $p = 0,14$). Dans la littérature, Carnielli et *al.*, retrouvaient une réduction significative du volume médian transfusé lors de l'exposition à la rHu-EPO associé à une supplémentation martiale ou lors de l'exposition seule à la rHu-EPO comparativement au groupe contrôle avec respectivement $p = 0,009$ et $p = 0,028$ (47). Lauterbach et *al.*, retrouvaient une réduction significative du volume médian transfusé lors de l'exposition à la rHu-EPO avec un volume médian entre le jour 7 et 37 de vie de 18.6 mL contre 46.8 mL et entre le jour 7 et le jour de la sortie 35.8 mL contre 94.2 mL ($p < 0.04$) (50). La revue de la littérature de la Cochrane 2020, comprenant 7 études soit 581 enfants, retrouvait une diminution significative de 6,8 ml/kg de volume transfusé de CGR par enfant (95% CI -11.5 to - 2.1) (26). Notre étude, bien que non significative, tend vers le même constat que la littérature, soit une diminution de volume transfusionnel lors de l'exposition à la rHu-EPO. Cependant, devant la bonne tolérance clinique des transfusions chez les enfants nés prématurément, cette diminution ne me semble pas assez importante.

Dans notre étude, la rHu-EPO semblait prévenir de façon statistiquement significative la survenue d'une première transfusion tardive (après 35 jours de vie). La littérature n'est pas très exhaustive à ce sujet mais

une méta-analyse en 2002 a étudié l'effet de la rHu-EPO sur les transfusions tardives (après 22 jours de vie) dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. Cette méta-analyse étudiait des doses différentes de rHu-EPO variant de 100UI/kg/semaine à 1400UI/kg/semaine et a montré que les enfants du groupe rHu-EPO avaient reçu moins de transfusions de CGR tardives que ceux du groupe placebo avec un rapport de cotes (OR) = 0,33 et un intervalle de confiance (IC) à 95% [0,21-0,51]. De plus, la taille de l'effet de la rHu-EPO était fonction de la dose de rHu-EPO administrée ($p=0,0001$) (51).

Une autre étude, celle de Kotto-Kome et *al.*, montrait également que l'utilisation de la rHu-EPO dès la première semaine de vie réduisait de manière modérée le nombre de transfusion de CGR tardive (OR = 0,56, IC95% [0,37-0,83] $p= 0,036$) (52).

Cela est également en accord avec le mécanisme d'action de la rHu-EPO puisqu'elle agit comme un facteur de croissance qui stimule la production de globules rouges. L'obtention de taux suffisamment importants d'EPO n'apparaît qu'après plusieurs semaines.

Concernant les pratiques transfusionnelles et ses alternatives, il était nécessaire que nos groupes soient comparables. Dans les deux groupes, il y avait un respect du protocole d'indication de CGR qui était comparable. Le volume moyen par transfusion était significativement plus bas au CHR d'Orléans (14,5mL/kg vs 17,4mL/kg, $p<0,0001$). Le CHRU de Tours avait donc tendance à transfuser des quantités plus importantes que ne le recommande la HAS. Il était donc licite de penser que le CHRU de Tours utilisait des valeurs d'hémoglobininémie plus restrictive pour transfuser ; or, l'analyse des valeurs d'hémoglobininémie indiquant les transfusions de CGR en fonction du jour de vie ne mettait pas en évidence de seuils transfusionnels différents entre les 2 centres.

Les spoliations sanguines sur les 3 premiers jours de vie étaient statistiquement plus importantes dans le groupe rHu-EPO+. Cette perte sanguine précoce peut peut-être expliquer le fait que le jour de vie de la première transfusion soit plus précoce. Cependant lorsque l'on s'intéresse aux premières transfusions de

CGR réalisées avant et au 21^{ème} jour de vie, le jour médian de la première transfusion dans les 2 groupes devient similaire.

La supplémentation en fer est indispensable dans la prévention de l'anémie du prématuré puisque la carence martiale, par l'absence de réserve et le fort potentiel de croissance, est physiologique chez le nouveau-né grand prématuré. Cependant les modalités de la supplémentation en fer chez ces patients restent floues notamment sur le moment d'initiation du traitement, les doses à administrer, la durée du traitement et la surveillance à long terme. Dans notre étude, la supplémentation en fer était initiée plus précocement au CHR d'Orléans qu'au CHRU de Tours (15 jours vs. 29 jours, $p < 0,0001$). De plus, la posologie maximale quotidienne de fer était plus importante (6mg/kg/j vs. 4mg/kg/j, $p < 0,0001$). Si la tolérance alimentaire le permettait (>100 ml/kg/j), une supplémentation en fer par voie entérale dès la seconde semaine de vie plutôt qu'à 1 mois de vie a montré un effet bénéfique sur les besoins transfusionnels du nouveau-né grand prématuré avec une réduction significative du volume de CGR transfusé après J14 dans l'étude de Franz et al. de 31,7 ml/kg à 15,8 ml/kg, $p=0,0014$ (53). Concernant les doses à administrer, une méta-analyse de 2019 ne retrouvait pas de majoration de l'incidence d'ECUN, de ROP, de maladie respiratoire chronique, de leucomalacie périventriculaire ou de sepsis lors de l'utilisation de fortes doses de fer (> 5 mg/kg/j) par rapport aux doses habituellement utilisées (2 à 4 mg/kg/j) (54). Il résultait, lors d'une supplémentation en fer de plus de 8 semaines, une augmentation de l'hémoglobine, de la ferritine et une diminution de l'anémie et de la carence en fer. Il n'y avait pas de surcharge en fer retrouvé dans l'ensemble des études de cette méta-analyse. La physiopathologie de l'anémie tardive du prématuré étant due à deux mécanismes : le déficit en EPO et la carence martiale, nous pouvons nous demander si la différence statistiquement significative retrouvée sur la première transfusion tardive, entre nos deux populations, n'est pas uniquement liée à une supplémentation martiale débutée plus tardivement au CHRU de Tours en comparaison au CHR d'Orléans. Les posologies quotidiennes de supplémentation martiale utilisées au CHRU sont concordantes avec les recommandations de l'EPSGHAN. En effet, ces dernières préconisent de débiter à la dose de 2 à

3mg/kg/j, sans dépasser 5mg/kg/j compte-tenu des risques liés à une surcharge en fer et de monitorer la ferritinémie tout au long de la supplémentation pour adapter les doses.

Concernant les morbidités, il y avait statistiquement plus de ROP, de canal artériel persistant, d'ECUN et de maladie respiratoire sévère chez les enfants du CHRU de Tours. En effet, au CHRU de Tours, la ROP est détecté à l'aide d'un outil la Retcam (dispositif de rétinophotographie et caméra grand champ) qui est plus sensible que l'ophtalmoscopie indirecte ; de plus, beaucoup de données étaient manquantes au CHR d'Orléans devant des enfants transférés dans des niveaux 2a ou 2b plus rapidement.

Au CHRU de Tours, les praticiens ont pour habitude de prendre en charge le canal artériel persistant dès les 24 premières heures de vie pour les enfants nés à moins de 29SA et pesant moins de 1000 grammes. Au CHR d'Orléans, il n'y a pas de protocole à ce sujet mais plutôt un consensus d'équipe avec la préconisation de réalisation d'une échographie cardiaque chez les moins de 28 SA dans les 48 premières heures. Or dans la pratique, elle n'est réalisée que si l'enfant est en ventilation invasive ou en ventilation non invasive avec des besoins en oxygène > 30%. Il n'est donc pas possible de comparer ces données.

De la même manière pour l'ECUN et la maladie respiratoire sévère, le CHR d'Orléans et le CHRU de Tours n'ont pas les mêmes protocoles d'alimentation entérale et de sevrage de la ventilation.

Il existe par conséquent des protocoles de service et de stratégies de prise en charge trop différents pour tirer des conclusions de ces résultats sur les morbidités.

Les enfants de notre étude ne sont donc pas comparables sur leurs profils qui semblent plus « graves » au CHRU de Tours et sur les alternatives aux transfusions ; mais les pratiques transfusionnelles quant à elles le sont. Il serait donc nécessaire lors d'une prochaine étude, de rendre ses groupes plus comparables pour en tirer des conclusions.

L'anémie du prématuré est une question quotidienne dans les services de néonatalogies et les mesures préventives semblent jouer un rôle essentiel pour réduire les besoins transfusionnels. Plusieurs mesures ont largement démontré leur efficacité. En effet, le clampage retardé du cordon ombilical a fait ses preuves dans la prévention de l'anémie du prématuré, notamment avec l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite à la naissance. La réduction de la spoliation sanguine par une prescription raisonnée des prélèvements sanguins et l'utilisation de microtubes est essentielle. La nécessité d'une supplémentation martiale est largement reconnue même si les protocoles diffèrent dans les services de néonatalogie. En revanche, la question quant à la nécessité d'une supplémentation en EPO n'est pas franchement résolue et les résultats de notre étude ne nous permettent pas d'argumenter en faveur de cette supplémentation puisque le bénéfice clinique semble modeste chez les enfants prématurés < 32SA ou < 1500g alors qu'il s'agit d'une thérapeutique onéreuse avec un mode d'administration sous-cutané 3 fois par semaine pouvant être douloureux pour l'enfant.

Cependant, un point n'a pas été abordé dans notre étude : il s'agit du possible effet bénéfique de la rHu-EPO sur le neurodéveloppement. En effet, il a été démontré que l'érythropoïétine a des effets neuroprotecteurs dans des modèles précliniques de lésions cérébrales néonatales (56). Les résultats d'une méta-analyse de quatre essais randomisés et contrôlés portant sur un total de 1133 nourrissons ont retrouvé une diminution de tout trouble du neurodéveloppement à 18 et 22 mois (RR = 0,62 avec IC95% 0,48 à 0,8) (26) et moins de nourrissons ayant reçu de l'érythropoïétine que ceux ayant reçu un placebo avaient un score inférieur à 70 (des scores plus élevés indiquant une meilleure performance) sur l'indice de développement mental des échelles de Bayley sur le développement des nourrissons et des jeunes enfants, troisième édition (Bayley-III) (odds ratio, 0.51 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,31 à 0,81). L'étude « PENUT » a par conséquent évalué l'innocuité et l'efficacité de l'EPO à dose élevée et précoce pour la neuroprotection chez les enfants extrêmement prématurés (28). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe érythropoïétine et le groupe placebo en ce qui concerne l'incidence de décès ou de troubles

graves du développement neurologique à l'âge de 2 ans (97 enfants [26 %] contre 94 enfants [26 %] ; risque relatif, 1,03 ; IC à 95 %, 0,81 à 1,32 ; $P=0,80$). Devant ces résultats, il semble nécessaire de réaliser d'autres études sur l'effet de l'EPO sur le devenir neurologique des anciens grand prématurés.

Notre étude comportait plusieurs limites. La première limite était imputable au design de l'étude puisqu'il s'agissait d'un recueil de données rétrospectives, de bas niveau de preuve avec des données manquantes. De plus, il s'agissait d'une étude bi-centrique avec des pratiques cliniques différentes qui ont pu influencer les résultats de notre étude.

Conclusion

Dans cette étude rétrospective menée chez les nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA et moins de 1500g, le traitement par rHu-EPO semblait avoir peu d'intérêt chez les enfants nés à plus de 30 SA compte tenu des faibles besoins transfusionnels. Chez les nouveau-nés de moins de 30 SA, le traitement par rHu-EPO ne réduisait pas de manière significative les besoins transfusionnels. Le bénéfice clinique était donc limité.

Il serait intéressant de pouvoir étudier le devenir neurologique à deux ans chez ces enfants du fait du rôle potentiellement protecteur de la rHu-EPO.

Bibliographie

1. Obladen, M., M. Sachsenweger, and M. Stahnke, Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr*, 1988. 147(4): p. 399-404.
2. Ringer, S.A., et al., Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics*, 1998. 101(2): p. 194-200.
3. Joshi, A., et al., Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics*, 1987. 80(1): p. 79-84.
4. Keyes, W.G., et al., Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level. *Pediatrics*, 1989. 84(3): p. 412- 7.
5. Abu Jawdeh, E.G., et al., The effect of red blood cell transfusion on intermittent hypoxemia in ELBW infants. *J Perinatol*, 2014. 34(12): p. 921-5.
6. Zagol, K., et al., Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr*, 2012. 161(3): p. 417-421 e1.
7. Poets, C.F., U. Pauls, and B. Bohnhorst, Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr*, 1997. 156(4): p. 311-6.
8. Westkamp, E., et al., Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate*, 2002. 82(4): p. 228-32.
9. Bell, E.F., et al., Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*, 2005. 115(6): p. 1685-91.
10. Bifano, E.M., F. Smith, and J. Borer, Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia. *J Pediatr*, 1992. 120(2 Pt 1): p. 292-6.
11. DeMaio, J.G., et al., Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. *J Pediatr*, 1989. 114(6): p. 1039-41.
12. Stute, H., B. Greiner, and O. Linderkamp, Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1995. 72(3): p. F194-6.
13. Blau, J., et al., Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr*, 2011. 158(3): p. 403-9.
14. Paul, D.A., et al., Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics*, 2011. 127(4): p. 635-41.
15. Baer, V.L., et al., Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion*, 2011. 51(6): p. 1170-8.

16. Baer, V.L., et al., Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*, 2011. 51(9): p. 1933-9.
17. Dos Santos, A.M., et al., Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*, 2011. 159(3): p. 371-376 e13.
18. Bell, E.F., et al., Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*, 2005. 115(6): p. 1685-91.
19. Kirpalani, H., et al., The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*, 2006. 149(3): p. 301-307.
20. Rabe, H., et al., Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003248.
21. Vain, N.E., et al., Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014. 384(9939): p. 235-40.
22. Rabe, H., et al., Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(2 Pt 1): p. 205-11.
23. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2018;218(1):1-18.
24. Eschbach J, Egrie J, Downing M, Browne J, Adamson J. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* Jan;1987 316(2):73–78.
25. Halpérin D, Wacker P, Lacourt G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* May;1990 116(5):779–786.
26. Ohlsson A, Aher S, Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2: CD004863
27. Aher S, Ohlsson A, Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;1:CD004868
28. 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.
29. Ohlsson, A. and S.M. Aher, Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 4: p. CD004863.

30. Lopez, E., et al., [Recombinant human erythropoietin in neonates: guidelines for clinical practice from the French Society of Neonatology]. *Arch Pediatr*, 2015. 22(10): p. 1092-7.
31. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2009;33:29–34.
32. Juul S. Erythropoietin in anemia of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(5):80e4.
33. Aladangady N. Blood transfusion and short term outcomes in premature infants. *E-PAS* 2014, p 4113252.
34. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology* 2018;114:7–16.
35. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36:27–42.
36. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry M. Management of anaemia in pre-term infants. *British Journal of Haematology* 2020;188:354-366
37. Ohlsson A, Aher S, Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;11:CD004863
38. Aher S, Ohlsson A, Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;2:CD004868
39. Siddappa, A.M., et al., The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology*, 2007. 92(2): p. 73- 82.
40. Shanmugha Priya R.A., Krishnamoorthy R., Panicker V.K., Ninan B, Transfusion support in preterm neonates <1500 g and/or <32 weeks in a tertiary care center: A descriptive study, *Asian J Transfus Sci*. 2018 Jan-Jun; 12(1): 34–41.
41. Whyte, R. and H. Kirpalani, Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(11): p.CD000512.
42. Baer VL, Henry E, Lambert DK, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion* 2011;51:264-9.
43. Franz AR, Engel C, Bassler D 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*, 2020; 324(6):560-570.
44. : Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birthweight preterm infants: a prospective controlled study. *Pediatrics International* 2005;47(1):67-71.

45. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001;108(4):934-42.
46. Song J, Sun H, Xu F, Kang W, Gao L, Guo J. Recombinant human erythropoietin improves neurological outcomes in very preterm infants. *Annals of Neurology* 2016;80(1):24-34.
47. Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1998;79(1):F44-8.
48. Avent M, Cory BJ, Galpin J, Ballot DE, Cooper PA, Sherman G, et al. A comparison of high versus low dose recombinant human erythropoietin versus blood transfusion in the management of anaemia of prematurity in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics* 2002;48(4):227-33.
49. Haiden N, Cardona F, Schwindt J, Berger A, Kuhle S, Homoncik M, et al. Changes in thrombopoiesis and platelet reactivity in extremely low birth weight infants undergoing erythropoietin therapy for treatment of anaemia of prematurity. *Thrombosis and Haemostasis* 2005;93(1):118-23.
50. Lauterbach R, Kachlik P, Pawlik D, Bajorek I. Evaluation of treatment results for anemia of prematurity treated with various doses of human recombinant erythropoietin. *Pediatrics Polska* 1995;70(9):739-44.
51. Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on “late” transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2002;22(2):108–11.
52. Kotto-Kome AC, Garcia MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low- birth-weight neonates, on “early” and “late” erythrocyte transfusions: a meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2004; 24(1):24–9.
53. Arnon, S., et al., The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol*, 2007. 24(2): 95-100.
54. McCarthy E.K., Dempsey E.M., Kiely M.E., Iron supplementation in preterm and low birth weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutrition Reviews*, 2019 : 77(12):865–877.
55. Lien : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_neonatologie_-_fiche_de_synhtese.pdf
56. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol* 2014; 51:481-8.

Tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants nés avant 30 semaines d'aménorrhée selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine

	Pas rHu-EPO (n=144)	rHu-EPO (n=175)	P
Age gestationnel (semaines ^{jours}) médiane [min-max]	27 ^{5/7} [24 ^{1/7} -29 ^{6/7}]	27 ^{4/7} [23 ^{6/7} -29 ^{6/7}]	0,28
Poids de naissance (grammes) médiane [min-max]	1000 [540-1400]	915 [470-1490]	0,053
PAG, n (%)	14 (9,7)	21 (12)	0,52
Sexe masculin, n (%)	76 (52,7)	86 (49,1)	0,52
Déroulement de la grossesse et péri-partum			
HTA maternelle, n (%)	38 (26,4)	47 (26,8)	0,92
Rupture prématurée des membranes, n (%)	97 (67,4)	124 (70,8)	0,5
Corticothérapie anténatale complète, n (%)	97 (67,4)	115 (65,7)	0,76
Sulfate de magnesium, n (%)	107 (74,3)	102 (58,2)	0,003
Césarienne, n (%)	92 (63,9)	97 (55,4)	0,13
Score d'Apgar à 5 min médiane [min-max]	8 [0-10]	8 [1-10]	0,21
Intubation, n (%)	88 (61,1)	74 (42,3)	0,0008
Réanimation cardio-vasculaire, n (%)	8 (5,5)	8 (4,6)	0,69
Surfactant, n (%)	129 (89,6)	119 (68)	<0,0001
Période néonatale et morbi-mortalités			
Poids à 7 jours de vie (grammes) médiane [min-max]	995 [600-1430]	915 [536-1450]	0,047
Δ Z-score (J7-PN), moyenne (écart-type)	-0,51 (0,42)	-0,51 (0,33)	0,92
Poids à 28 jours de vie, médiane [min-max]	1440 [710-2105]	1318 [800-2038]	0,02
Δ Z-score (J28-PN), moyenne (écart-type)	-0,57 (0,42)	-0,37 (0,48)	0,0004
Durée KTC, médiane [min-max]	25 [7-113]	24 [10-130]	0,3
Alimentation entérale complète, médiane [min-max]	26 [7-155]	26 [11-120]	0,08
Traitement pour PCA, n (%)	70 (48,6)	23 (13,1)	<0,0001
ECUN, n (%)	8 (5,5)	2 (1,7)	0,02
Chirurgie néonatale, n (%)	20 (13,9)	1 (5,7)	<0,0001
HIV, n (%)	50 (34,9)	45 (25,7)	0,08
HIV de haut-grade, n (%)	11 (7,7)	7 (4)	0,16
Durée de ventilation mécanique, médiane [min-max]	1 [0-94]	1 [0-100]	0,49
Durée de ventilation non invasive, médiane [min-max]	40 [0-153]	31 [1-125]	<0,0001
Support ventilatoire à 40 semaines d'âge post-menstruel, n (%)	24 (20,5) (27)	14 (10,8) (45)	0,03
Rétinopathie du prématuré, n (%) (données manquantes)	21 (15,7) (10)	9 (6,4) (34)	0,01
Laser pour rétinopathie, n (%)	9 (6,7)	4 (2,8)	0,13
Décès néonatal, n (%)	12 (8,3)	12 (6,8)	0,62

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante, HIV : Hémorragie intra-ventriculaire, HTA : Hypertension artérielle, KTC : Cathéter central, PCA : Persistance du canal artériel, PAG : Petit pour l'âge gestationnel, rHu-EPO : Érythropoïétine recombinante humaine.

Tableau 2 : Analyse univariée des facteurs en rapport avec le risque transfusionnel et la pratique des transfusions de culot de globules rouges

	Pas de rHu-EPO (n=144) (292 transfusions de CGR)	rHu-EPO (n=175) (409 transfusions de CGR)	p
Facteurs de risque de transfusions multiples			
[Hémoglobine] à la naissance (g/dL)	14,5 (2)	14,4 (2)	0,68
Jour de vie lors 1 ^{ère} transfusion de CGR, médiane [min-max]	8 [0-49]	6,5 [0-33]	0,005
Spoliations sanguines des 3 premiers jours (mL), médiane [min-max]	4,56 [2,42-9,73]	5,01 [2,07-12,75]	0,0016
Respect protocole d'indication des transfusions de CGR, n (%)	198 (67,8)	298 (73,9) (6)	0,08
Modalités de traitement par rHu-EPO et supplémentation en fer et foldine			
Jour de vie introduction rHu-EPO, médiane [min-max]	-	7 [5-34]	
Nombre de doses reçues rHu-EPO, médiane [min-max]	-	17 [2-27]	
Jour de vie introduction fer médiane [min-max]	29 [14-134]	15 [10-121]	<0,0001
Dose maximale quotidienne de fer (mg/kg), médiane [min-max]	4 [0-6]	6 [0-10]	<0,0001
Dose cumulée de fer reçue sur les 42 premiers jours de vie (mg/kg), moyenne (écart-type)	31,5 (33,9)	77,7 (59,6)	<0,0001
Jour d'introduction de la spéciafoldine, médiane [min-max]	27 [14-134]	15 [10-69]	<0,0001
Caractéristiques des transfusions de CGR			
Enfants non transfusés, n (%)	42 (29,2)	64 (36,6)	0,16
Nombre de transfusions de CGR / enfant, moyenne (écart-type)	2 (2,2)	2,3 (2,8)	0,78
Nombre de transfusions de CGR/enfant transfusé, moyenne (écart-type)	2,8 (2,2)	3,7 (2,6)	0,007
Quantité de CGR reçus/ enfant (mL), médiane [min-max]	29 [0-275]	22,5 [0-228]	0,14
Quantité de CGR reçus/ enfant transfusé (mL), médiane [min-max]	44 [12-275]	40,5 [11-228]	0,76

Tableau 3 : Facteurs associés de manière indépendante au volume de CGR transfusé par régression multiple

	Coefficient β	r	p	VIF
Constante	229,36			
Jour de vie lors de la 1^{ère} transfusion	-0,31	-0,4	<0,0001	1,78
Terme de naissance	-5,48	-0,19	0,001	1,62
Traitement par rHu-EPO	-7,43	-0,09	0,09	1,08
Taux d'hémoglobine à la naissance	-1,61	-0,08	0,13	1,12
Spoliations sanguines	0,0007	0,03	0,54	1,18

Figure 1 : Classification de Bell modifiée pour l'ECUN

	Stade	Signes généraux	Signes radiographiques	Signes digestifs
ECUN suspectée	<i>IA</i>	Apnées/bradycardies Instabilité thermique	Aération digestive normale ou iléus modéré	Résidus gastriques/vomissements Distension abdominale
	<i>IB</i>	Idem IA	Idem IA	Idem IA + rectorragies
ECUN légère	<i>II A</i>	Idem IB	Iléus radiologique, > 1 anse dilatée, pneumatose intestinale localisée	Idem IB + Distension abdominale importante Bruits hydro-aériques absents
ECUN modérée	<i>II B</i>	IIA + Thrombopénie + acidose métabolique modérée	Idem IIA + pneumatose intestinale étendue, aéroportie	Cédème de la paroi abdominale Anses digestives palpables Sensibilité abdominale
ECUN avancée	<i>III A</i>	IIB + acidose mixte, choc, coagulopathie, apnées/bradycardies sévères	IIB + Anses intestinales proéminentes, ascite	Cédème de la paroi important Erythème et induration cutanés Distension abdominale majeure
ECUN compliquée	<i>III B</i>	Choc Détérioration des constantes vitales et biologiques	Pneumopéritoine	Perforation digestive

Figure 2 : Classification de la rétinopathie des prématurés

Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération ou néovascularisation fibrovasculaire extrarétinienne
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie pré-plus	Plus de tortuosité vasculaire que la normale, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
Maladie plus	Dilatation et tortuosité vasculaires d'au moins deux quadrants de l'œil

Figure 3 : Diagramme de flux

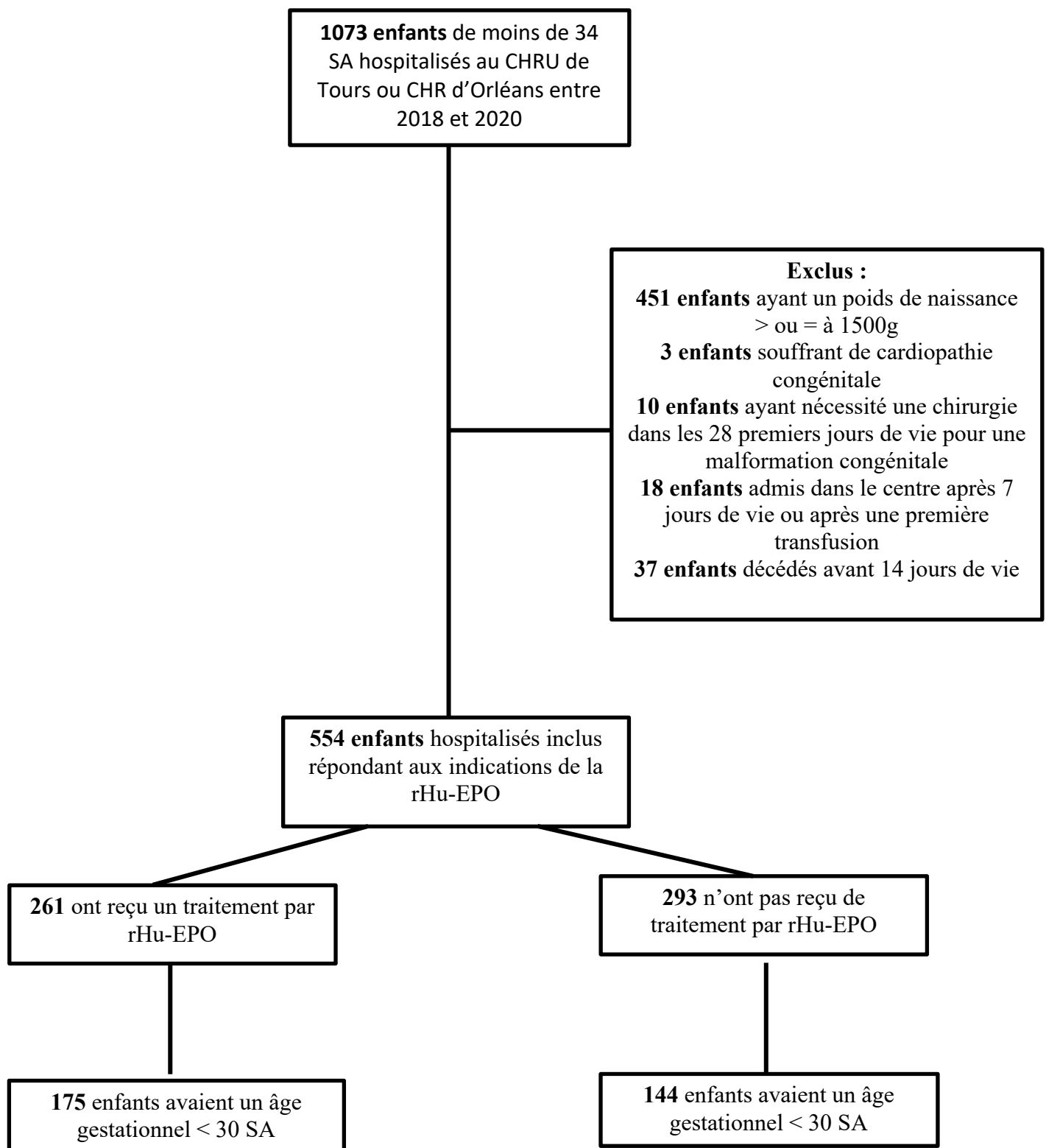


Figure 4 : Nombre de transfusion de CGR moyen par enfant en fonction du terme de naissance et selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine

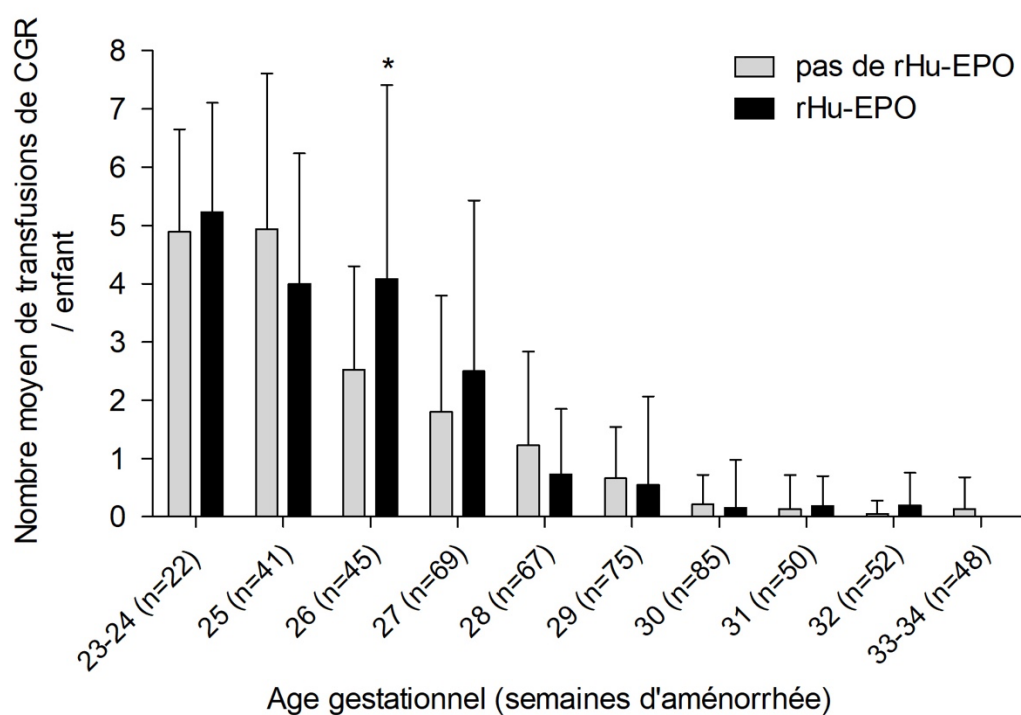


Figure 5 : Pourcentage d'enfants non transfusés en fonction du terme de naissance selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine

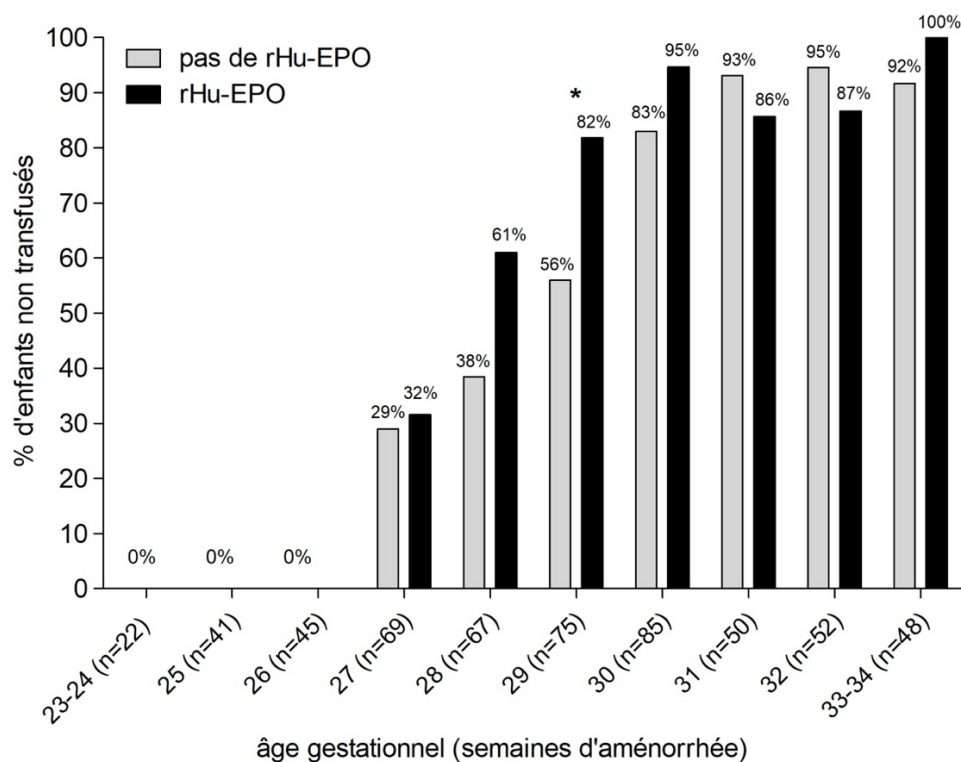


Figure 6 : Valeurs des hémoglobinémies indiquant la réalisation d'une transfusion de CGR selon le jour de vie et le centre hospitalier.

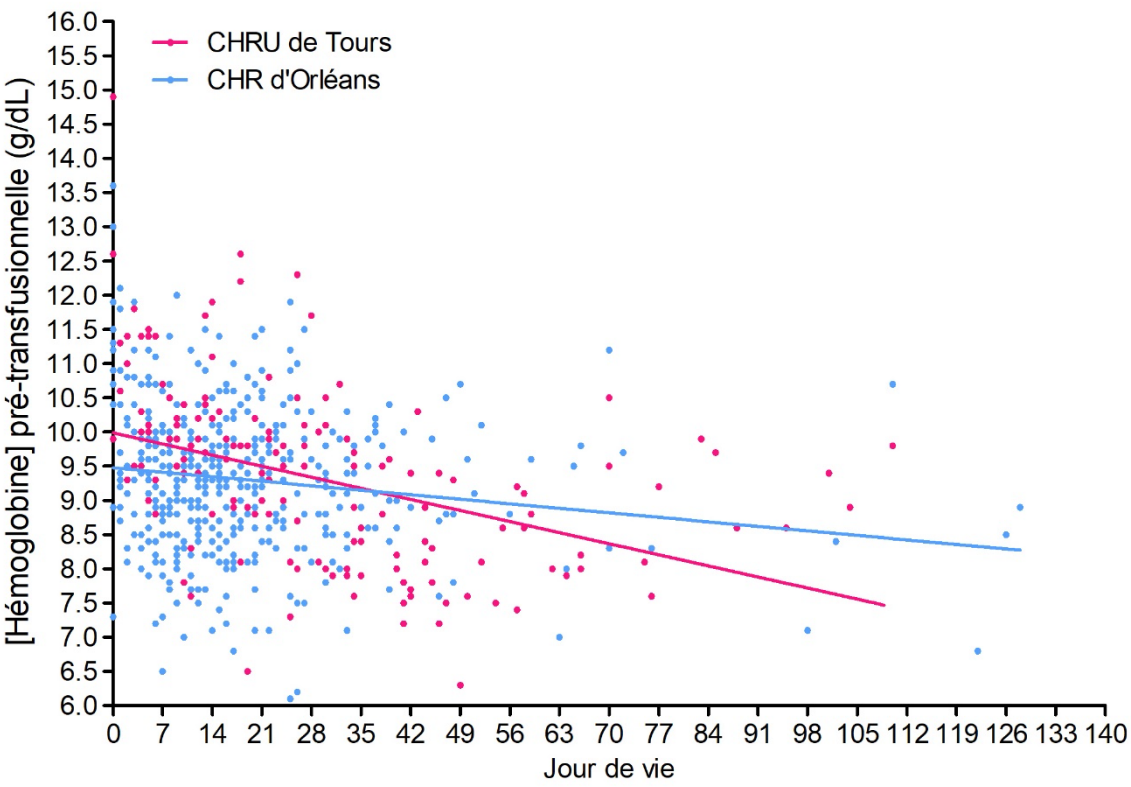


Figure 7 : Pourcentage d'enfants non transfusés, ayant reçu une transfusion ou plus d'une transfusion en fonction du terme de naissance et selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine

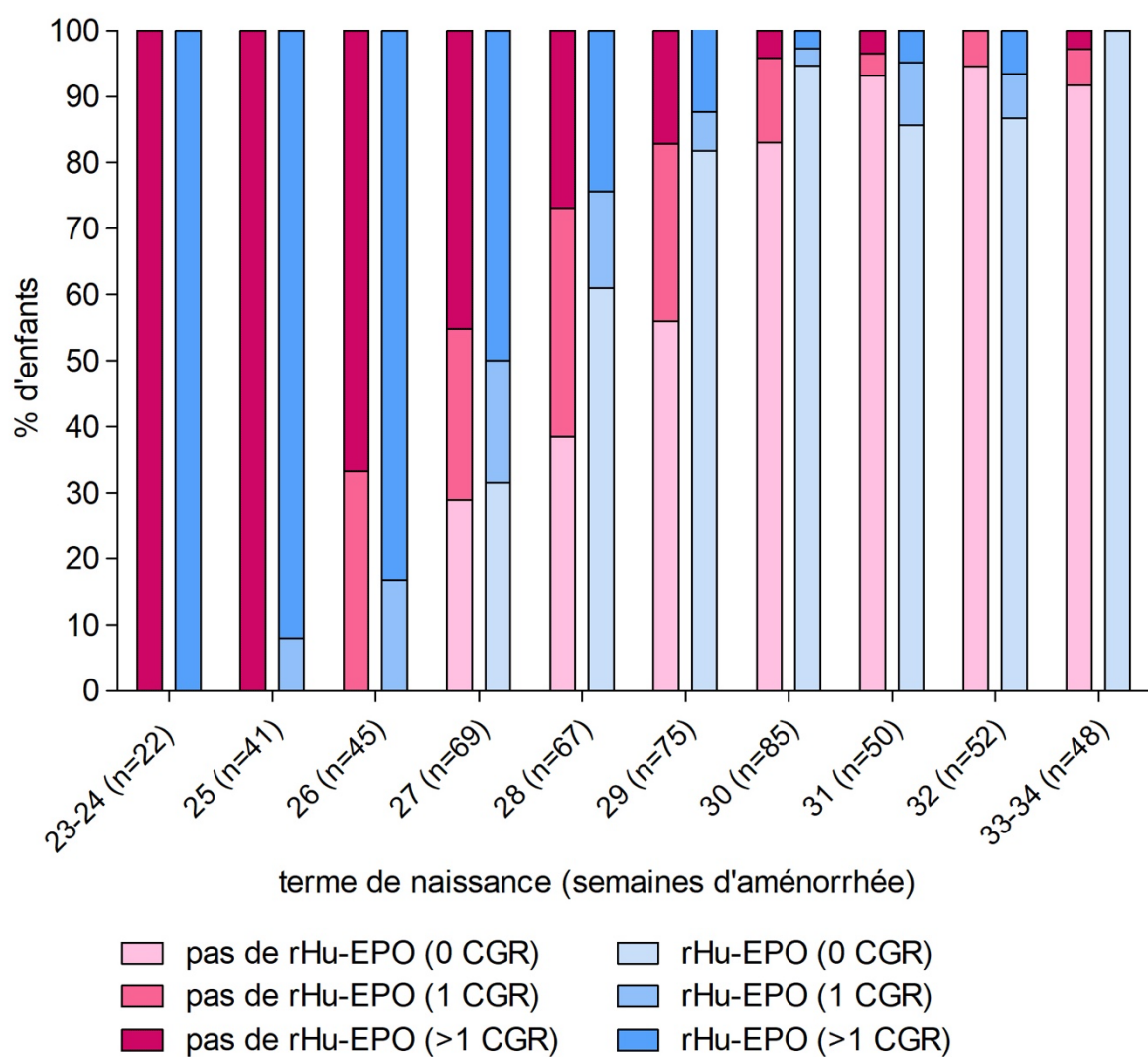


Figure 8 : Jour de vie de la transfusion de CGR chez les enfants monotransfusés selon le traitement par érythropoïétine recombinante humaine

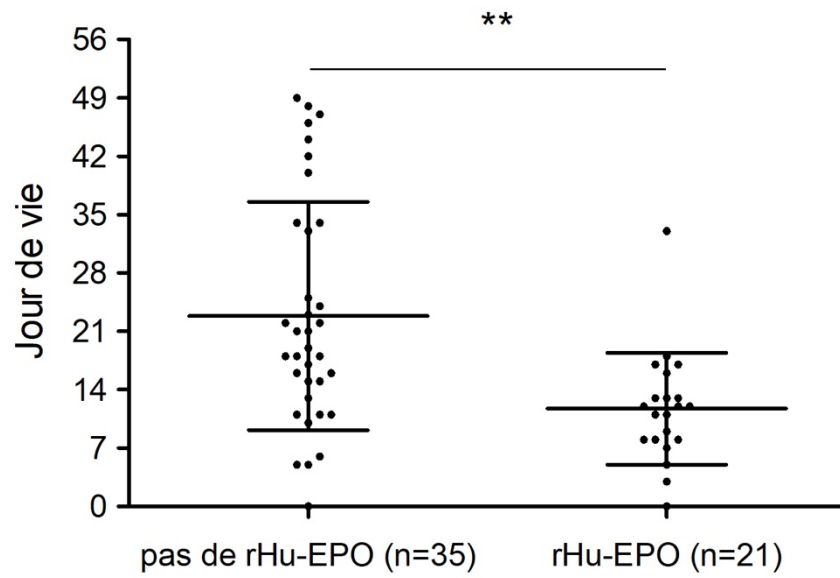
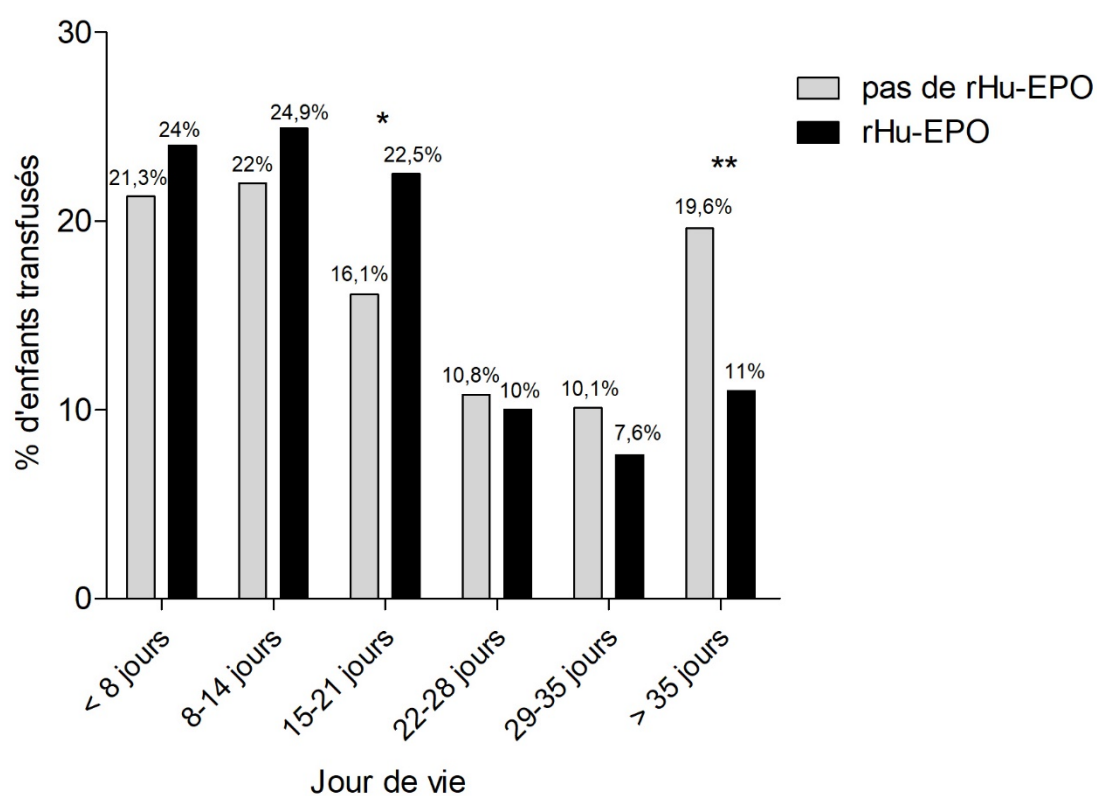


Figure 9 : Pourcentage d'enfants transfusés selon le jour de la première transfusion et le traitement par érythropoïétine recombinante humaine



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in red ink, consisting of a stylized 'E' with a small circle in the middle of the top horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BAILLY Noémie

73 Pages – 3 Tableaux – 9 Figures

Résumé :

Introduction : L'anémie est fréquente à la période néonatale chez les enfants nés prématurément. L'érythropoïétine recombinante humaine (rHu-EPO) est une molécule utilisée pour prévenir les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) dans ce contexte. Cependant, son efficacité reste controversée conduisant un tiers des services de néonatalogie français à interrompre son usage. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt du traitement par la rHu-EPO quant à la réduction des besoins transfusionnels dans une population récente de nouveau-nés prématurés.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre le mois de Janvier 2018 et Décembre 2020, dans le centre hospitalier de Tours qui a interrompu le traitement par rHu-EPO en 2010 (groupe rHu-EPO-) et le centre hospitalier d'Orléans qui l'a poursuivi (groupe rHu-EPO+). Les enfants prématurés répondant aux indications de traitement par rHu-EPO étaient éligibles. Les besoins transfusionnels (nombre moyen de transfusions de CGR, volumes de CGR reçus) ainsi que les facteurs associés aux multiples transfusions de CGR ont été comparés selon l'exposition ou non à la rHu-EPO.

Résultats : Cinq-cents cinquante-quatre enfants ont été inclus dans notre étude. Les enfants nés à plus de 30 semaines d'aménorrhée (SA) présentaient de très faibles besoins transfusionnels (90,7% des enfants (213/235) ne nécessitaient pas de transfusion de CGR, nombre moyen de transfusion de CGR par enfant : 0,14). Chez les enfants nés avant 30 SA, 29.2% des enfants ne nécessitaient pas de transfusion de CGR dans le groupe rHu-EPO- (42/144) et 36.6 % dans le groupe rHu-EPO+ (64/175) ($p=0,16$). Le volume médian de CGR reçus par enfant transfusé était de 44 ml dans le groupe rHu-EPO- et 40,5 ml dans le groupe rHu-EPO+ ($p=0,76$).

Conclusion : Compte tenu des faibles besoins transfusionnels chez les enfants nés à plus de 30 SA, le traitement par rHu-EPO semble avoir peu d'intérêt. Chez ceux nés à moins de 30 SA, le traitement par rHu-EPO ne réduisait pas de manière significative les besoins transfusionnels dans notre population.

Mots clés : anémie, prématurité, érythropoïétine recombinante humaine, transfusion de concentrés de globules rouges

Jury :

Président du Jury :	Professeur Delphine MITANCHEZ
Directeur de thèse :	Docteur Géraldine FAVRAIS
Membres du Jury :	Docteur Roselyne BRAT
	Docteur Julien LEJEUNE
	Docteur Laure CARNEIRO

Date de soutenance : 29 juin 2022